

# Streptozotocin İle Oluşturulan Diabetik Sıçanlarda, Diabetin Eritrosit Çapı, Hemoglobin Düzeyi ve Eritrosit Ozmotik Frajilitesine Etkisi

Gülizar ATMACA<sup>1</sup>, Kadir KAYMAK<sup>2</sup>, Şentürk ÇIFTÇİ<sup>3</sup>

## 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 frajilitesi 10 non-diabetik kontrol sıçan ve 20 STZ ile oluşturulan diabetik sıçanda ölçüldü. Kan glukoz düzeyi, glukoz oksidaz metodу kullanımıyla ölçüldü. Hemoglobin düzeyi spektrofotometrede 450 nm'de ölçüldü. Eritrosit çapı mikrometrik metod ile ölçüldü.

**Bulgular ve Sonuç:** STZ ile oluşturulan diabetik sıçan eritrosit ozmotik frajilitesinde 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 frajilitesi, Eritrosit çapı

## SUMMARY

### EFFECTS OF DIABETES ON THE ERYTHROCYTE DIAMETER, HEMOGLOBINE LEVEL AND THE ERYTHROCYTE OSMOTIC FRAGILITY IN STRETOZOTOCİN 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 induced 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

<sup>1</sup>Uzm. Dr. Trakya Ü. Tıp Fak. Fizyoloji ABD

<sup>2</sup> Prof. Dr. Trakya Ü. Tıp Fak. Fizyoloji ABD.

<sup>3</sup> Uzm. Dr. Trakya Ü. Tıp Fak. Fizyoloji ABD.

## GİRİŞ

Diabetes mellitus (DM) multihormonal bir endokrinopatidir. Hem deneyel hem de insan diabetinde insülin azalmış, glukagon ve somatostatin miktarı artmıştır. İnsülin/ glukagon molar oranı azalmıştır (1-3). Alloxan ve STZ (Streptozotocin) ile deneyel diabet yapılan sığanlarda pankreasın immunoreaktif 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 oksidasyonuna, poliol ortak yolu aktivitesine ve antioksidan dönüşümün azalmasına sebep olur (6,7). Okside glutatyonun glutatyon redüksiyonu için glutatyon redüktaz tarafından kullanılan NADPH (Nikotinamid adenin dinükleotid fosfatın indirgenmiş şekli) poliol ortak yolu vasıtıyla glükozun sorbitole redüksiyonu için aldoz redüktaz tarafından da kullanılır (8-10). Hiperglisemi poliol ortak yolunu aktive eder ve diabetiklerde artan sorbitol sentezi NADPH azalmasına sebep olur ve bu da glutatyon oluşumunu azaltır (9,11). STZ ile oluşturulan diabetik sığan eritrositlerinde glutatyon peroksidad, 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 glutatyon 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  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATPazın ve eritrosit membran akıcılığının azlığı, 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 sığan eritrosit membranı total fosfolipid ve fosfatidil kolin asilasyonunda azalma, eritrosit membranı lipid metilasyonunda artma ve bununla eşzamanlı olarak da  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATPazın aktivitesinde azalma olduğu bilinmektedir (23-25).

Yapılan bütün bu çalışmalardan edinilen bilgilerin ışığı altında, diabetes mellitusun eritrosit membran yapısını ve metabolizma-sını etkilediği düşüncesi ile bu çalışmada STZ ile oluşturulan diabetik sığanlarda, diabetin eritrosit ozmotik frajilitesi, hemoglobin düzeyi ve eritrosit çapına etkisini araştırmayı amaçladık.

## MATERIAL VE METOD

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

Eritrosit ozmotik frajilitesi; ozmolalitesi NaCl ile ayarlanan pH 7.2 fosfat tamponlu; 300, 200, 180, 160, 140, 120 ve 50 mosm/kg ozmolalitesi solüsyonlara eşit miktar (hemoglobin pipeti ile 20  $\mu\text{l}$ ) kan ilave edilip, 37 °C'de 30 dk inkübe edildi. Hemolize olmamış eritrositlerin çökmesi için tüpler 10 dk 2000 devirde santrifüj edildi. Her tübüñ 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  $\mu\text{l}$  distile su, standart tüpüne 20  $\mu\text{l}$  glukoz standart çözeltisi ve örnek tüpüne 20  $\mu\text{l}$  serum eklendi, 37 °C'de 10 dk

inkübe edildikten sonra 510 nm dalga boyunda absorbansları ölçülecek, 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 uygun değerle çarpılarak eritrosit çapı belirlendi. Her deney hayvanı için 25 eritrositte ölçüm yapılp ortalaması alındı.

