



T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



Fizyoloji Anabilim Dalı
Fizyoloji

[Yüksek Lisans Tezi]

**SELENYUMUN DİYABETİK RATLARDA KARDİYAK DOKU ÜZERİNE
3 BOYUTLU ETKİLERİ**

Gülnur AKDOĞAN
ORCID: 0000-0003-4938-5629

Danışman
Prof. Dr. Z. Işık SOLAK GÖRMÜŞ
ORCID: 0000-0001-6762-6225

Bu tez çalışması Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP)
Koordinatörlüğü tarafından 23YL18008 numaralı proje ile desteklenmiştir.

Konya – 2024



ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca akademik hayata en iyi şekilde hazırlanabilmem konusunda bana her türlü imkanı sağlamaya çalışan, değerli bilgi ve tecrübelerini sadece başarılı ve nitelikli bir araştırmacı olabilmem için değil aynı zamanda hayata karşı farklı bakış açıları kazanabilmem amacıyla da bana aktaran, yüzündeki gülümsemesi ve kalbindeki şefkati hiçbir zaman azalmayan, cesaretlendirici ve yol gösterici kıymetli danışmanım ve Fizyoloji Anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Z. Işık SOLAK GÖRMÜŞ'e bu yolda bana ışık olduğu için, en büyük şanslarımdan olduğu için minnettarım.

Hem tez çalışmamda hem de yüksek lisans eğitimimin diğer tüm dönemlerinde desteğini, ilgisini ve yardımlarını ihtiyaç duyduğum her an bana hissettiren, akademik gelişimim için deneyimlerinden her fırsatta faydalanabilme imkanı bulabildiğim değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Raviye ÖZEN KOCA'ya;

Ders ve tez dönemlerimde bana kıymetli bilgi ve tecrübeleri ile katkıda bulunan hocalarım Prof. Dr. Selim KUTLU'ya, Doç. Dr. Faik ÖZDENGÜL'e, Öğr. Gör. Dr. Ayşe ÖZDEMİR'e ve Uzm. Dr. Aysu ŞEN'e teşekkürler.

Hayatımın her anına tanıklık etmiş, bana maddi manevi en büyük desteği vermiş, başarılarımın mimarı, hayatımın en değerli anlamı ve en büyük şansım canım ailem. Bana iyi bir zanaatten önce iyi bir karaktere sahip olmayı; iyi bir zanaatkardan önce iyi bir insan olmayı öğreten kıymetli ailem. Şefkatiyle ve sevgisiyle benim için bir yüce olan canım annem Dilek AKDOĞAN, bilgisiyle beni aydınlatan yol gösterici canım babam Ramazan AKDOĞAN ve desteğiyle beni yücelten diğer yarım canım ablam Fazilet Nur ARSLAN. En sonsuz teşekkürler sizleredir.

Gülnur AKDOĞAN

Eylül 2024

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
TEZ ONAY SAYFASI.....	vi
TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU	vii
BİLİMSEL ETİK BEYANNAMESİ	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	ix
TABLolar LİSTESİ.....	xi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xii
ÖZET.....	xiv
ABSTRACT	xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Kardiyak Doku ve Özellikleri	3
2.1.1. Kalpte uyarı ve ileti sistemi.....	4
2.1.2. Kalp kasında eksitasyon-kontraksiyon eşleşmesi	5
2.2. Diyabetes Mellitus.....	7
2.2.1. Diyabetes mellitusun sınıflandırılması	9
2.2.2. Diyabetes mellitusun komplikasyonları	11
<i>Mikrovasküler komplikasyonlar</i>	12
<i>Makrovasküler komplikasyonlar</i>	13
2.2.3. Diyabette serbest radikal oluşumu ve oksidatif stres	13
2.2.4. Diyabetin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkisi.....	15
2.2.5. Diyabetik kardiyomiyopati.....	16
2.3. Streptozotosin.....	18
2.4. Selenyum.....	19
2.4.1. Selenyum metabolizması.....	21
2.4.2. Selenyumun antioksidan etkinliği ve oksidatif stresteki rolü.....	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
3.1. Deney Hayvanlarının Genel Özellikleri ve Barınma Koşulları.....	27
3.2. Deney Gruplarının Oluşturulması ve Uygulanan İşlemler.....	27
3.3. Deneysel Diyabet Modeli Oluşturulması	29
3.4. Deneyin Sonlandırılması ve Doku/Örnek Alımı	31
3.5. İzole Organ Banyosu Sistemleri.....	31

3.6. Krebs-Henseleit Solüsyonu	32
3.7. Atriyum Şeritlerinin İzole Organ Banyosuna Asılması	32
3.8. Histolojik Analizler	34
3.8.1. Nötral formaldehit tespit solüsyonunun hazırlanışı	34
3.8.2. Hematoksilen-eozin boya protokolü	35
3.8.3. Masson-trikrom boya protokolü	35
3.9. Biyokimyasal Analizler	35
3.9.1. Serum testleri	35
3.9.2. Serum GSH-Px enzim aktivite düzeyi	35
3.9.3. Serum MDA düzeyi	36
3.10. İstatistiksel Analizler	36
4. BULGULAR	37
4.1. Biyokimyasal Bulgular	37
4.1.1. Açlık kan glukozu	37
4.1.2. Kan lipit profili	39
4.1.3. GSH-Px enzim aktivite düzeyi ve MDA seviyeleri	44
4.2. Histopatolojik Bulgular	46
4.3. İzole Organ Banyosu Verilerinin İstatistiksel Analizi	47
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	63
6.1. Sonuç	63
6.2. Öneriler	63
7. KAYNAKLAR	65
8.EKLER	79
8.1. EK 1 Etik Kurul Kararı	79

TEZ ONAY SAYFASI

Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Öğrencisi **GÜLNUR AKDOĞAN**'ın “**Selenyumun Diyabetik Ratlarda Kardiyak Doku Üzerine 3 Boyutlu Etkileri**” başlıklı tezi tarafımızdan incelenmiş; amaç, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Konya / 23.09.2024

Tez Danışmanı	Prof. Dr. Z. Işık SOLAK GÖRMÜŞ Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi / Fizyoloji Anabilim Dalı
Jüri Üyesi	Dr. Öğr. Üyesi Raviye ÖZEN KOCA Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi / Fizyoloji Anabilim Dalı
Jüri Üyesi	Dr. Öğr. Üyesi Hatice SOLAK Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi / Fizyoloji Anabilim Dalı

Yukarıdaki tez, Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunun 02/10/2024 tarih ve 22/06 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Hasibe VURAL

Enstitü Müdürü

TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU

“Selenyumun Diyabetik Ratlarda Kardiyak Doku Üzerine 3 Boyutlu Etkileri” başlıklı tez çalışmamın toplam **60** sayfalık kısmına ilişkin, 06.10.2024 tarihinde tez danışmanım tarafından **Turnitin** adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı **%11** olarak belirlenmiştir.

