

# İnsulin ve Gliklazid Tedavisinin Streptozotosin Diabetik Rat Hipokampuslarında Lipid Peroksidasyonun Etkisi

## The Effect of Insulin and Gliclazide Treatment on Hippocampal Oxidant-Antioxidant System in Streptosotosine Diabetic Rats

Namık Delibaş

İbrahim Kılınç

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Isparta

### ÖZET

Diabetes mellitus, bozulmuş insülin sekrasyonu veya insülin etkisine direnç veya her iki durumun bir arada bulunması sonucu hiperglisemiyle karakterize bir metabolik hastalıktır. Diabetik nöropatinin patogeneğinde metabolik hipotez olarak adlandırılan şeker alkollerinin (polyol) aşırı yapımı, iskemi-hipoksi-oksitativ stres, önemli sinir hücresi proteinlerinin glikozilasyonu, nörotropin yada non-nörotropin büyüme faktörlerinin spesifik yetersizliği vardır. Diabette bilişsel yetilerde de kayıplar görülmektedir. Hipokampus bilişsel işlevler için önemli bir beyin bölgesidir ve buradaki değişimler bilişsel işlevleri etkileyebilecektir. Gliklazid, insülinin etkilerini potansiyalize etmesi ve antioksidan özelliği ile ön plana çıkan bir oral antidiabetiktir. Bu çalışmanın amacı insülin ve gliklazid tedavisinin hipokampus lipid peroksidasyonu (LPO) ve antioksidan enzim aktivitelerine etkilerindeki farkı ortaya koymaktır. Bu amaçla 6-7 aylık ve ortalama ağırlıkları 235 gr olan 32 adet sprague dowley türü ratlardan kontrol (n=9), diabetik (n=9), insülin alan (n=7) ve gliklazid (n=7) alan gruplar oluşturularak, 8 hafta sonunda rat hipokampuslarında lipid peroksidasyonu parametresi olan malondialdehid düzeyi tiyobarbitürik asit reaktivitesi olarak ölçüldü ve antioksidan enzim parametreleri olarak süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutasyon peroksidaz (GSH-Px) aktivitelerini spektrofotometrik olarak ölçtük. İstatistiksel olarak Mann-Whitney U testinde  $p < 0.050$  olan değerler anlamlı kabul edildi. Diabetik grupta belirgin şekilde yüksek olan LPO her iki tedavi ile anlamlı şekilde düzeldi. Malondialdehid değerleri, anlamlılık düzeyleri karşılaştırıldığında, diabet grubu ile insülin grubu arasında  $p = 0.021$ , diabet grubu-gliklazid grubu arasında  $p = 0.020$  bulundu. Antioksidan enzim aktivitelerine insülinin daha belirgin etkileri olduğu görüldü. Sonuç olarak insülin ve gliklazid tedavisi hipokampusda lipid peroksidasyonunu azalttı. İnsülin ve gliklazid tedavisi arasında ise anlamlı bir fark bulunmadı.

**Anahtar Sözcükler:** Diabetes mellitus, oksidan stres, SOD, CAT, GSH-Px, insülin, gliklazid, lipid peroksidasyonu

## ABSTRACT

Diabetes mellitus is a metabolic disease characterized by hyperglycemia resulting from defective insulin secretion or resistance to insulin action, or both. Production of sugar alcohols called as metabolic hypothesis, ischemia-hypoxia oxidative stress, and insufficiency of neurotrophin or non-neurotrophin growth factors play an important role in the pathogenesis of diabetic neuropathy. Cognitive deficiencies are also seen in diabetes. Hippocampus is an important brain region for cognitive functions and alterations in its function effects cognitive ability. Gliclazide is an oral antidiabetic agent, which attracts attention with its antioxidant properties and potentializing effects on insulin. The purpose of this study was to show the difference in effects of insulin and gliclazide therapy on lipid peroxidation and antioxidant enzyme activities. For this purpose, we measured the lipid peroxidation as Thiobarbituric acid reactive substance and antioxidant enzyme (superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase) activities by using spectrophotometric methods. In control (n=9), diabetic (n=9) and the diabetic groups, which were treated with insulin (n=7) and gliclazide (n=7). There was a significant increase in lipid peroxidation in the diabetic group ( $p<0,05$ ). Either insulin or gliclazide treatment improved LPO in hippocampus similarly. Malondialdehyde levels were significantly different between the diabetic and insulin groups ( $p=0,021$ ), and between the diabetic and gliclazide groups ( $p=0,020$ ). The effects of insulin on the antioxidant enzyme activities were seen to be more evident. Consequently, there was no significant difference between the treatment with insulin and gliclazide in hippocampal LPO.