Hemoglobin ölçümü spektrofotometrik yöntemle yapıldı. 5 ml hemoglobin miyari üzerine hemoglobin pipeti ile 20 µl kan ilave edildi, 5 dakika bekledikten sonra 450 nm'de okundu. Hemoglobin miyari olarak % 0.4 NH<sub>4</sub>OH kullanıldı.

Istatistiksel 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.

## BÜLGULAR

STZ ile oluşturulan diabetik 20 sıçan üzerinde yapılan araştırmancın toplu sonuçları tablo I'de ve 10 kontrol sıçan üzerinde yapılan araştırmancın toplu sonuçları tablo II'de gösterilmiştir. Deney ve kontrol grubu arasındaki AKŞ, hemoglobin ve eritrosit çapı değerleri tablo III'te, % hemoliz oranları tablo IV ve şekil 1'de gösterilmiştir. STZ ile oluşturulan diabetik sıçanlarda AKŞ dağılımı 259-412 mg/dl olup, ortalama  $317.75 \pm 14.97$  mg/dl olarak bulunmuştur. Kontrol grubunda ise AKŞ dağılımı 90-140 mg/dl arasında olup, ortalama  $118.1 \pm 13.80$  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

Sıra No	AKŞ (mg/dl)	Hemoglobin (g/dl)	Erit. Çapı (µm)	% HEMOLİZ (orantısal, yüzdesel)					
				120	140	160	180	300	
1	337	14.86	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	92.9	99.8	39.3	3.3	3.0	2.5
4	380	16.14	8.00	98.7	88.1	42.0	20.1	15.8	9.8
5	403	19.66	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	30.3	8.8	4.2
8	309	17.28	7.89	84.3	74.0	25.1	6.2	3.1	2.4
9	261	16.42	7.86	98.9	90.1	60.8	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	11.90	8.00	95.9	81.9	54.0	33.6	27.0	2.8
12	319	17.38	8.00	75.7	68.0	26.5	9.6	4.2	3.0
13	406	16.14	7.93	83.3	63.1	39.7	16.0	4.8	1.7
14	263	15.66	7.93	89.4	75.8	62.5	25.1	10.6	3.0
15	279	16.33	7.89	81.9	72.2	47.6	26.1	8.7	4.0
16	279	17.00	7.96	90.3	75.7	49.9	20.6	11.7	4.2
17	258	16.31	8.00	80.7	76.1	51.0	36.3	13.3	5.4
18	287	16.89	7.93	89.8	78.1	43.0	33.4	9.7	1.6
19	306	15.66	7.96	87.3	62.6	30.4	23.2	4.9	1.3
20	378	17.01	7.93	79.4	73.3	61.6	16.5	5.6	2.4

**Tablo II:** Kontrol sıçan grubunda ölçülen parametrelerin mutlak değerleri

Sıra No	AKŞ (mg/dl)	Hemoglobin (g/dl)	Erit. Çapı (µm)	% HEMOLİZ (orantısal, yüzdesel)					
				120	140	160	180	200	
1	119	16.11	7.93	93.1	46.5	48.4	33.6	10.5	2.4
2	124	16.76	7.86	93.7	87.3	58.9	34.8	11.6	2.3
3	98	16.13	7.86	82.9	71.2	58.2	23.8	9.8	3.4
4	100	16.76	7.82	76.1	69.7	32.7	8.4	3.9	1.7
5	113	15.93	7.82	97.3	78.8	34.4	5.6	4.4	1.3
6	127	17.00	7.96	72.4	53.6	49.0	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	33.1	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	7.03	94.5	71.8	31.7	11.0	8.8	1.2

STZ ile oluşturulan diabetik sıçanlarda hemoglobin düzeyi dağılımı 14.83-17.28 g/dl olup, ortalama  $16.36 \pm 0.21$  g/dl olarak bulunmuştur. Kontrol sıçanlarda ise hemoglobin düzeyi dağılımı 15.93-17.04 g/dl olup, ortalama  $16.63 \pm 0.16$  g/dl olarak bulunmuştur. İki grubun dağılımını 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  $7.94 \pm 0.06$  µm olarak bulunmuştur. Kontrol grubunda ise eritrosit çapı dağılımı 7.82-8.00 µm olup, ortalama  $7.88 \pm 0.09$  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 hemoglobin değerlerinin karşılaştırılması

	KONTROL (n=10)		DIABETİK (n=20)	
	Dğılım	Ozalansıd.	Dğılım	Ozalansıd.
Eritrok 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 *
Hemoglobin (g/dl)	15.93-17.04	16.63±0.16	14.83-17.28	16.36±0.11

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

STZ ile oluşturulan diabetik sıçanlarda açlık kan şekeri düzeyleri ile hemoglobin 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. ( $r = 0.15$ ,  $t = 0.65$ ).