Uygulanan filtrelemeler

1. Tez kabul sayfası hariç
2. Tez çalışması orijinallik raporu sayfası hariç
3. Bilimsel etik beyannamesi sayfası hariç
4. Önsöz hariç
5. İçindekiler hariç
6. Simgeler ve kısaltmalar hariç
7. Materyal ve metot hariç
8. Kaynaklar hariç
9. Alıntılar dahil
10. 7 kelimedenden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç

Necmettin Erbakan Üniversitesi Tez Çalışması Orijinallik Raporu Uygulama Esaslarını inceledim ve tez çalışmamın, bu uygulama esaslarında belirtilen azami benzerlik oranının (%30) altında olduğunu ve intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

07.10.2024

Gülnur AKDOĞAN

Prof. Dr. Z. Işık SOLAK GÖRMÜŞ

BİLİMSEL ETİK BEYANNAMESİ

Bu tezin tamamının kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar tüm aşamalarında bilimsel etiğe ve akademik kurallara özenle riayet edildiğini, tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez hazırlama kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel kurallara uygun olarak atıf yapıldığını ve bu kaynakların kaynaklar listesine eklendiğini beyan ederim.

23.09.2024

Gülnur AKDOĞAN

SİMGELER VE KISALTMALAR

AGE: İleri Glikasyon Son Ürünleri

AP: Aksiyon Potansiyeli

APG: Açlık Plazma Glukozu

CaMKII: Kalsiyum / Kalmodulin Bağımlı Proteinkinaz II

DIO: İyodotironin Deiyodinaz

DM: Diyabetes Mellitus

GDM: Gestasyonel Diyabetes Mellitus

GLUT: Düşük Afiniteli Glukoz Taşıyıcı

GSH-Px (GPx): Glutasyon Peroksidaz

GSH: Redükte Glutasyon

GSSG: Okside Glutasyon

HbA1c: Hemoglobin A1c (Glike hemoglobin)

HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein

HMG-KoA: 3-Hidroksi-3-Metil-Glutaril-Koenzim A

H₂O₂: Hidrojen Peroksit

H₂Se: Hidrojen Selenit

LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

LOO: Lipit Peroksil

MAPK: Mitojenle Aktive Olan Protein Kinaz

MDA: Malondialdehit

NADP⁺: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat

NADPH: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat – Hidrit

Na₂SeO₃: Sodyum Selenit

NF-κB: Nükleer Faktör Kappa B

NO: Nitrik Oksit

NO₂: Nitrojen Dioksit

O₂: Süperoksit

OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi

·OH: Hidroksil

PKC: Protein Kinaz C

RAGE: AGE Reseptörü

RNS: Reaktif Nitrojen Türleri

ROS: Reaktif Oksijen Türleri

RO: Alkoksil

ROO: Hidroperoksil

SERCA: Sarkoplazmik Retikulum Ca⁺²-ATPase

Se-Cys: Selenosistein

Se-Met: Selenometiyonin

SOD: Süperoksit Dismutaz

SR: Sarkoplazmik Retikulum

STZ: Streptozotosin

TAG: Triaçilgliserol

TG: Trigliserit

Trx: Tiyoredoksin

TrxR: Tiyoredoksin Redüktaz

TABLULAR LİSTESİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 2. 1. Diyabet tanı kriterleri	8
Tablo 2.2. Diyabetin sınıflandırılması.....	9
Tablo 2.3. Oksidatif stres belirteçleri ve enzimatik / nonenzimatik antioksidanlar	15
Tablo 2.4. Günlük önerilen Se alım miktarları.....	21
Tablo 2.5. Bazı selenoproteinler ve biyokimyasal görevleri.....	21
Tablo 3.1. Krebs-Henseleit solüsyonu içeriği	32
Tablo 3.2. Nötral formaldehit solüsyonu hazırlamak için kullanılan maddeler ve miktarları .	34
Tablo 4.1. Açlık kan glukozu bulguları ortalama±SD değerleri (mg/dL).....	37
Tablo 4.2. Açlık kan glukozunun gruplar arasında karşılaştırılması.....	37
Tablo 4.3. Zaman içerisinde glukoz değişimi Mixed Model sonucu	39
Tablo 4.4. Kan lipit değerlerinin ortalama±SD değerleri (mg/dL)	39
Tablo 4.5. Kontrol, Diyabet (DM), Selenyum (Se) ve Diyabet+Selenyum (DM) gruplarının atriyum gerimleri açısından karşılaştırılması	47
Tablo 4.6. Zaman içerisinde atriyum gerim değerleri değişimi Mixed Model sonucu	49
Tablo 4.7. Kontrol, Diyabet (DM), Selenyum (Se) ve Diyabet+Selenyum (DM) gruplarının atriyum gerimlerinin zamana bağlı değişimi.....	49

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil No	Sayfa No
Şekil 2.1. Kardiyak hücre yapısı	3
Şekil 2.2. Kalbin uyarı ve ileti sistemi	5
Şekil 2.3. Miyokardiyal aksiyon potansiyeli evreleri.....	5
Şekil 2.4. Ventriküler miyokard hücresinde Ca^{+2} transportu	7
Şekil 2.5. Selenyum metabolizması ve selenoprotein oluşumu	23
Şekil 2.6. Glutasyon peroksidaz enzim aktivitesi	24
Şekil 3.1. Deney grupları.....	28
Şekil 3.2. Deney protokolünün şematik gösterimi	29
Şekil 3.3. Stz enjeksiyonunun 72. saati açlık kan glukozu ölçümü	30
Şekil 3.4. Ratlardan eksizye edilen kalp doku ve izole organ banyosuna asılmak için hazırlanmış atriyum şeridi.....	33
Şekil 3.5. İzole organ banyosu sisteminde kontraksiyonu kaydedilen atriyum şeridi	34
Şekil 4.1. Kontrol, Diyabet (DM), Selenyum (Se) ve Diyabet+Selenyum (DM) gruplarında zamana göre açlık kan glukozu değerlerinin (mg/dL) değişimi.....	38
Şekil 4.2. Kontrol, Diyabet (DM), Selenyum (Se) ve Diyabet+Selenyum (DM) gruplarının trigliserit değerleri (mg/dL).....	40
Şekil 4.3. Kontrol, Diyabet (DM), Selenyum (Se) ve Diyabet+Selenyum (DM) gruplarının total kolesterol değerleri (mg/dL).....	41
Şekil 4.4. Kontrol, Diyabet (DM), Selenyum (Se) ve Diyabet+Selenyum (DM) gruplarının LDL kolesterol değerleri (mg/dL).....	42
Şekil 4.5. Kontrol, Diyabet (DM), Selenyum (Se) ve Diyabet+Selenyum (DM) gruplarının HDL kolesterol değerleri (mg/dL).....	43
Şekil 4.6. Kontrol, Diyabet (DM), Selenyum (Se) ve Diyabet+Selenyum (DM) gruplarının serum GSH-Px enzim aktivite düzeyleri (U/L).....	44
Şekil 4.7. Kontrol, Diyabet (DM), Selenyum (Se) ve Diyabet+Selenyum (DM) gruplarının serum GSH-Px enzim aktivite düzeyleri (μ mol/L)	45
Şekil 4.8. A, Kontrol grubu; B, DM grubu; C, DM+Se grubu; D, Se grubu. H.E. boyaması, 40X büyütme.....	46
Şekil 4.9. A, Kontrol grubu; B, DM grubu; C, DM+Se grubu; D, Se grubu. Masson -Trichrome boyaması, 40X büyütme.....	46

