

Streptozotocin İle Oluşturulan Diabetik Sıçanlarda, Diabetin Eritrosit Çapı, Hemogloblin Düzeyi ve Eritrosit Ozmotik Frajlitesine Etkisi

Gülizar ATMACA¹ Kadir KAYMAK,² Şentürk ÇİFTÇİ³

ÖZET

Gereç ve yöntem: Bu çalışmada yaklaşık 190 gram ağırlığında olan erkek Wistar sıçanlar kullanıldı. pH 4.5 sitrat tamponda eritilmiş 65 mg/kg streptozotocin (STZ) tek doz intraperitoneal enjeksiyonla verilerek sıçanlarda diabet oluşturuldu. Eritrosit ozmotik frajlitesi 10 non-diabetik kontrol sıçan ve 20 STZ ile oluşturulan diabetik sıçanda ölçüldü. Kan glukoz düzeyi, glukoz oksidaz metodu kullanımıyla ölçüldü. Hemogloblin düzeyi spektrofotometrede 450 nm'de ölçüldü. Eritrosit çapı mikrometrik metod ile ölçüldü.

Bulgular ve Sonuç: STZ ile oluşturulan diabetik sıçan eritrosit ozmotik frajlitesinde kontrollerinkine kıyasla artış gözlemlendi. Non-diabetik sıçan eritrositlerine kıyasla, STZ ile oluşturulan diabetik sıçan eritrositlerinde eritrosit çapında artış gözlemlendi.

Anahtar Kelimeler: Deneysel diabet, Eritrosit ozmotik frajlitesi, Eritrosit çapı

SUMMARY

EFFECTS OF DIABETES ON THE ERYTHROCYTE DIAMETER, HEMOGLOBINE LEVEL AND THE ERYTHROCYTE OSMOTIC FRAGILITY IN STRETOZOTOCIN INDUCED DIABETIC RATS

Material and method: In this study were used male Wistar rats weighing ~ 190 g. Diabetes was induced in rats by a single intraperitoneal injection of 65 mg/kg streptozotocin dissolved in citrat buffer (pH 4.5). Erythrocyte osmotic fragility were measured in 10 non-diabetic control rats and 20 streptozotocin induced diabetic rats. Blood glucose level was measured using a glucose oxidase metod. Hemoglobin level was measured in a spectrophotometry at 450 nm. Erythrocyte diameter was measured using a micrometric metod.

Findings and Conclusion: In erythrocytes from streptozotocin induced diabetic rats were observed increase in the osmotic fragility as compared with erythrocytes from non-diabetic rats. In erythrocytes from STZ indused diabetic rats were observed increase in the erythrocyte diameter as compared with erythrocytes from non-diabetic rats.

Keywords: Experimental diabetes, Erythrocyte osmotic fragility, Erythrocyte diameter

¹Uzm. Dr. Trakya Ü. Tıp Fak. Fizyoloji ABD

²Prof. Dr. Trakya Ü. Tıp Fak. Fizyoloji ABD.

³Uzm. Dr. Trakya Ü. Tıp Fak. Fizyoloji ABD.

GİRİŞ

Diabetes mellitus (DM) multihormonal bir endokrinopatidir. Hem deneysel hem de insan diabetinde insülin azalmış, glukagon ve somatostatin miktarı artmıştır. İnsülin/ glukagon molar oranı azalmıştır (1-3). Alloxan ve STZ (Streptozotocin) ile deneysel diabet yapılan sıçanlarda pankreasın immüno-reaktif somatostatin miktarının arttığı ve δ hücrelerinde hiperplazi olduğu bilinmektedir. IDDM (İnsüline bağımlı diabetes mellitus)'de somatostatin artışının glukagon salgılanmasını bastırmaya yönelik bir homeostatik mekanizma olduğu düşünülmektedir (4).

Serbest radikaller bir veya daha fazla eşlenmemiş elektronlar içeren bileşiklerdir (5) ve DM'de serbest radikaller artmış olup; proteinlerin non-enzimatik glikosilasyonuna, monosakkarid oto-oksidasyonuna, polyol ortak yolu aktivitesine ve antioksidan dönüşümün azalmasına sebep olur (6,7). Okside glutasyonun glutatyona redüksiyonu için glutasyon redüktaz tarafından kullanılan NADPH (Nikotinamid adenin dinükleotid fosfatın indirgenmiş şekli) polyol ortak yolu vasıtasıyla glükozun sorbitole redüksiyonu için aldoz redüktaz tarafından da kullanılır (8-10). Hiperglisemi polyol ortak yolunu aktive eder ve diabetiklerde artan sorbitol sentezi NADPH azalmasına sebep olur ve bu da glutasyon oluşumunu azaltır (9,11). STZ ile oluşturulan diabetik sıçan eritrositlerinde glutasyon peroksidaz, katalaz ve superoksit dismutaz enzim aktiviteleri azalmıştır (12).