**Key Words:** Diabetes Mellitus, oxidant stress, SOD, CAT, GSH-Px, insulin, gliclazide, lipid peroxidation

## GİRİŞ

Diabetes Mellitus yaygın ve uzun süreli komplikasyonları açısından ciddi metabolik bir hastalıktır. Birçok farklı sistemi etkilediği gibi merkezi sinir sistemini etkileyen yapısal ve işlevsel değişiklikler oluşturan bir hastalıktır. Merkezi sinir sisteminde oluşturduğu metabolik dengesizlikler sonucunda serebral atrofi, subkortikal ve beyin sapı lezyonlarının ortaya çıkışında artma yapabilmektedir. Ayrıca zihinsel kavramada bozulmaya yol açabilmektedir (1). Streptozotosin-diabetik ratların diabet indüksiyonundan 10 hafta sonra kognitif fonksiyonları değerlendirmede kullanılan bir su labirenti olan Morris watermaze'de öğrenme bozuklukları gösterdiği bildirilmiştir (2).

Nöronal kalsiyum dengesindeki bozulma beyin yaşlanmasıyla ilgili nöropatolojik değişikliklerin gelişmesinde esas yoldur. Yaşlanma gibi diabet de nöronal kalsiyum dengesinde bozulmaya yol açar. Diabetin çeşitli beyin komplikasyonlarının gelişmesinde oksidatif stres ve iskeminin etkileri ve nöronal kalsiyum dengesi bozukluğu esas rol oynar. Çeşitli araştırmalar diabetik hastalarda idrak ve kavrama fonksiyonunun bozulduğunu göstermiştir. Zor karmaşık olayları algılama, öğrenme ve muhakeme becerileri test edildiğinde,

kontrollere göre daha başarısız oldukları bulunmuştur (3).

Hiperglisemi beyinde glukoz seviyelerinin artmasıyla sonuçlanır. Fazla glukoz sorbitol ve fruktoza dönüştürüldüğü polyol yoluna girer (4). Glukozun toksik etkileri, reaktif oksijen türlerindeki oluşum-temizlenme arasındaki dengesizlik nedeniyledir. Diabetik ratların beyin dokusunda lipid peroksidasyonu artışı gösterilmiştir (4). Beynin antioksidan defans enzimleri olan SOD ve CAT aktiviteleri azalmıştır (4,5). Ratlarda beyinde intraselüler bir protein olan tübülünün glikozillendiği saptanmıştır. Glikozile proteinler serbest radikal kaynaklarıdır (3).

Beyindeki insülin ve insülin reseptörleri beslenme alışkanlığı gibi bazı alışkanlıklar, öğrenme ve hafıza düzenlenmesinde rol oynamaktadır (4,6). Watermaze denemeleri sonrasında rat hipokampus insülin reseptör mRNA seviyelerinde ve buna paralel olarak insülin reseptör proteininin birikiminde artış saptanmıştır (4). İkinci kuşak sülfonilüre olan gliklazid bir tek azabicyclo-octyl halkasına sahip olup, in vitro ve in vivo serbest radikal temizleme özelliğine sahiptir (7). İnsülin glukoz düzeylerini düşürerek LPO'yu azaltabileceği gliklazidin de hem glukozu düşürücü

hemde antioksidan özellikleri ile LPO'yu azaltıcı etki gösterebileceği düşünöldü. İnsulin veya gliklazid ile tedavinin LPO'ya etkilerini karşılaştıran bir çalışma görebildiğimiz kadarıyla yoktu.