Şekil 4.10. Kontrol, Diyabet (DM), Selenyum (Se) ve Diyabet+Selenyum (DM) gruplarının atriyum kası gerim değerleri (gr)	48
Şekil 4.11. Kontrol grubunda atriyum kasının adrenaline indüklenen kontraktıl gerimi.....	50
Şekil 4.12. Selenyum (Se) grubunda atriyum kasının adrenaline indüklenen kontraktıl gerimi	50
Şekil 4.13. Diyabet (DM) grubunda atriyum kasının adrenaline indüklenen kontraktıl gerimi	50
Şekil 4.14. Diyabet+Selenyum (DM+Se) grubunda atriyum kasının adrenaline indüklenen kontraktıl gerimi	50



ÖZET

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Fizyoloji Anabilim Dalı
Fizyoloji
[Yüksek Lisans Tezi]

SELENYUMUN DİYABETİK RATLARDA KARDİYAK DOKU ÜZERİNE 3 BOYUTLU ETKİLERİ

Gülnur AKDOĞAN

Konya-2024

Diyabetes Mellitus (DM), prevalansı tüm dünyada giderek artan kronik endokrin bir metabolik bozukluktur. Hiperglisemi kaynaklı reaktif oksijen türleri (ROS) birikimindeki artış kalpte yol açtığı oksidatif hasarlanma ile kardiyak metabolik olaylarda bozulmaya neden olur. Antioksidatif savunma mekanizmalarında destekleyici rol oynayan selenyum (Se) hücrel ROS birikimini önleyerek diyabetin kalpte sebep olduğu oksidatif stres kaynaklı patolojileri tersine çevirebilir. Bu bağlamda araştırmamızda diyabetik kalplerde hiperglisemi kaynaklı meydana gelen bozulmuş mekanik ve metabolik fonksiyonların antioksidatif eser element uygulaması ile ROS birikiminin engellenmesi vasıtasıyla iyileştirilebileceği hipotezi kurgulanmıştır. Bu amaçla mevcut tez çalışmasında diyabetik ratlarda Se uygulamasının kardiyak doku üzerindeki etkilerinin histolojik, fizyolojik ve biyokimyasal parametreler ile çok yönlü değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

34 adet 12 haftalık Wistar albino erkek sıçan; Kontrol grubu (n=8), Diyabet (DM) grubu (n=9), Selenyum (Se) grubu (n=8) ve Diyabet+Selenyum (DM+Se) grubu (n=9) olmak üzere randomize şekilde ayrılmıştır. DM ve DM+Se gruplarında intraperitoneal (i.p.) yolla 55 mg/kg tek doz streptozotosin (STZ) enjeksiyonu ile diyabet indüklendi. STZ'nin 3. günü itibarıyla 30 günlük 1 mg/kg sodyum selenit (Na_2SeO_3) enjeksiyonu uygulanmış, deney sonunda kuyruk veninden kan örnekleri alınmıştır. Servikal dislokasyon sonrası sıçanların kalp dokuları histolojik görüntüleme ve fizyolojik değerlendirme için çıkarılmıştır. Kan örnekleri serumda açlık kan glukozu (AKG), trigliserit (TG), total kolesterol, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol düzeylerinin tayini için biyokimyasal incelemeye tabii tutulmuştur. Ayrıca glutatyon peroksidaz (GSH-Px) enzim aktivite düzeyleri ve malondialdehit (MDA) seviyeleri çift antikor sandviç ELISA yöntemiyle belirlenmiştir. Kardiyak kontraktilitenin ve mekanik fonksiyonların değerlendirilebilmesi adına atriyum dokuları izole organ banyosuna asılmıştır.

Selenyum, diyabetik ratların AKG değerlerinde önce normoglisemik, daha sonra şiddetli hiperglisemik bir etkiye neden olmuştur. TG, total kolesterol, HDL ve LDL düzeyleri bakımından gruplar arasında anlamlı farklılıklar saptanmıştır ($p<0,05$). DM grubunda MDA düzeyi Kontrol ($p<0,001$), Se ($p<0,05$) ve DM+Se ($p<0,05$) gruplarına göre anlamlı derecede daha yüksek, GSH-Px enzim aktivite seviyesi ise daha düşük kaydedilmiştir ($p<0,001$). Histolojik değerlendirmeye göre DM grubundaki kalplerde patolojik bir histomorfoloji gözlenmiştir. DM+Se grubunda ise DM'ye göre daha az kardiyak doku hasarı tespit edilmiştir. İzole organ banyosu verileri analizinde DM+Se grubu ile DM grubu arasında atriyum dokularının gerim değerleri bakımından istatistiksel fark bulunmuştur ($p<0,05$). Ayrıca DM grubunda zamana bağlı değişen gerim değerleri arasında anlamlı bir fark yokken ($p>0,05$), Kontrol, Se ve DM+Se gruplarında anlamlı farklılıklar olduğu ortaya konmuştur ($p<0,001$).

Çalışma sonucuna göre selenyum, diyabetik sıçanlarda bozulmuş kardiyak doku histolojisinde ve fizyolojisinde iyileştirici bir etkiye neden olmuştur. Selenyumun bu etkisinin GSH-Px enzim aktivite düzeylerinde artışa, MDA düzeylerinde ise azalmaya sebep olarak muhtemelen hiperglisemi ile indüklenen artmış oksidatif stresi baskılama temelli meydana geldiği düşünülmektedir. Biyokimyasal parametrelerde yol açtığı değişken ve çelişkili sonuçlar ise selenyumun hem lipit hem de karbonhidrat metabolizması üzerinde ne yönde bir etki gösterdiğinin belirlenebilmesi adına daha ileri düzey ve detaylı çalışmaların yapılması gerektiğini, doz ve uygulama süresine bağımlı araştırmaların ön planda tutulmasının gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Antioksidan, diyabet, kalp, oksidatif stres, selenyum.