DM'de hipergliseminin eritrositlerde yaptığı değişikliğin biyokimyasal mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, hipergliseminin eritrosit lipid peroksidasyonuna ve membranda peroksidatif hasara yol açtığı bilinmektedir (13). Ayrıca glutasyon azalmasının askorbik asit (AA) azalmasına, membran proteinlerinin oksidatif hasarına ve eritrosit membranı zedelenmesine sebep olduğu ifade edilmektedir (10,14). Eritrosit membranında ortaya çıkan bütün bu değişimlerin sonucu diabetik eritrositlerde Na-pompa aktivitesinde (15), eritrosit deformabilite yeteneğinde (16) ve membran akıcılığında azalma olduğu düşünülmektedir (17). Diabetik hastalarda ve deney hayvanlarında eritrosit membranında Na^+ , K^+ - ATPazın ve eritrosit membran akıcılığının azaldığı, eritrosit volümünün artmış olduğu bildirilmiştir (18-21). Eritrosit membran iskeletinin esas komponenti olan β -spektrin proteini ve membran elastikiye-tinden sorumlu olan diğer proteinlerden ankyrin ve protein 4.2'nin glikosillenerek oksidatif hasara uğradığı ve

bunun da eritrosit deformabilite yeteneğinde azalmaya sebep olduğu ifade edilmektedir (22).

Plazma lipidleri ile eritrosit membranı lipid komponenti arasında bir denge bulunur ve eritrositlerde yağ asidi sentezi yoktur. Eritrositler pasif değişim ve aktif içe alım yolları ile fosfolipidlerini yeniden düzenlerler. STZ ile oluşturulan diabetik sıçan eritrosit membranı total fosfolipid ve fosfotidil kolin asilasyonunda azalma, eritrosit membranı lipid metilasyonunda artma ve bununla eşzamanlı olarak da Na^+ , K^+ - ATPazın aktivitesinde azalma olduğu bilinmektedir (23-25).

Yapılan bütün bu çalışmalardan edinilen bilgilerin ışığı altında, diabetes mellitusun eritrosit membran yapısını ve metabolizmasını etkilediği düşüncesi ile bu çalışmada STZ ile oluşturulan diabetik sıçanlarda, diabetin eritrosit ozmotik fragilitesi, hemoglobin düzeyi ve eritrosit çapına etkisini araştırmayı amaçladık.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada 10 adet sağlıklı, 20 adet STZ ile oluşturulan diabetik Wistar erkek sıçan kullanıldı. Ortalama 190 g ağırlığında olan sıçanlara pH 4.5 sitrat tamponda eritilmiş 65 mg/kg STZ tek doz, kontrollere ise sadece sitrat tampon intraperitoneal olarak verildi. Açlık kan şekeri (AKŞ) düzeyi 250 mg/dl üzerinde olan sıçanlar çalışmaya dahil edildi (21). Hem STZ ile oluşturulan diabetik sıçanlara hem de kontrol sıçanlara hiçbir ek tedavi uygulanmadı. STZ verildikten 5 gün sonra diastikle idrarda şeker düzeyi pozitif olan sıçanlara intrakardiyak girilerek biri heparinli diğeri heparinsiz iki ayrı enjektöre kan alındı. Heparinli kandan eritrosit ozmotik fragilitesi, heparinsiz kandan AKŞ, hemoglobin ve eritrosit çapı ölçümleri yapıldı.

Eritrosit ozmotik fragilitesi; ozmolalitesi NaCl ile ayarlanan pH 7.2 fosfat tamponlu; 300, 200, 180, 160, 140, 120 ve 50 mosm/kg ozmolaliteli solüsyonlara eşit miktar (hemoglobin pipeti ile 20 μ l) kan ilave edilip, 37 °C'de 30 dk inkübe edildi. Hemolize olmamış eritrositlerin çökmesi için tüpler 10 dk 2000 devirde santrifüj edildi. Her tübün üst kısmındaki sıvıda hemoglobin konsantrasyonu spektrofotometreyle 450 nm'de ölçüldü ve standart hemoliz eğrisi çizilerek eritrositlerin ozmotik direnç sınırları saptandı.

Serum glukoz düzeyi; glukoz oksidaz metodu ile belirlendi. Kör, standart ve örnek tüplerine 2'şer ml reaktif kondu. Kör tüpüne 20 μ l distile su, standart tüpüne 20 μ l glukoz standart çözeltisi ve örnek tüpüne 20 μ l serum eklendi, 37 °C'de 10 dk

inkübe edildikten sonra 510 nm dalga boyunda absorbanları ölçülerek, AKŞ hesaplandı.