Bu çalışmanın amacı insulin ve gliklazid tedavisinin diabetik rat hipokampüslerinde lipid peroksidasyonuna ve antioksidan enzim aktivitelerine etkilerini araştırmaktır. Bu maksatla streptozotosinle diabet oluşturulan ratlara insulin ve gliklazid tedavisi uygulayarak hipokampüslerinde lipid peroksidasyon ürünü olan MDA düzeyleri ile SOD, CAT ve GSH Px düzeylerini ölçerek gruplar arasındaki farkı araştırdık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Sprague Dowley türü erkek ratlar kullanılarak 4 çalışma grubu oluşturuldu. Tüm ratlar standart ışık (12 saat aydınlık/12 saat karanlık) ve ısı (25°C) koşullarında tutuldu. 8 haftalık deney süresince yem ve su kısıtlanmadan verildi.

### 1. Grup: Kontrol Grubu (n=9)

Ortalama ağırlıkları 235 gr olan 6-7 aylık ratlardan oluşturuldu. Aynı şartlarda tutulup, diabetik yapılmadı ve ilaç uygulanmadı. Bu grup deney sonunda başlangıçtaki sayılarını korudu.

### 2. Grup: Diabetik Grup (n= 9)

Ortalama ağırlıkları 245 gr olan 6-7 aylık ratlardan oluşturuldu. 30 mg/kg intraperitoneal streptozotosin enjeksiyonundan 72 saat sonra kuyruk veni kan glukoz düzeyi ölçöldü. Kan glukozları 250 mg/dl ve üzeri olanlar diabetik kabul edildi. Ratlar haftalık kan glukoz tayini ile takip edildi. 5 rat çalışmayı tamamladı. 8. hafta sonunda dekapite edildi.

### 3. Grup: İnsölin Tedavisi Alan Diabetik Grup (n=7)

Ortalama ağırlıkları 224 gr olan 6-7 aylık ratlardan oluşturuldu. 30 mg/kg intraperitoneal streptozotosin enjeksiyonundan 72 saat sonra kuyruk veni kan glukoz tayini yapıldı.

Kan glukozları 250 mg/dl ve üzeri olanlar diabetik kabul edildi (1). 96. saatten sonra deney sonlandırılana kadar, 16.00-17.00 saatleri arası, insölin NPH (Lilly İlaç Tic. AŞ., İstanbul, Türkiye), 4 IU/kg/gün olarak tek dozda hergün subkutan uygulandı. Ratlar haftalık kan glukoz tayini ile takip edildi. 5 rat çalışmayı tamamladı. 8. hafta sonunda ratlar dekapite edildi.

### 4. Grup: Gliklazid Tedavisi Alan Diabetik Grup (n=7)

Ortalama ağırlıkları 230 gr olan 6-7 aylık ratlardan oluşturuldu. 30 mg/kg intraperitoneal streptozotosin enjeksiyonu yapılmasından 72 saat sonra kuyruk veni kan glukoz tayini yapıldı. Kan glukozları 250 mg/dl ve üzeri olanlar diabetik kabul edildi. 96. saatten sonra deney sonlandırılana kadar, 10 mg/kg/gün gliklazid, içme suyuna karıştırılarak verildi. Ratlar haftalık kan glukoz tayini ile takip edildi. 4 rat çalışmayı tamamladı. 8. hafta sonunda ratlar dekapite edildi.

Beyin dokuları çıkarılarak hipokampusleri ayrıldı. Hipokampüsler 50 mM fosfat tamponu içeren kapaklı tüplere konularak -80°C'de saklandı.

Hipokampüsler tartılarak, 1/9 oranında 0.1 M fosfat tamponuyla buz üzerinde ve 10.000 devir/dk'da 1 dk homojenize edildi. Homojenize edilen örnekler 5000 xg'de +4°C'de santrifüj edildi. Süpernatant kısımdan parametrelerin tayini gerçekleştirildi.