ABSTRACT

Necmettin Erbakan University, Graduate School of Health Sciences
Department of Physiology
Physiology
[Master Thesis]

3D EFFECTS OF SELENIUM ON CARDIAC TISSUE IN DIABETIC RATS

Gülnur AKDOĞAN

Konya-2024

Diabetes Mellitus (DM) is a chronic endocrine metabolic disorder whose prevalence is increasing worldwide. The increase in reactive oxygen species (ROS) accumulation caused by hyperglycemia causes oxidative damage to the heart and causes deterioration in cardiac metabolic events. Selenium (Se), which plays a supportive role in antioxidative defense mechanisms, can reverse oxidative stress-related pathologies caused by diabetes in the heart by preventing cellular ROS accumulation. In this context, our study hypothesized that impaired mechanical and metabolic functions caused by hyperglycemia in diabetic hearts could be improved by preventing ROS accumulation through antioxidative trace element administration. For this purpose, the current thesis study aimed to evaluate the effects of Se injection on cardiac tissue in diabetic rats using histological, physiological and biochemical parameters.

12 weeks old 34 Wistar albino male rats; They were randomly divided into the; Control group (n=8), Diabetes (DM) group (n=9), Selenium (Se) group (n=8) and Diabetes+Selenium (DM+Se) group (n=9). In DM and DM+Se groups, diabetes was induced by a single dose of 55 mg/kg streptozotocin (STZ) injection intraperitoneally (i.p.). Starting from the 3rd day of STZ, 1 mg/kg sodium selenite (Na₂SeO₃) injection was administered for 30 days and blood samples were taken from tail vein at the end of the experiment. After cervical dislocation, the heart tissues of the rats were removed for histological imaging and physiological evaluation. Blood samples were subjected to biochemical examination for the determination of fasting blood glucose (FBG), triglyceride (TG), total cholesterol, high density lipoprotein (HDL) and low density lipoprotein (LDL) cholesterol levels in the serum. Glutathione peroxidase (GSH-Px) enzyme activity and malondialdehyde (MDA) levels were determined by double antibody sandwich ELISA method. Atrial tissues were suspended in isolated organ bath to evaluate cardiac contractility and mechanical functions.

Selenium first caused a normoglycemic effect and then a severe hyperglycemic effect on FBG values of diabetic rats. Significant differences were found between the groups in terms of TG, total cholesterol, HDL and LDL levels in the lipid profile ($p < 0,05$). While the MDA level of the DM group was significantly higher than the Control ($p < 0,001$), Se ($p < 0,05$) and DM+Se ($p < 0,05$) groups, the GSH-Px enzyme activity level of this group was recorded lower ($p < 0,001$). According to histological evaluation, a pathological histomorphology was observed in the DM groups hearts. Compared to DM group, less cardiac tissue damage was detected in the DM+Se group. In the analysis of isolated organ bath data, a statistical difference was found between the DM+Se group and the DM group in terms of the tension values of the atrial tissues ($p < 0,05$). In addition, while there was no significant difference between the time-varying tension values in the DM group ($p > 0,05$), significant differences were found in the Control, Se and DM+Se groups ($p < 0,001$).

According to the study results, selenium caused a healing effect on the impaired cardiac tissue histology and physiology in diabetic rats. This effect of Se is thought to be based on suppressing increased oxidative stress probably induced by hyperglycemia by causing an increase in GSH-Px enzyme activity levels and a decrease in MDA levels. The variable and contradictory results in biochemical parameters indicate that more advanced and detailed studies should be conducted to determine the effect of selenium on both lipid and carbohydrate metabolism, and that studies dependent on dose and application time should be at the forefront.

Keywords: Antioxidant, diabetes, heart, oxidative stress, selenium.



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes Mellitus, kandaki yüksek glukoz seviyeleri (hiperglisemi) ve pankreas tarafından üretilen insülinin üretimindeki veya etkinliğindeki yetersizlik ile karakterize metabolik bir hastalıktır. Prevalansı dünya çapında katlanarak artan kronik bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir (World Health Organization, 2021). Devamlı seyreden yüksek kan glukoz düzeyleri ciddi morbidite ve mortaliteye neden olan makrovasküler ve mikrovasküler diyabet komplikasyonlarına yol açar. Bu komplikasyonlarının gelişimindeki ana mekanizmalardan biri oksidatif stres gelişimidir. Oksidatif stres, reaktif oksijen türleri (ROS) ve reaktif nitrojen türleri (RNS) üretimindeki aşırı artışa bağlı antioksidan-prooksidan dengenin bozulmasıyla meydana gelir. Diyabet kaynaklı azalmış endojen antioksidan düzeyleri, hücrel oksidatif hasarın baskılanamaması ile diyabetin doku ve organlarda meydana getirdiği komplikasyonların nedenidir (Kanter ve ark., 2017).

Diyabetik komplikasyonların vücutta olumsuz etkilediği yapıların başında kalp doku gelmektedir. Kalp, pulmoner dolaşımdan aldığı kanı sistemik dolaşım ile tüm vücuda pompalamakla görevli 4 boşluklu yapıya sahip bir organdır. Kontraksiyon için gerekli elektriksel uyarıyı kendisi doğurabilir ve bu uyarıyı özel bir uyarı-ileti sistemi vasıtasıyla diğer hücrelerine iletebilir. Görünüm olarak iskelet kası gibi çizgilidir ancak fonksiyon bakımından düz kaslara benzerdir. Fonksiyonel işlevini yerine getirebilmek için hücrelerindeki metabolik olayların fizyolojik bir şekilde gerçekleşmesi gerekmektedir. Diyabetik durumda meydana gelen kardiyovasküler hastalıklar (KVH) ise kalp ve damarlardaki bozulmuş metabolik olaylara bağlı fizyopatolojiler ile ilişkilidir (Low Wang ve ark., 2016). Hiperglisemi kaynaklı oluşan bozulmuş insülin sinyalleşmesi, artmış hücrel ROS üretimi, azalmış antioksidan enzim düzeyleri, değişmiş iyon homeostazı, mitokondriyal yağ asidi oksidasyon artışı ve miyokardiyal kontraktıl fonksiyonun bozulması gibi durumlar kardiyak dokuyu olumsuz etkileyen mekanizmaları tanımlar (Zhongwei ve ark., 2013; Kaludercic ve Di Lisa, 2020; De Geest ve Mishra, 2021).