Eritrosit çapı mikrometrik yöntemle saptandı. İzotonik NaCl solüsyonu içindeki eritrositlerin birbirine dik iki çapı büyük büyütme altında taksimatlı okuler ile ölçüldü ve bulunan değer bir aralığa uyan değerle çarpılarak eritrosit çapı belirlendi. Her deney hayvanı için 25 eritrositte ölçüm yapıp ortalaması alındı.

Hemogloblin ölçümü spektrofotometrik yöntemle yapıldı. 5 ml hemogloblin miyari üzerine hemogloblin pipeti ile 20 µl kan ilave edildi, 5 dakika bekledikten sonra 450 nm'de okundu. Hemogloblin miyari olarak % 0.4 NH₄OH kullanıldı.

İstatistiksel analizde ortalamaların farklılığının değerlendirilmesinde Mann Whitney U testi ve basit korelasyon analizi kullanıldı. Değerler dağılım, ortalama ± standart sapma şeklinde verildi, p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

STZ ile oluşturulan diabetik 20 sıçan üzerinde yapılan araştırmanın toplu sonuçları tablo I'de ve 10 kontrol sıçan üzerinde yapılan araştırmanın toplu sonuçları tablo II'de gösterilmiştir. Deney ve kontrol grubu arasındaki AKŞ, hemogloblin ve eritrosit çapı değerleri tablo III'te, % hemoliz oranları tablo IV ve şekil I'de gösterilmiştir. STZ ile oluşturulan diabetik sıçanlarda AKŞ dağılımı 259-412 mg/dl olup, ortalama 317.75±14.97 mg/dl olarak bulunmuştur. Kontrol grubunda ise AKŞ dağılımı 90-140 mg/dl arasında olup, ortalama 118.1±13.80 mg/dl olarak bulunmuştur. İki grubun dağılımları arasındaki fark istatistiksel olarak önemlidir (p<0.05).

Tablo I: STZ ile oluşturulan diabetik sıçan grubunda ölçülen parametrelerin mutlak değerleri

Sıçan	AKŞ (mg/dl)	Hemogloblin (g/dl)	Erit. Çapı (µm)	% HEMOLİZ (Osmolalite, mosm/kg)					
				120	140	160	180	200	300
1	337	14.06	7.93	95.8	90.4	68.3	39.0	8.7	4.1
2	261	16.97	7.89	93.7	88.8	72.4	31.0	9.1	4.5
3	265	14.83	7.96	98.9	59.0	39.3	5.3	3.0	2.5
4	380	16.14	8.00	98.7	84.1	42.0	20.1	15.2	9.8
5	403	15.66	8.00	92.4	67.3	41.7	14.0	9.0	4.0
6	381	16.35	7.96	96.6	90.4	74.9	31.8	18.0	9.7
7	403	16.31	7.93	96.9	91.1	70.0	30.7	8.8	4.2
8	309	17.28	7.89	84.3	74.0	25.1	6.2	3.5	2.4
9	261	16.42	7.86	92.9	90.1	60.9	13.7	6.6	2.8
10	264	17.28	7.96	92.6	74.4	33.3	10.8	8.5	3.1
11	412	17.90	8.00	95.9	81.9	54.0	35.6	27.0	2.8
12	319	17.28	8.00	75.7	64.0	26.5	9.6	4.2	3.0
13	406	16.14	7.93	83.3	83.1	79.7	16.0	4.8	1.7
14	263	15.66	7.93	89.4	75.8	62.5	25.1	10.8	3.0
15	279	16.35	7.89	81.9	72.2	47.6	26.1	8.7	4.0
16	259	17.00	7.96	90.3	75.7	48.9	29.6	11.7	4.2
17	278	16.31	8.00	80.7	76.1	31.0	26.3	13.3	5.4
18	287	16.83	7.93	89.8	78.4	43.0	15.4	9.7	1.6
19	306	15.66	7.96	87.3	82.6	30.4	23.2	6.9	1.3
20	278	17.01	7.93	79.4	73.3	61.6	18.5	5.6	2.4