SOD aktivitesi Sun ve ark. (8)'nin, glutatyon peroksidaz aktivitesi Paglia ve Valentine (9), CAT aktivitesi Aebi metoduna (10), lipid peroksidasyon ürünlerinden olan MDA Draper ve Hadley'in tiyobarbitürik asit reaktivitesi metodu ile (11) ölçöldü. Doku homojenizatlarında protein düzeyleri Lowry metodu ile ölçöldü (12). Çalışmada kullanılan tüm kimyasallar analitik saflıkta veya mevcut en yüksek saflıkta idi. Ayrıca belirtilmedikçe tüm kimyasallar Sigma firmasından (Steinheim, Almanya) alındı.

İstatistiksel değerlendirmeler "SPSS 10.0 for Windows" paket programı kullanılarak yapıldı

Genel olarak gruplararasıda anlamlı bir fark olup olmadığını belirlemek için Kruskal-Wallis varyans analiz testi kullanıldı. Bulunan anlamlılığın hangi grupta olduğunu anlamak için grupların ikiyeşerli karşılaştırılması ise Bonferoni düzeltilmeli Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Sonuçlar ortalama  $\pm$  SD olarak verildi. Anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  kabul edilmiştir.

## BULGULAR

Kontrol ve diabet grubunun karşılaştırması Tablo I'de, diabet ve insülin grubunun karşılaştırması Tablo II, diabet ve gliklazid grubunun karşılaştırması Tablo III, insülin ve gliklazid grubunun karşılaştırması Tablo IV'de verilmiştir. Çalışma süresince ortalama kan glukoz düzeyleri kontrol, diabetik, insülin ve gliklazid tedavisi alan gruplarda sırasıyla  $98 \pm 15$ ,  $526 \pm 88$ ,  $148 \pm 9$  ve  $323 \pm 39$  mg/dl düzeylerinde idi.

MDA düzeyleri diabet grubunda kontrol grubu, insülin grubu ve gliklazid grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. İnsülin grubu ile gliklazid grubu arasında anlamlı bir fark saptanmadı. SOD aktivitelerinde diabet grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark görülmedi. İnsülin grubunda SOD aktivitesi diabet grubu ve gliklazid grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı. CAT aktiviteleri diabet grubunda kontrol grubu ve insülin grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulundu. Diabet grubunda gliklazid grubuna göre anlamlı bir fark saptanmadı. İnsülin grubunda CAT aktivitesi gliklazid grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. GSH-Px aktiviteleri diabet grubunda kontrol grubu, insülin grubu ve gliklazid grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı. İnsülin grubunda GSH-Px aktiviteleri gliklazid grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı.

**Tablo I.** Ratlarda diabete bağlı kan glukoz düzeyi ve ağırlık değişimleri.

Gruplar	Glukoz (mg/dl)	Kilo İlk Ölçüm (gr)	Kilo Son Ölçüm (gr)	Kilo değişimi (gr)
Kontrol Grubu (n=9)	$98 \pm 15$	$235 \pm 15$	$280 \pm 16$	$45 \pm 7$
Diabet grubu (n=9)	$526 \pm 88$	$245 \pm 11$	$224 \pm 15$	$-21 \pm 11$
İnsülin grubu (n=7)	$148 \pm 9$	$224 \pm 9$	$239 \pm 11$	$15 \pm 9$
Gliklazid grubu (n=7)	$323 \pm 39$	$230 \pm 14$	$219 \pm 9$	$-11 \pm 12$

**Tablo II.** Diabetik ratlarda kontroller ile karşılaştırmalı lipid peroksidasyonu ve antioksidan enzimler.

	Kontrol grubu	Diabet grubu	p
MDA (nmol/mg protein)	$17 \pm 1$	$23 \pm 2$	0.021*
SOD (U/mg protein)	$4.7 \pm 0.09$	$4.7 \pm 0.02$	0.248
CAT (k/mg protein)	$0.004 \pm 0.0003$	$0.10 \pm 0.01$	0.021*
GSH-Px (U/mg protein)	$0.04 \pm 0.003$	$0.04 \pm 0.002$	0.265

\* $p < 0.050$  olan değerler anlamlı kabul edildi.