Selenyum (Se) vücutta serbest radikal hasarını önlemede görevli antioksidatif enzimlerin yapısına katılan bir eser elementtir. Erkek üreme sisteminde, tiroid fonksiyonlarının korunmasında ve immün sistemin desteklenmesinde önemli rolleri bulunur. Selenoproteinler ile hücrelerde antioksidan-prooksidan dengenin sağlanması, bu yolla hücrel ROS birikiminin ve lipid peroksidasyonunun önlenmesi ve oksidatif stresin baskılanmasında görev alır. Bu özelliği ile diyabetik durumda hiperglisemi kaynaklı gelişen oksidatif hasar artışında etkili bir

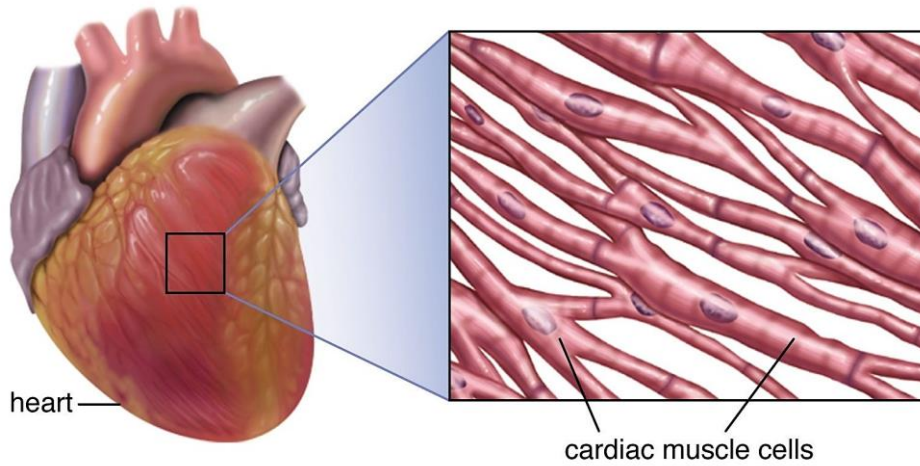
önleyici olabileceği belirtilir (Abdulmalek ve Balbaa, 2019; Saifi ve ark., 2020). Diğer yandan aktif bölgelerini oluşturduğu antioksidatif enzimler vasıtasıyla diyabetin serbest radikal artışını indükleyerek dokularda yol açtığı patolojileri tersine çevirebildiği gösterilmiştir (Gurbanov ve ark., 2016; Hamza ve Diab, 2020).

Literatürdeki çalışma sonuçlarına bakarak selenyumun çeşitli dokularda diyabet kaynaklı oksidatif strese bağlı hücrel hasara karşı, redoks homeostazını sağlama temelli antioksidatif roller üstlendiği ve bu sayede bozulmuş metabolik olayları düzeltebildiği açıktır (Dhanya ve ark., 2014; Zhu ve ark., 2022; Bardak ve ark., 2023; Cai ve ark., 2024). Selenyumun, kardiyak dokuda diyabet ile indüklenen değişimler üzerindeki etkisinin araştırıldığı çalışmalar vardır, ancak bu değişimlerin streptozotosin (STZ) ile oluşturulmuş diyabetik hayvan modelinde enzimatik, histolojik ve mekanik olarak beraber incelendiği bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu sebeple mevcut tez projesinin amacı, Se uygulamasının deneysel diyabet modeli oluşturulmuş ratlarda kardiyak dokuda meydana gelen değişimleri fizyolojik, histopatolojik ve biyokimyasal yönleriyle bir arada incelemek ve değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kardiyak Doku ve Özellikleri

Kardiyak doku hücreleri (kardiyomiyosit) görünüm ve kasılma mekanizması olarak çizgili kasa benzer ancak işlevsel olarak istemsiz kasılma prensibi ile düz kas gibidir. Hücreler elektriksel direncin çok düşük olduğu interkale disk denen mekanik ve elektriksel bağlantılar yoluyla birbirine bağlanmıştır (Moise ve ark., 2021). İnterkale disklerde yerleşmiş konneksin proteinlerinden oluşan geçit bağlantıları ise Gap Junctions olarak adlandırılır. Bunlar kardiyak hücrelerde iyon geçişinin daha hızlı sağlanması ve fonksiyonel bir bütünlük (sinsityum) ile uyarının hızla yayılması için özelleşmiştir (Guo ve Yang, 2022). Kardiyak hücrelerin her birinde hücrenin ortasında yer almak üzere tek bir nükleus bulunur. Kardiyomiyositler iskelet kasında olduğu gibi kasılma anında kayan filamentler modeline göre birbiri üzerinde kayan aktin ve miyozin filamentlerinden meydana gelir. Bu da histolojik olarak çizgili kas hücreleri gibi enine çizgilenmeler göstermesine sebep olur (Şekil 2.1). Ayrıca kardiyak dokunun otoritmik hücreleri aracılığı ile kendi uyarısını oluşturabilmesinden dolayı kasılmanın başlatılabilmesi için sinirsel bir uyarıya gereksinimi yoktur. Yalnızca çalışmasının düzenlenmesi için otonom sinir sisteminin denetimi altındadır (Ağar, 2021).



Şekil 2.1. Kardiyak hücre yapısı (Britannica, 2023)