Tablo II: Kontrol sıçan grubunda ölçülen parametrelerin mutlak değerleri

Sıçan	AKŞ (mg/dl)	Hemogloblin (g/dl)	Erit. Çapı (µm)	% HEMOLİZ (Osmolalite, mosm/kg)					
				120	140	160	180	200	300
1	119	16.11	7.93	93.1	46.5	48.4	35.6	10.5	2.4
2	124	16.76	7.86	93.7	87.2	58.9	34.8	11.4	2.3
3	90	16.83	7.86	82.9	71.2	59.2	23.8	9.8	3.4
4	100	16.76	7.82	78.1	69.7	32.7	8.4	3.9	1.7
5	113	13.93	7.82	97.2	78.8	34.4	5.6	4.4	1.3
6	127	17.00	7.96	72.4	53.6	43.0	14.0	8.1	3.9
7	140	16.83	8.00	73.0	45.7	42.3	9.0	6.0	3.4
8	140	16.49	7.78	96.8	80.8	32.3	5.0	4.2	1.1
9	100	16.39	7.89	78.0	61.1	29.6	10.0	7.7	1.4
10	128	17.04	7.00	94.5	73.8	32.7	11.0	8.8	1.2

STZ ile oluşturulan diabetik sıçanlarda hemogloblin düzeyi dağılımı 14.83-17.28 g/dl olup, ortalama 16.36±0.21 g/dl olarak bulunmuştur. Kontrol sıçanlarda ise hemogloblin düzeyi dağılımı 15.93-17.04 g/dl olup, ortalama 16.63±0.16 g/dl olarak bulunmuştur. İki grubun dağılımı arasındaki fark önemli değildir (p>0.05).

Deney ve kontrol grubu arasındaki eritrosit çapıyla ilgili değerler tablo III'te verilmiştir. STZ ile oluşturulan diabetik sıçanlarda eritrosit çapı dağılımı 7.86-8.00 µm olup, ortalama 7.94±0.06 µm olarak bulunmuştur. Kontrol grubunda ise eritrosit çapı dağılımı 7.82-8.00 µm olup, ortalama 7.88±0.09 µm olarak bulunmuştur. İki grubun eritrosit çapı dağılımları arasındaki fark istatistiksel olarak önemli bulunmuştur (p < 0.05).

Tablo III: İki grup arasında eritrosit çapı, açlık kan şekeri ve hemogloblin değerlerinin karşılaştırılması

	KONTROL (n=10)		DIABETİK (n=20)	
	Dağılım	Ortalama±SD	Dağılım	Ortalama±SD
Eritrosit Çapı (µm)	7.82-8.00	7.88±0.09	7.86-8.00	7.94±0.06 *
AKŞ (mg/dl)	90-140	118.1±13.80	259-412	317.75±14.97 *
Hemogloblin (g/dl)	15.93-17.04	16.63±0.16	14.83-17.28	16.36±0.21

* p<0.05 Mann Whitney-U testine göre kontrol grubu ile anlamlı farklı.

STZ ile oluşturulan diabetik sıçanlarda açlık kan şekeri düzeyleri ile hemogloblin konsantrasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır (r = -0.53, t = -13.25). Ayrıca STZ ile oluşturulan diabetik sıçanlarda açlık kan şekeri düzeyleri ile eritrosit çapları arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır. (r= 0.15, t = 0.65).