**Tablo III.** Diabetik ratlarda insülin grubu ile karşılaştırmalı lipid peroksidasyonu ve antioksidan enzimler.

	Diabet grubu	İnsülin grubu	P
MDA (nmol/mg protein)	$23 \pm 2.3$	$18 \pm 0.6$	0.021*
SOD (U/mg protein)	$4.7 \pm 0.02$	$5.3 \pm 0.2$	0.021*
CAT (k/mg protein)	$0.10 \pm 0.01$	$0.03 \pm 0.005$	0.021*
GSH-Px (U/mg protein)	$0.04 \pm 0.002$	$0.08 \pm 0.002$	0.021*

\* $p < 0.050$  olan değerler anlamlı kabul edildi.

**Tablo IV.** Diabetik ratlarda gliklazid grubu ile karşılaştırmalı lipid peroksidasyonu ve antioksidan enzimler.

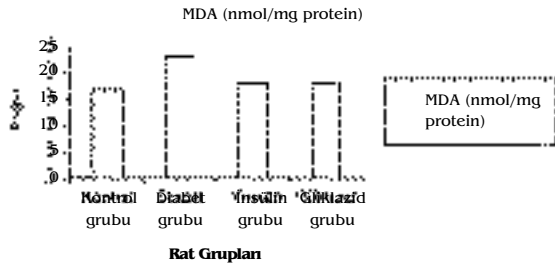
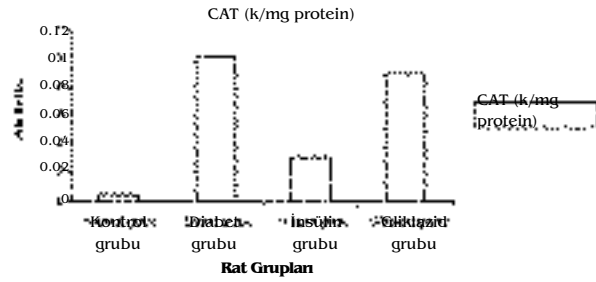
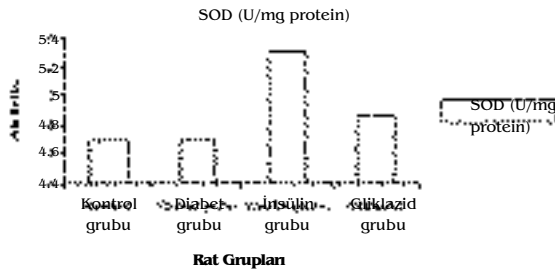
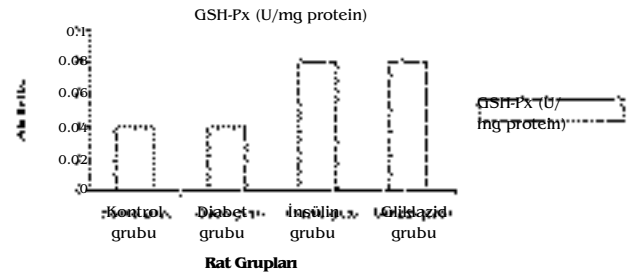
	Diabet grubu	Gliklazid grubu	P
MDA (nmol/mg protein)	23 ± 2	18 ± 0.8	0.020*
SOD (U/mg protein)	4.7 ± 0.02	4.86 ± 0.3	0.245
CAT (k/mg protein)	0.10 ± 0.01	0.09 ± 0.004	0.149
GSH-Px (U/mg protein)	0.04 ± 0.002	0.08 ± 0.003	0.021*

\*p<0.050 olan değerler anlamlı kabul edildi.

**Tablo V.** insülin grubu ratlarda gliklazid grubu ile karşılaştırmalı lipid peroksidasyonu ve antioksidan enzimler.

	İnsülin grubu	Gliklazid grubu	P
MDA (nmol/mg protein)	18 ± 0.6	18 ± 0.8	0.765
SOD (U/mg protein)	5.3 ± 0.2	4.86 ± 0.26	0.042*
CAT (k/mg protein)	0.03 ± 0.005	0.09 ± 0.004	0.021*
GSH-Px (U/mg protein)	0.08 ± 0.002	0.08 ± 0.003	0.021

\*p<0.050 olan değerler anlamlı kabul edildi.