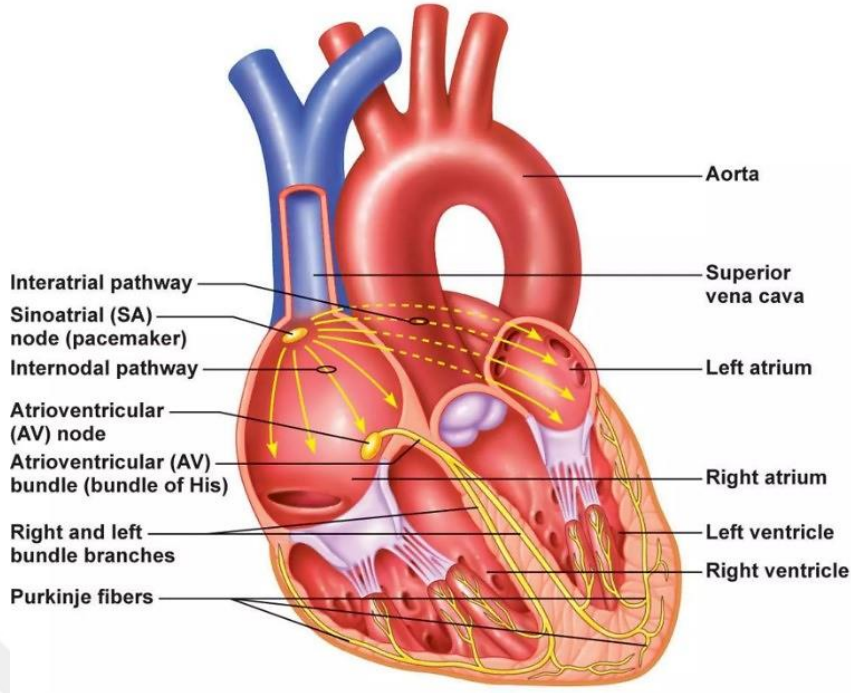
Dört boşluklu yapıya sahip pompa görevi gören bir organ olan kalp endokardiyum, miyokardiyum ve perikardiyum olmak üzere 3 tabakadan meydana gelir. En içte kalbin lümenini örten ince bir zar olan endokardiyum bulunur. Bu yapı endotel ve destek dokulardan oluşmuştur. Orta tabakada bulunan miyokardiyum kardiyak doku hücrelerinden meydana gelmekle birlikte kontraktıl yeteneğe sahip kalbin en kalın dokusudur ve kanın pompalanması için gerekli kasılma gücünün üretiminden sorumludur. Perikardiyum ise kalbi dıştan tamamen

saran çift yapraklı fibröz bir yapıdır. Diğer yandan kalp, yapısında atriyum kası, ventrikül kası ve uyarı ileti kas lifleri olmak üzere 3 tip doku içerir. Atriyum ve ventrikül kası kasılabilme yeteneğine sahipken, uyarı ileti lifleri elektriksel uyarı oluşumu ile bu uyarının kalbin tüm bölgelerine iletiminde görevlidir ve çok daha az kasılabilir fibril barındırır (Hall, 2021; Ağar, 2021).

2.1.1. Kalpte uyarı ve ileti sistemi

Kalp kendi uyarısını doğurabilme (kronotropi) ve oluşturduğu bu uyarıyı kas lifleri boyunca iletebilme (dromotropi) özelliğine sahiptir. Kalpte kendiliğinden uyarı oluşturan yapılara pacemaker hücreler denir. Bunlar; sinoatriyal (SA) nod, atriyoventriküler (AV) nod, his demetleri ve purkinje lifleridir (Şekil 2.2). SA nod kalbin doğal pacemakerı olarak kabul edilir ve dakikada 70-80 frekansla uyarı doğurabilir. AV nod dakikada 40-60 uyarı oluşturabilirken, daha çok uyarının iletilmesinden sorumlu olan his demeti ve purkinje liflerinin ise dakikada 15-40 uyarı doğurabilme özelliği vardır (Ağar, 2021).

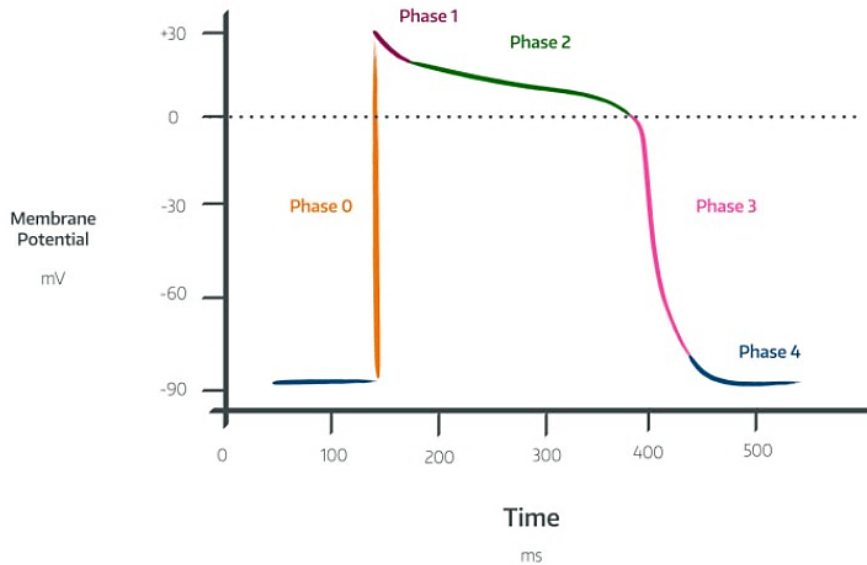
Dinlenim membran potansiyeli -55 mV ile -60 mV arası olan SA nodda oluşturulan uyarı atriyal hücrelere yayılarak sağ ve sol atriyumların tamamını depolarize eder ve atriyum kontraktilesinin oluşumunu sağlar. Uyarı internodal yollar aracılığıyla 0,03 saniyede AV noda gelir. Burada bulunan gap junction miktarının az olması sebebiyle 0,1 saniyeden daha uzun süren (yaklaşık 0,13 sn'lik) bir gecikmeye uğrar. Bu durum ventrikül dolumu için gereklidir ve kalbin 2 ayrı sinsityum olarak çalışabilmesi adına önemlidir. AV kapakların çevresini saran fibröz doku elektriksel yalıtıma sebep olarak uyarının ventriküllere geçişine izin vermez. Bunun yerine uyarı AV demet olarak adlandırılan (His demeti) özel bir ileti lif ağı ile interventriküler septum içinde sağ ve sol olmak üzere ikiye ayrılarak ventriküllere taşınır. Yani SA nodda oluşturulan uyarı toplamda 0,16 sn'de ventriküllere ulaşır. Son olarak interkale diskler arası geçirgenliğin fazlalığı ve kas lifi çapının büyük olması sebebiyle uyarının en hızlı iletildiği purkinje liflerine aktarılır ve bu şekilde ventriküllerin her bölgesi uyarılmış olur. Atriyumlardan gelen kanın ve ventriküllerin her bölgesine yayılan uyarının etkisiyle ventriküler kontraksiyon gerçekleşir. SA nodda ilk uyarı oluşturulduğu andan itibaren ikinci uyarının oluşumuna kadar geçen süre ve bu sürede meydana gelen tüm mekanik olaylar bir kalp siklusunu oluşturur. Bir kalp siklusunun süresi 0,6 – 1 sn aralığında olmakla birlikte ortalama 0,83 sn kabul edilir (Mohan ve ark. 2017; Hall, 2021).