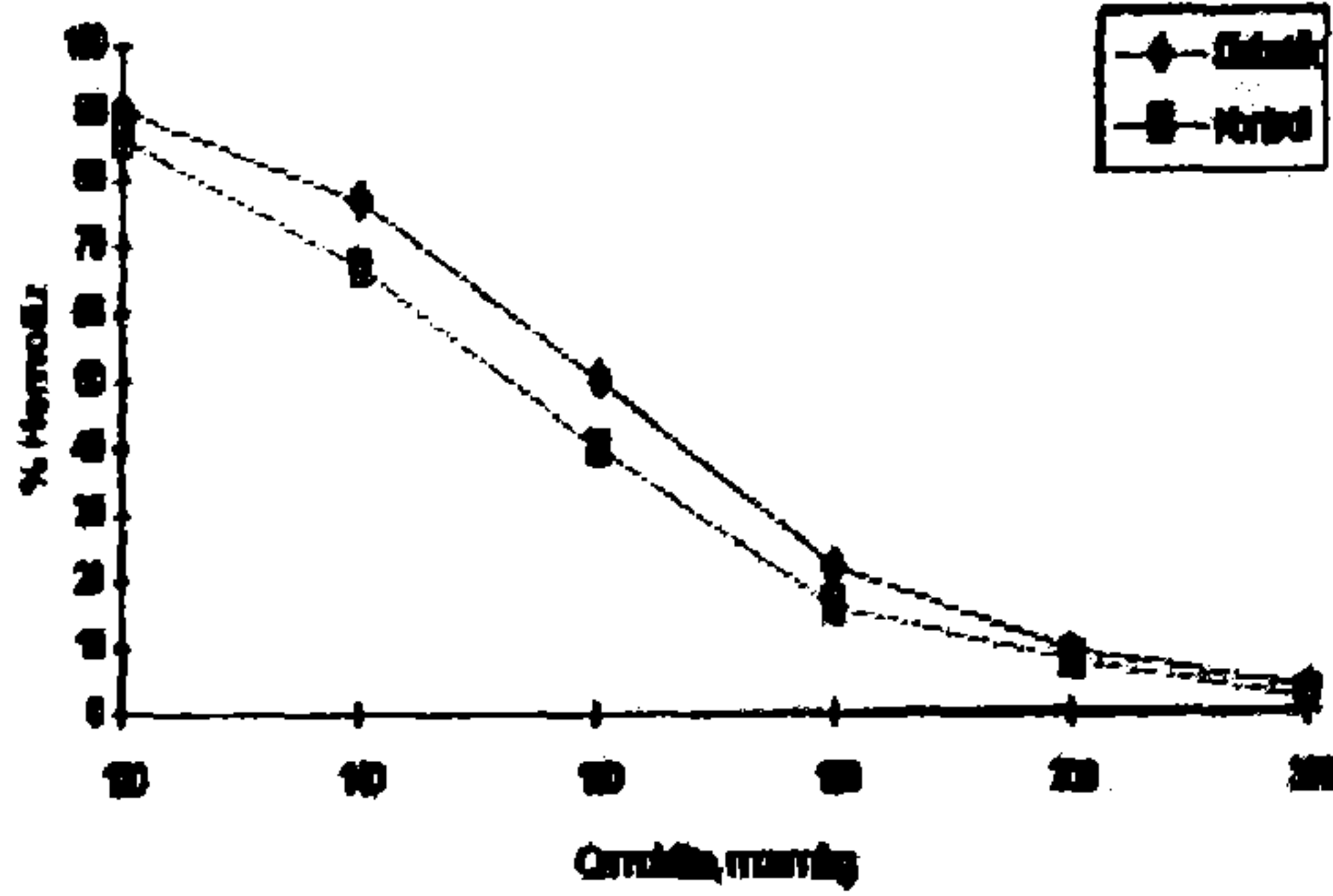
Konrollere kıyasla STZ ile oluşturulan diabetik sıçanlarda 120 mosm/kg ozmolaliteli çözeltide %4.06 oranında; 140 mosm/kg ozmolaliteli çözeltide

%10 oranında; 160 mosm/kg ozmolaliteli çözeltide %10.09 oranında; 180 mosm/kg ozmolaliteli çözeltide %6.04 oranında; 200 mosm/kg ozmolaliteli çözeltide %1.48 oranında ve 300 mosm/kg ozmolaliteli çözeltide %1.62 oranında daha fazla hemoliz görülmüştür. STZ ile oluşturulan diabetik sıçan eritrositlerinde kontrollerinkine göre en belirgin hemoliz farkı 140 ve 160 mosm/kg ozmolaliteli çözeltilerde saptanmıştır ($p < 0.05$).

Tablo IV: İki grup arasındaki % Hemoliz oranlarının karşılaştırılması

Osmolalite (mosm/kg)	% HEMOLİZ (Kontrol; n=10)		% HEMOLİZ (Diabetik; n=20)	
	Değer	Ortalama±SD	Değer	Ortalama±SD
120	72.4-97.2	85.17±10.26	75.7-98.8	86.23±10.21
140	45.7-87.2	66.84±14.51	59.0-91.1	76.84±10.81 *
160	29.6-58.9	48.06±9.38	25.1-74.9	30.13±15.30 *
180	5.0-35.6	15.96±11.34	5.3-35.6	22.00±18.22
200	4.2-11.6	7.70±2.54	3.0-27.0	9.16±9.05
300	1.1-3.9	2.23±0.67	1.3-9.8	3.82±2.28 *

* $p < 0.05$ Mann-Whitney-U testine göre kontrol grubu ile anlamlı farklı.



Şekil I: Eritrosit osmotik fragilitesi

TARTIŞMA

Diabette etyopatogenez ne olursa olsun temel patoloji insülin eksikliği veya etkisizliği sonucu hücre içine glukozun girememesi ve hücrelerde yeterince kullanılamamasıdır. DM'de insülin azalmış, glu-kagon hiperglisemiye rağmen artmıştır. DM'de görülen hipergliseminin sebebi gliko-jenoliz, glukoneojenez ve gastrointestinal sistemden emilen glukozun yeterince kullanılamamasına bağlanmaktadır (14-16).