**Şekil 1.** Gruplar arasında MDA düzeyleri değişimi.**Şekil 3.** Gruplar arasında CAT aktivitesi değişimi.**Şekil 2.** Gruplar arasında SOD aktivitesi değişimi.**Şekil 4.** Gruplar arasında GSH-Px aktivitesi değişimi.

## TARTIŞMA

Diabetik komplikasyon patogenezinde savunulan tezler arasında Maillard ürünleri yada AGE hipotezi, aldoz redüktaz hipotezi, oksidatif stres, pseudohipoksi, gerçek hipoksi, karbonil stres, lipoprotein metabolizma değişiklikleri, protein kinaz C aktivite artışı, büyüme faktörü değişiklikleri, sitokin akti-

vite değişiklikleri gibi hipotezler sayılabilir (13). En çok üzerinde durulandan birisi oksidatif stres hipotezidir.

Gliklazid, esas olarak kan glukoz seviyelerinin kontrolünde kullanılan bir oral antidiabetik ilaçtır. Buna ek olarak anoksi-reperfüzyon-hasanı ve reaktif oksijen türlerinin hasarını azaltıcı etkileri vardır. Gliklazid oral antidia-

betik tedavide kullanılacak ilaç seçiminde kan glukozunu normal seviyelere getirme özelliğine ilave olarak antioksidan özelliği ve mekanizması tam olarak anlaşılamasa da insülin rezistansını azaltma potansiyeli ile ön plana çıkmaktadır. Okuda ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada gliklazidin insülinin etkilerini potansiyalize ettiğini bildirmişlerdir (14). Bu çalışmada hipokampus MDA seviyelerinin gliklazid tedavisiyle kontrol grubu düzeylerine düşmüş olması serbest radikal aracılı doku hasarının gliklazidin antioksidan etkisine bağlı engellenmiş olduğu söylenebilir. Mamputu ve arkadaşları yaptıkları çalışmada oksidatif stresin endotel hücrelerinde protein kinaz C aktivasyonuna neden olarak AGE artışına neden olduğunu ve diabetik retinopatinin ilerlemesinin gliklazid tedavisiyle önlenebileceğini bildirmişlerdir (15). Vallejo ve arkadaşları streptozotosin diabetik ratlarda diabetle ilişkili endotel disfonksiyonun gliklazid tedavisiyle tersine döndüğünü ve gliklazidin bu etkisinin metabolik etkileriyle ilişkili olmayıp, antioksidan özellikleriyle ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (16).

Elde ettiğimiz bulgularla gliklazidin kan glukoz seviyelerini insülin kadar düşürmeden diabette bağlı artan LPO'yu oldukça etkili bir şekilde düzeltebileceğini düşündük. İnsülin ve gliklazid grubunda MDA düzeylerinin benzer şekilde düşmesi her ikisinin de hiperglisemiye düzelterek etki ettiğini düşündürebilir. Ancak akla gelen diğer bir yorum da insülinin kan glukozunu daha etkin düşürdüğü ve etkilerinin buna bağlı olabileceğidir. Gliklazid ise insülin kadar kan glukoz düzeylerine etkili olmasa da antioksidan etkileri ve dolaylı olarak insülinin etkilerini desteklemesine bağlı olarak insülinle benzer sonuçların alınmasını doğurmuş olabilir.