Şekil 2.2. Kalbin uyarı ve ileti sistemi (Siddiqi, 2018)

2.1.2. Kalp kasında eksitasyon-kontraksiyon eşleşmesi

Dinlenme membran potansiyeli -85 ve -90 milivolt (mV) aralığında olan bir kalp kası hücresinde aksiyon potansiyeli (AP) oluşumu hızlı sodyum kanalları ve yavaş kalsiyum kanalları olmak üzere iki çeşit hücre zarı kanalının açılmasına bağlıdır. Bu kanallar aracılığı ile yer değiştiren iyonlar zar potansiyelinin değişmesini ve uyarılmanın gerçekleşmesini sağlar. Kalp kasında meydana gelen aksiyon potansiyeli 4 fazda oluşur (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. Miyokardiyal aksiyon potansiyeli evreleri (Pinnel ve ark., 2007)

Depolarizasyon evresi (Faz 0): Uyarı membrana geldiği anda voltaja duyarlı hızlı sodyum (Na^+) kanalları açılarak intraselüler ortama Na^+ iyon girişi olur. Membran potansiyelinin aniden pozitif değere doğru yükselmesi ile membranın dinlenme hali bozularak depolarizasyon meydana gelir. +20 milivolt düzeyine ulaşan zar potansiyeli voltaja duyarlı hızlı Na^+ kanallarının kapanmasına neden olur.

Erken Repolarizasyon (Evre 1): Voltaj bağımlı potasyum (K^+) kanallarının açılıp hücre içinden ekstraselüler ortama K^+ çıkışı ile repolarizasyon başlar ve hücre pozitif yük kaybeder.

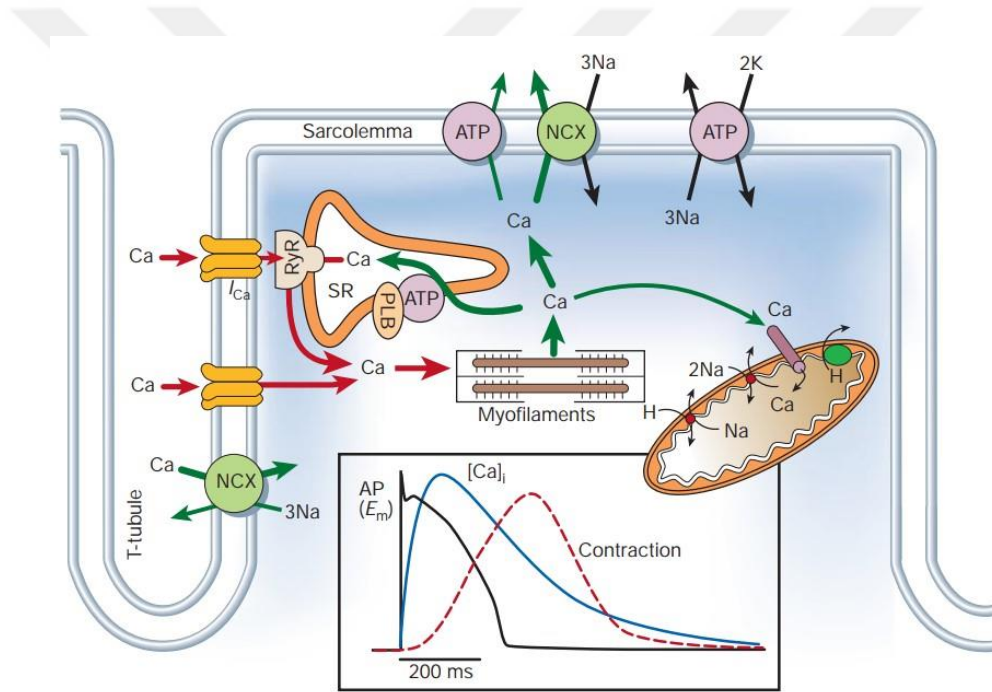
Plato fazı (Evre 2): T tübüleri aracılığıyla voltaj bağımlı kalsiyum (Ca^{+2}) kanalı özelliğinde olan L tipi Ca^{+2} kanalı ile hücreye Ca^{+2} iyon girişi gerçekleşir. Bu da zardaki elektriksel potansiyel değişikliğinin hızında bir miktar azalma yaratarak plato oluşumuna yol açar. Platonun oluşup AP süresinin diğer uyarılabilir hücre tiplerine göre daha uzun sürmesi kalpte tetanik kasılmaları önler.

Repolarizasyon evresi (Evre 3): L tipi Ca^{+2} kanallarının kapandığı halde hala açık olan voltaj bağımlı potasyum kanallarından ekstraselüler ortama K^+ çıkışının devam etmesi membran potansiyelini hızla negatif değere düşürür ve repolarizasyon tamamlanır.

Dinlenme membran potansiyeli (Evre 4): Repolarizasyonun tamamlanmasının ardından, sızma kanalları ve Na^+ - K^+ ATPaz pompası ile zar potansiyelinin tekrardan dinlenme değerine (-85 ve -90 mV aralığı) getirildiği ve hücrenin yeni bir uyarılmaya hazır hale geldiği evredir (Hall, 2021; Ağar, 2021).

Uyarılan bir kalp kası hücresinde kontraktilitenin gerçekleşebilmesi için ekstraselüler Ca^{+2} en önemli faktördür. İskelet kasından farklı olarak sarkoplazmik retikulumda (SR'de) depolanan kalsiyumun sarkoplazmaya salınımı hücre dışı Ca^{+2} miktarına bağlıdır (Şekil 2.4). Çünkü kasılmada görev alan kalsiyumun çoğunluğu (yaklaşık %80'i) SR'de depolanmış haldedir ancak yalnızca ekstraselüler ortamdan gelen Ca^{+2} ile sarkoplazmaya salınımı gerçekleşir. Membran depolarizasyonu oluştuğunda T tübüleri aracılığı ile L tipi Ca^{+2} kanallarından hücreye giren Ca^{+2} , Kalsiyum / kalmodulin bağımlı proteinkinaz II (CaMKII)'yi aktive eder. Bu da SR'de depolanan ve kasılma için asıl gerekli olan Ca^{+2} iyonlarının sarkoplazmaya salınımını sağlar. Buna kalsiyumla uyarılmış kalsiyum salınımı denir. Sonrasında kalsiyum iyonları miyofibriller içine difüze olup aktin ve miyozinin birbiri üzerinde kaymasını sağlayarak kas kontraktilitésinin gerçekleşmesine neden olur (Ağar, 2021).