STZ ile deneysel diabet oluşturduğumuz sıçanlarda ortalama AKŞ düzeyini 317.75 ± 14.97 mg/dl, kontrol grubunda ise ortalama 118.1 ± 13.80 mg/dl olarak bulduk ve istatistiksel değerlendirme sonucunda aradaki farkın anlamlı olduğunu belirledik ($p < 0.05$). Bulgularımızın Jain ve

arkadaşlarının bulguları ile tutarlı olduğunu saptadık. Jain ve arkadaşları STZ ile diabetik yapılan sıçanlarda ortalama AKŞ düzeyini 376 ± 28 mg/dl, kontrollerde ise 113 ± 9 mg/dl olarak bulmuşlardır (17).

Temelde eritrosit şekli eritrositi çevreleyen ortama, yüzey gerilimine, membran esnekliğine, eritrosit yaşına ve metabolik durumuna, ATP miktarına bağlıdır. Hipergliseminin eritrosit membran yapısında ve metabolizmasında birçok değişikliğe neden olduğu bilinmektedir. Hem insan hem de deneysel diabette hipergliseminin eritrosit membranı lipid bileşiminde değişikliğe yol açtığı, lipid ve protein peroksidasyonuna neden olduğu, bütün bu değişimlerin sonucunda da diabetik eritrositlerde Na-pompa aktivitesinde değişme, eritrosit deformabilite yeteneğinde ve eritrosit membran akıcılığında azalma olduğu ifade edilmektedir (15-19, 21-29).

STZ ile oluşturulan diabetik ve kontrol sıçan grubumuzda eritrosit çapı ölçümlerini mikrometrik yöntemle yaptık. Diabetik sıçanlarda eritrosit çapını ortalama 7.94 ± 0.06 μ m kontrollerde ise 7.88 ± 0.09 μ m olarak bulduk. İstatistiksel olarak aradaki farkın anlamlı olduğunu belirledik ($p < 0.05$). Literatürde STZ ile oluşturulan diabetik sıçan eritrosit çapının mikrometrik yöntemle ölçülmesine ilişkin bir veriye rastlanamamıştır. Bununla birlikte Kowluru ve arkadaşlarının STZ ile oluşturulan diabetik sıçanlarda yaptığı bir çalışmada, diabetik sıçan eritrositlerinde Na^+ pompa yetersizliğinin paketlenmiş hücre volümünü % 11-29 oranında artırdığı bildirilmiş olup, paketlenmiş hücre volümündeki artışın diabetin şiddeti ile ilişkili olduğu ifade edilmiştir (21). Ayrıca, Le Petit-Thevenin ve arkadaşlarının STZ ile oluşturulan diabetik sıçanlarla yaptığı bir çalışmada MCV 54 ± 1.5 fl (femtolitre), kontrollerde ise 53 ± 1.0 fl olarak bulunmuş olup, aradaki farkın istatistiksel olarak önemli olmadığı bildirilmiştir (23).

Hem insan hem de deneysel diabette, eritrosit membranı integral proteinlerinden biri olan Na^+ , K^+ -ATPaz aktivitesine ilişkin literatürde farklı veriler vardır. Na^+ , K^+ -ATPaz aktivitesinin azaldığını bildiren birçok yayına karşın (15,19,21,25-27), arttığına ilişkin bilgiler de bulunmaktadır (28,29).

STZ ile oluşturulan diabetik ve kontrol sıçanlarda yaptığımız eritrosit osmotik fragilite çalışmalarımızda, en belirgin ve istatistiksel olarak anlamlı hemoliz farkını 140 ve 160 mosm/kg ozmolaliteli çözeltilerde saptadık. STZ ile oluşturulan diabetik sıçan eritrositlerinde %50 hemoliz 160 mosm/kg ozmolaliteli çözeltide meydana geldi. Bulgularımız Kowluru ve

arkadaşlarının eritrosit ozmotik fragilite çalışmalarının sonuçları ile tutarlı olmakla birlikte, elde ettiğimiz değerler biraz daha farklıydı. Değerlerimiz Kowluru ve arkadaşlarının değerlerine kıyasla daha düşüktü. Kowluru ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada STZ ile oluşturulan diabetik sıçan eritrositlerinde %50 hemolizin 165 mosm/kg ozmolaliteli çözeltide meydana geldiği ve kontrollere kıyasla 3 kattan fazla bir hemoliz oranı elde edildiği bildirildi. Ayrıca artan ozmotik fragilite derecesinin Na⁺ pompa bozukluğunun büyüklüğü ile ilişkili olduğu vurgulandı (21). Ayrıca, hem insan hem de deneysel diabet çalışmalarında Na⁺,K⁺-ATPaz aktivitesine ilişkin farklı veriler olmasına rağmen, eritrosit ozmotik fragilitesinin arttığı yönünde görüş birliği bulunmaktadır ve bunun insülin tedavisi ile normale döndüğü ileri sürülmektedir (21,25,29).