Diabetes mellitusta beyin, oksidatif stresin, özellikle süperoksit ve nitrikoksit radikalleri başta olmak üzere serbest radikallerin etkilerine maruz kalır (17). Oluşan serbest radikal atağının göstergesi olarak bu çalışmada diabetli grupta MDA düzeyinin arttığı saptandı. Hipokampus etkilenen beyin bölgelerinin en önemlilerinden birisi dir. İnsülin tedavisi ile kan

glukoz seviyelerinin uzun süreli kontrolü ve serbest radikal oluşumunun azaltılması ile nöron hasarını, hiperglisemi-serbest radikal oluşumu-nörovasküler fonksiyon bozukluğu etkileşimini engellemesi karşısında, etkinlik açısından gliklazid hemen hemen insülin kadar etkili olmuştur. İnsülin tedavisinin fizyolojik insülin salınımına benzetilmesi ile bu etkinlik daha fazla olacaktır. Ancak yoğun ve iyi ayarlanmamış bir insülin rejiminin hipoglisemi oluşturması aracılığıyla nöron hasarını artırma riski unutulmamalıdır. Bu yüzden katı bir insülin tedavisi izlenmemelidir. İnsülin tedavisine veya oral antidiabetik tedavisine antioksidan özelliği bulunan bir başka ilacın eklenmesi oksidan antioksidan sistem dengesini kuvvetlendirecektir.

Çalışmamızda diabet grubunda kontrole göre SOD ve GSH-Px aktivitesi değişmezken, CAT aktivitesinin arttığı görüldü. SOD önemli bir antioksidan enzimdir. Bu enzimin hem sitozolik, hem de mitokondrial izoenzimlerinin merkezi sinir sisteminin farklı bölgelerindeki hücresel aktivitesinin ve ekspresyonunun diabetes mellitusda azaldığı veya arttığını bildiren çalışmalar vardır (18). Bizim çalışmamızda ise SOD aktivitesinde anlamlı bir değişim olmadı. Bu farkın diabetin süresiyle ilişkili olabileceği düşünüldü. Diabetik grupta SOD ve GSH-Px aktiviteyi değişmezken CAT aktivitesi artışı artan peroksitlerin temizlenmesine yönelik bir hücresel cevabı düşündürdü. Ancak artan MDA düzeyleri CAT'ın tek başına yetersiz kaldığı yorumunu yaptırdı. Ayrıca 8 haftalık deney süresinin enzim aktivite değişimleri için yeterli süre sağlamamış olabileceği düşünüldü. SOD aktivitesinde insülin tedavisiyle belirgin bir artış görülürken, GSH-Px aktivitesinde hem insülin hemde gliklazid tedavisinde anlamlı artış görüldü. CAT aktivitesi ise insülin tedavisinde anlamlı olmak üzere her iki tedavi ile bir miktar düşüş gösterdi ancak kontrole göre yüksek düzeylerde kaldı. Enzim aktivitesini insülin daha belirgin olarak etkiledi.

Biessels ve arkadaşlarının streptozotosin diabetik ratlarla öğrenme ve hipokampal sinaptik plastisiteye insülin tedavisinin etkileri

üzerine yaptıkları çalışmada diabet süresiyle orantılı olarak water maze öğrenme ve LTP'nin bozulduğu, insülin verilen grupta ise hem water maze hem de sinaptik plastisitede belirgin düzelme olduğu gösterilmiştir (1). Serbest oksijen radikalleri ve özellikle süperoksit anyonu hipokampusde öğrenmenin biyokimyasal bir modeli olarak kabul edilen LTP'de rol almaktadırlar. Buna bağlı olarak hipokampusdeki oksidan antioksidan dengesindeki değişimler LTP'yi ve ilişkili işlevleri etkileyebilecektir (19).