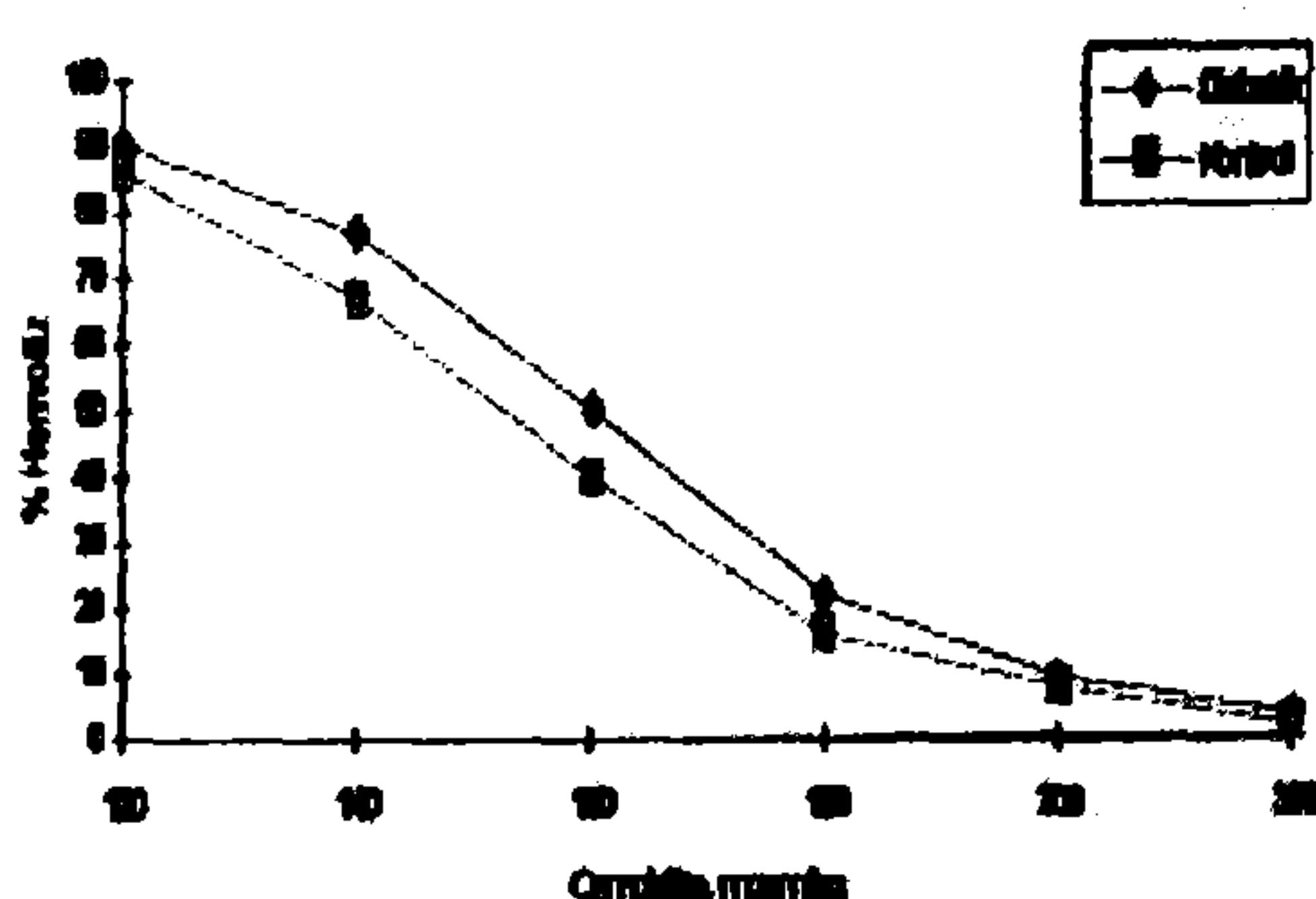
Konollere kıyasla STZ ile oluşturulan diabetik sıçanlarda 120 mosm/kg ozmolaliteli çözeltide %4.06 oranında; 140 mosm/kg ozmolaliteli çözeltide