Non-enzimatik glikosillenme protein moleküllerinin yapı ve fonksiyonlarını değişime uğratar. Hiperglisemi non-enzimatik glikosillenme olayını hızlandıran bir etken olup, diabette serum proteinlerinin ve hemoglobinin glikosilasyonu artmıştır. Hb A_{1c}'nin yüzdesi eritrosit içi glukoz konsantrasyonuna ve eritrosit yaşam süresine bağlıdır. DM'de Hb A_{1c} konsantrasyonu normalin iki katı kadar artmıştır (30-32).

STZ ile oluşturduğumuz diabetik sıçanlarda ortalama hemoglobin düzeyini 16.36±0.21

g/dl, kontrollerde ise 16.63±0.16 g/dl olarak bulduk ve istatistiksel değerlendirme sonucunda aradaki farkın anlamlı olmadığını (p > 0.05) belirledik.

Sıçanlarda normal hemoglobin değerleri 11.5-17.5 g/dl arasında olup (33), literatürde STZ ile oluşturulan diabetik sıçanlarda hemoglobin değerine ilişkin bir veriye rastlanamamıştır. Bununla birlikte, Le Petit-Thevenin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, STZ ile diabetik yapılan sıçanlarda MCH 18.5±0.6 pg, kontrollerde ise 19±0.5 pg olarak bulunmuş olup, aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bildirilmiştir (23). Ayrıca, Sayinalp ve arkadaşlarının diabetik hastalar-da yaptığı bir çalışmada, diabetiklerde ortalama hemoglobin değerinin erkeklerde 14.5 g/dl, kadınlarda 13.4 g/dl, kontrollerde ise erkeklerde 15.1 g/dl, kadınlarda 13.7 g/dl olduğu bildirilmiştir (12).

Bu çalışmadan çıkardığımız sonuca göre STZ ile oluşturulan diabetik sıçanlarda diabetin eritrosit çapını ve eritrosit ozmotik fragilitesini artırdığı, hemoglobin düzeyini etkilemediği kanaatine vardık. Ayrıca, STZ ile oluşturduğumuz diabetik sıçanlarda, AKŞ düzeyleri ile hemoglobin konsantrasyonları ve eritrosit çapları arasında anlamlı bir korelasyon bulamadık.

KAYNAKLAR

1. Doğan A: Ganong Tıbbi Fizyoloji. İstanbul: Barış Yayınevi, 1995: 362-383.
2. Brodoff BN, Bleicher SJ: Diabetes Mellitus and Obesity. London: Williams and Wilkins, 1982: 117-171.
3. Büyükdevrim AS: Diabetes Mellitus -I. İstanbul: İst. Ü. Yayınevi, 1989: 67-293.
4. Öbek A: İç Hastalıkları. İstanbul: Güneş Yayınevi, 1990: 46-89.
5. Cinaz P, Hasanoglu A, Bostancı İ, Batı E ve Bideci A: İnsüline bağımlı diabetes mellitusda serum β karoten, vitamin A ve E düzeyleri. Ulusal Endokrin Dergisi (UED) 1994; 4(3): 21-25.
6. Paolisso G, D'Amore A, Balbi V, Volpe C, Gaezerano D, Guigliano D et al: Plasma vitamin C affects glucose homeostasis in healthy subjects and in non insülin dependent diabetics. Am. J. Physiol. 1994; 266: E 261- E 268
7. Sinclair AJ, Lunec J, Girling AJ and Barnett AH: Modulators of free radical activity in diabetes mellitus: role of ascorbic acid. EXS. 1992; 62: 343-52.
8. Menteş G ve Eröz B: Harper'ın Biyokimyası. İstanbul: Barış Yayınevi, 1993: 687-713.
9. Bayraktar F, Yılmaz C, Özgen G, Kabalak T, Tüzün M ve Hamulu F: Diabetes Mellitusta Acarbose uygulanmasına ilişkin ilk sonuçlar. UED 1994; 4(3): 47-59.
10. De Mattia G, Lauronti O, Bravi C, Ghiselli A, Luliano L and Balsano F: Effect of aldose reductase inhibition on glutathione redox status in erythrocytes of diabetic patients. Metabolism 1994; 43: 965-8.
11. Bono A, Laimi G, Catana A, Sarno A and Pandolfo L: Red cell peroxide metabolism in diabetes mellitus. Horm Metabol Res 1987; 19: 264-266.
12. Sekar N, Kanthasamy A, William S, Balasubramaniyan N and Govindasamy S: Antioksidant effect of vanadate on experimental diabetic rats. Acta Diabetol Lat 1990; 27: 285-93.
13. Jain SK, Levine SN, Duett J and Hollier B: Elevated lipid peroxidation levels in red blood cells of streptozotocin treated diabetic rats. Metabolism 1990; 39: 971-5.
14. Jain SK and Mc Vie R: Effect of glycemic control, race (white and black), and duration of diabetes on reduced glutathione content in erythrocytes of diabetic patients. Metabolism 1994; 43: 306-309.
15. Baldini P, Incerci S, Lambert-Gardini S, Sprendi A, Luly P et al: Membrane lipid alterations and Na-pumping activity in erythrocytes from IDDM and NIDDM subjects. Diabetes 1989; 38: 825-831.