Sonuç olarak bu çalışmada insülin tedavisinin antioksidan enzim aktiviteleri üzerine daha belirgin etki gösterdiği ancak hem insülin hem de gliklazid tedavisinin lipid peroksidasyonunu benzer düzeyde azalttığı söylenebilir. Gliklazidin zayıf hipoglisemik etkisi yanında antioksidan etkileri olduğu ve çok yoğun insülin tedavisinin hipoglisemi riski taşıdığı da düşünüldüğünde, insülin dozlarını düşürerek gliklazidle kombinasyon yapmak hem hipergliseminin etkin ve güvenli kontrolü hemde antioksidan etkinin elde edilmesi açısından faydalı bir kombinasyon gibi görülmemektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Biessels GJ, Kamal A, Urban IJ, Spruijt BM, Erkeles DW, Gispen WH. Water maze learning and hippocampal synaptic plasticity in streptozotocin-diabetic rats: effects of insulin treatment. *Brain Res* 1998; 800: 125-35.
2. Kamal A, Biessels GJ, Duis SE, Gispen WH. Learning and hippocampal synaptic plasticity in streptozotocin-diabetic rats: interaction of diabetes and ageing. *Diabetologia* 2000; 43: 500-6.
3. Yeniğün M. Her yönüyle diabetes mellitus. 2. Baskı Nobel Tıp Kitabevleri; 2001.
4. Gispen WH, Biessels GJ. Cognition and synaptic plasticity in diabetes mellitus. *Trends Neurosci* 2000; 23: 542-9.
5. Makar TK, Rimpel-Lamhaouar K, Abraham DG, Gokhale VS, Cooper AJL. Antioxidant Defense Systems in the Brains of Type II Diabetic Mice. *Journal of neurochemistry* 1995; 65: 287-291.
6. Zhao W, Chen H, Xu H, Moore E, Meiri N, Quon MJ, Alkon DL. Brain insulin receptors and spatial memory. *The Journal of Biological Chemistry* 1999; 274: 34893-34902.
7. O'Brien RC, Luo M, Balazs N, Mercuri J. In vitro and in vivo antioxidant properties of gliclazide. *J Diabetes Complications* 2000; 14: 201-6.

8. Sun Y, Larry WO, Ying Li. Simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clin Chem* 1988; 34/3: 497-500.
9. Paglia DE, Valentine WN. Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *J Lab Clin Med* 1967; 70: 158-169.
10. Aebi H. Catalase in vitro. *Enzymol* 1984; 105:121-126.
11. Drapper HH, Hadley M. Malondialdehyde determination as index of lipid peroxidation. *Methods Enzymol* 1990; 186: 421-431.
12. Lowry O, Rosenbrough N, Farr A, Randall R. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem* 1951; 193:265.
13. Baynes JW, Thorpe SR. Role of oxidative stress in diabetic complications: a new perspective on an old paradigm. *Diabetes* 1999; 48: 1-9.
14. Okuda Y, Kobayashi K, Ohmori H, Sone H, Suzuki S, Ma J, Nakajima T, Yamada N, Yamashita K. Acute gliclazide administration enhances glucose and ketone body utilization in the perfused hind limb of normal and streptozotocin-diabetic rats. *Life Sci* 2002; 71: 647-54.
15. Mamputu JC, Renier G. Advanced glycation end products increase, through a protein kinase C-dependent pathway, vascular endothelial growth factor expression in retinal endothelial cells. Inhibitory effect of gliclazide. *J Diabetes Complications* 2002; 16: 284-93.
16. Vallejo S, Angulo J, Peiro C, Sanchez-Ferrer A, Cercas E, Llergo JL, Nevado J, Sanchez-Ferrer CF, Rodriguez-Manas L. Prevention of endothelial dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats by gliclazide treatment. *J Diabetes Complications* 2000; 14: 224-33.
17. Vural P, Cevik A, Curgunlu A, Canbaz M. Effects of diabetes mellitus and acute hypertension on plasma nitric oxide and endothelin concentrations in rats. *Clin Chim Acta* 2002; 320: 43-7.
18. Huang WC, Juang SW, Liu IM, Chi TC, Cheng JT. Changes of superoxide dismutase gene expression and activity in the brain of streptozotocin-induced diabetic rats. *Neurosci Lett* 1999; 275: 25-8.
19. Klann E, Thiels E. Modulation of protein kinases and protein phosphatases by reactive oxygen species: implications for hippocampal synaptic plasticity. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiat* 1999; 23: 359-76.

---

#### Yazışma adresi:

Dr. Namık Delibaş  
SDÜ Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Klinik  
Biyokimya Laboratuvarı, Isparta  
Tel: 0 246 2112178 Faks: 0 246 2371651  
e-mail: ndelibas@hotmail.com

---