%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

Osmalite (mosm/kg)	% HEMOLİZ (Kontrol: n=10)		% HEMOLİZ (Diabetik: n=20)	
	Düzen	Otulumuz±SD	Düzen	Otulumuz±SD
120	72.4±7.1	86.17±10.26	75.7±8.8	98.23±7.21
140	43.7±7.2	66.84±14.51	59.0±1.1	76.84±10.91 *
160	29.6±8.9	48.06±9.38	33.1±7.4	50.13±13.50 *
180	5.0±3.6	19.96±11.34	5.3±3.6	22.00±8.22
200	4.2±1.6	7.70±2.54	3.0±2.7	9.16±9.05
300	1.1±3.9	2.23±0.67	1.3±9.8	3.82±2.38 *

\* $p<0.05$  Mann Whitney U testine göre kontrol grubu ile anamli farklı



**Şekil 1:**Eritrosit osmotik frajilitesi

### 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 bağlımaktadır (14-16).

STZ ile deneysel diabet oluşturduğumuz sıçanlarda ortalama AKŞ düzeyini  $317.75\pm14.97$  mg/dl, kontrol grubunda ise ortalama  $118.1\pm13.80$  mg/dl olarak bulduk ve istatistiksel değerlendirme sonucunda aradaki farkın anamli 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  $376\pm28$  mg/dl, kontrollerde ise  $113\pm9$  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 ölçümelerini mikrometrik yöntemle yaptık. Diabetik sıçanlarda eritrosit çapını ortalama  $7.94\pm0.06$   $\mu\text{m}$  kontrollerde ise  $7.88\pm0.09$   $\mu\text{m}$  olarak bulduk. İstatistiksel olarak aradaki farkın anamli 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  $\text{Na}^+$  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  $54\pm1.5$  fl (semtolitre), kontrollerde ise  $53\pm1.0$  fl olarak bulunmuş olup, aradaki farkın istatistiksel olarak önemli olmadığı bildirilmiştir (23).

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

STZ ile oluşturulan diabetik ve kontrol sıçanlarda yaptığımız eritrosit ozmotik frajilite çalışmalarımızda, en belirgin ve istatistiksel olarak anamli 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 frajilite çalışmalarının sonuçları ile tutarlı olmakla birlikte, elde ettigimiz 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 frajilite derecesinin  $\text{Na}^+$  pompa bozukluğunun büyülüüğü ile ilişkili olduğu vurgulandı (21). Ayrıca, hem insan hem de deneysel diabet çalışmalarında  $\text{Na}^+,\text{K}^+$ -ATPaz aktivitesine ilişkin farklı veriler olmasına rağmen, eritrosit ozmotik frajilitesinin arttığı yönünde görüş birliği bulunmaktadır ve bunun insülin tedavisi ile normale döndüğü ileri sürülmektedir (21,25,29).

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

STZ ile oluşturduğumuz diabetik sıçanlarda ortalama hemoglobin düzeyini  $16.36 \pm 0.21$

g/dl, kontrollerde ise  $16.63 \pm 0.16$  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  $18.5 \pm 0.6$  pg, kontrollerde ise  $19 \pm 0.5$  pg olarak bulunmuş olup, aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı 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 frajilitesini 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. Büyükdervim 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, Hasanoğlu A, Bostancı İ, Batı E ve Bideci A: İnsüline bağımlı diabetes mellitusda serum  $\beta$  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 insulin 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'in 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, Cataina 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, Balasubramanian N and Govindasamy S: Antioxidant 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, İncerpi S, Lambert-Gardini S, Sprendi A, Luly P et al: Membrane lipid alterations and Na<sup>+</sup>-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<sup>+</sup>) ATPase activity in type I (insulin-dependent) diabetic subjects and its activation by homologous plasma. *Diabetologia*. 1986; 29: 623-28.
- 27.Rahmani-Jourdheuil 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.Terzioglu M, Candan G, Şahin G, Dursun Ş, Yiğit G, Sipahioglu F ve ark: Glikosilenmiş 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.