16. Nehal M, Venugopal P and Baquer NZ: Changes in the lipid composition of red blood cells in hyperglycemic rats. *Bio Chem Int* 1990; 22 : 243-8.
17. Kamada T and Otsu S: Lower levels of erythrocyte membrane fluidity in diabetic patients. *Diabetes* 1983; 32: 585-591.
18. Hekimler Birliği Vakfı: Sodeman's Fizyopatoloji. Ankara: Türkiye Klinikleri Yayınevi, 1992: 1149-1163.
19. Henschel S, Henschel L, Lober M and Krantz S: ATPase and acetylcholinesterase activities in erythrocyte membranes after incubation with glucose and in streptozotocin diabetic rats. *Exp Clin Endocrinol* 1988; 91 : 20-6.
20. Kamada T, Mc Millian DE, Yamashita T and Otsuji S: Lowered membrane fluidity of younger erythrocytes in diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 1992; 16:1-6.
21. Kowluru R, Bitensky MV, Kowluru A, Dembo M, Keaton PA and Buican T: Reversible sodium pump defect and swelling in the diabetic rat erythrocyte: effects on filterability and implications for microangiopathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86 (9): 3327-31.
22. Schwartz RS, Madsen JW, Rybicki AC and Nagel RL: Oxidation of spectrin and deformability defects in diabetic erythrocytes. *Diabetes* 1991 ; 40 :701-8.
23. Le Petit -Thevenin J, Nobili O and Boyer J: Decreased acylation of phosphatidylcholine in diabetic rat erythrocytes. *Diabetes* 1988; 37 : 142-6.
24. Kowluru A, Kowluru RA: Phospholipid N-methylation in diabetic erythrocytes: effects on membrane Na-K ATPase activity. *Cell Biochem Funct* 1992; 10: 95-101.
25. Kowluru RA and Kowluru A: Erythrocyte sodium potassium ATPase activity and thiol metabolism in genetically hyperglycemic mice. *Metabolism* 1992; 41: 160-4.
26. Finotti P and Palatini P: Reduction of erythrocyte (Na-K) ATPase activity in type I (insulin-dependent) diabetic subjects and its activation by homologous plasma. *Diabetologia*. 1986; 29: 623-28.
27. Rahmani-Jourdhevil D, Mourayre Y, Vague P, Boyer J and Juhan-Vague I: In vitro insulin defect on ATPase activities in erythrocyte membrane from insulin dependent diabetics. *Diabetes*. 1987; 36: 991-95.
28. Nagamatsu S, Inoue N, Murakawa S and Matsui H: Evaluation of sodium and potassium pump activity and number in diabetic erythrocytes. *Acta Endocrinol*. 1986; 111: 69-74.
29. Suhail M and Rizvi SI: Red cell membrane (Na-K) ATPase in diabetes mellitus. *Biochem. Biophys. Res. Com.* 1987; 146: 179-86.
30. Terzioğlu M, Candan G, Şahin G, Dursun Ş , Yiğit G, Sipahioğlu F ve ark: Glikosillenmiş hemoglobinin (HbG1c) düzeyine göre gruplandırılmış Tip I diabetiklerde 2.3 DPG, kan gazları ve asid baz denge parametreleri arasındaki ilişkilerin incelenmesi. *Diabet Yıllığı* 1988; 6: 72-81.
31. Beisswenger PJ, Healy JC, Shultz EK: Glycosylated serum proteins and glycosylated hemoglobin in the assessment of glycemic control in insulin-dependent and non-insulin dependent diabetes mellitus. *Metabolism*. 1993; 42: 989-992.
32. Karazeybek AH, Güzel G: Glikohemoglobin metodu ile diabet takibi ve pronostik önemi. *Diabet Yıllığı*. 1983; 5:21-30.
33. Smith CA, Andrews CM, Collard JK, Hall DE, Walker AK: *Color Atlas of Comparative Diagnostic and experimental hematology*. 1994; 1(2): 9-14.