Kontraksiyonun gerçekleşmesi sonrası sarkoplazmadaki kalsiyum geldiği bölgelere farklı şekillerde geri gönderilir. Hücre içi kalsiyumdaki artış, SR membranında normalde defosforile halde bulunan fosfolambanı fosforile hale getirir. Bu da defosforile fosfolambanın sarkoplazmik retikulum Ca^{+2} -ATPase (SERCA) 2a üzerindeki baskılayıcı etkisini ortadan kaldırarak SR'ye Ca^{+2} girişine olanak sağlar. Sonuç olarak kas kontraktilesi için gerekli olan ve sarkoplazmik retikulumdan salınan kalsiyum tekrar SR'ye alınmış olur. Ekstraselüler ortamdaki L tipi Ca^{+2} kanalları ile hücreye alınan Ca^{+2} iyonları ise membrandaki Na^{+} - Ca^{+2} değiştiricisinin etkinliği ile hücre dışına pompalanır. Bu mekanizma, sodyumun hücre içine alınıp kalsiyumun hücre dışına gönderilmesi prensibi ile çalışır. İnterselüler ortamda artan Na^{+} iyonları Na^{+} - K^{+} ATPaz pompasının aktivasyonu ile ekstraselüler ortama gönderilerek iyon dengesi tekrar sağlanmış olur (Hall, 2021; Ağar, 2021).



Şekil 2.4. Ventriküler miyokard hücresinde Ca^{+2} transportu (Bers, 2002)

2.2. Diyabetes Mellitus

DM pankreasın β hücrelerinden yetersiz düzeyde insülin salınımına veya dokuların insüline karşı geliştirdiği dirence bağlı olarak meydana gelen yüksek kan glukoz düzeyleri (hiperglisemi) ile karakterize kronik metabolik bir hastalıktır. Sebep olduğu kronik hiperglisemi özellikle göz, böbrek, sinir, kalp ve kan damarları başta olmak üzere farklı organ ve sistemler üzerinde ciddi hasara yol açar (Entezari ve ark., 2022). Ciddi vakalarda ketoasidoz, dehidratasyon, koma ve hatta ölüme neden olur. Semptomları arasında sık idrara çıkma (poliüri), fazla su içme (polidipsi), ağız kuruluğu, halsizlik, çabuk yorulma ve nedeni

açıklanamayan ağırlık kaybı mevcuttur, bazı hastalarda fazla yemek yeme (polifaji) de görülebilmektedir (World Health Organization, 2019). Hastalarda kan glukozundaki yükselmeye rağmen semptomların geç ortaya çıkması teşhiste gecikmeye yol açabilmektedir (Forouhi ve Wareham, 2022). Tanı için açlık plazma glukozu (APG) değeri, 75 g glukoz ile yapılan oral glukoz tolerans testi (OGTT) sonrası 2. saat plazma glukoz düzeyi veya HbA1c değeri gibi kriterler değerlendirilmektedir (Elsayed ve ark., 2023; Moradpour ve ark., 2022) (Tablo 2.1).

Tablo 2. 1. Diyabet tanı kriterleri

Bozulmuş Glukoz Toleransı (Prediyabet)	100 mg/dL <APG≤125 mg/dL	En az 8 saatlik açlık ile.
Açlık Plazma Glukozu (APG)	≥126 mg/dL	En az 8 saatlik açlık ile.
OGTT'nin 2. Saati Plazma Glukozu	≥200 mg/dL	75 g glukoz ile yapılan oral glukoz tolerans testi (OGTT) sonrası 2. saatteki ölçüm ile.
HbA1c	≥%6,5	Laboratuvarında ortamında yapılan test ile.
Hipergliseminin Klasik Semptomlarını Taşıyan Hastada Herhangi Bir Andaki Plazma Glukozu	≥200 mg/dL	

1980'den bu yana dünya genelinde aşırı kilolu veya obez kişilerin sayısındaki küresel artışla orantılı olarak diyabet prevalansı önemli ölçüde yükselmiş, 30 yılda 2 katına çıkmıştır. Ayrıca obezitedeki artış ve fiziksel inaktivite sebebiyle yüksek gelirli ülkelere göre düşük ve orta gelirli ülkelerde daha hızlı yükseldiği kaydedilmiştir (World Health Organization, 2016). 2019 yılında diyabet nedeniyle 1,5 milyon ölüm kaydedilmiştir ve bunların %48'i 70 yaş altı bireylerdir (Elsayed ve ark., 2023). Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) 2021 yılı itibariyle dünya çapında 20-79 yaş aralığındaki 537 milyon yetişkinin diyabet hastası olduğunu ve bu rakamın 2045 yılına kadar 783 milyona çıkmasının beklendiğini belirtmiştir. Bunun yanında prediyabet tanılı 541 milyon yetişkin, DM açısından yüksek risk altında kabul edilmektedir (International Diabetes Federation, 2021). Ayrıca 21. Yüzyılın en büyük küresel sağlık krizi kabul edilen diyabetin prevalansı ve insidansı en hızlı yetişkinlerde artış gösterse de, özellikle tip 2 DM açısından çocuk ve ergenlerde de bu oranlar giderek daha fazla yükselmektedir (World Health Organization, 2021).

Ülkemizde 1997 ve 1998 yılları arasında 20 yaş ve üzerindeki 24 788 hasta ile gerçekleştirilen Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar

Prevalans Çalışması-I'e (TURDEP-I) göre T2DM prevalansı %7,2 olarak kaydedilmiştir. Bu hastaların %67,7'si DM tanılı olup, %32,3'ü ise yeni tanılı DM vakalarıdır (Satman ve ark., 2002). 12 yıl sonra gerçekleştirilen 20 yaş ve üstü 26 499 kişinin dahil edildiği TURDEP-II çalışmasında ise diyabet sıklığının TURDEP-I'e göre %90'lık artış ile %13,7'ye (yaklaşık 6,5 milyon kişi) ulaştığı görülmüştür (Satman ve ark., 2013). 2010-2021 yılları aralığında glukoz intoleransı gelişen kişi sayısının toplamda 5,7 milyonluk bir artış gösterdiği, prediyabet ve diyabet prevalansının ise önceki yıllara göre %24,3'lük düzeyde yükseldiği kaydedilmiştir (Satman ve ark., 2013). Diyabetin hem ülkemizde hem de tüm dünyada artan bu oranı hastalığın ciddiyetini ortaya koymaktadır ve bundan dolayı Dünya Sağlık Örgütü diyabeti günümüzün en önemli halk sağlığı sorunlarından biri olarak kabul etmektedir (International Diabetes Federation, 2021).

2.2.1. Diyabetes mellitusun sınıflandırılması

Diyabetin genetik yatkınlıkla, çevresel veya otoimmün faktörler sebebiyle ya da gebeliğe bağlı olarak gelişen farklı türleri mevcuttur. Amerikan Diyabet Derneği (ADA) bireylerde görülen en yaygın diyabet türlerini 4 şekilde sınıflandırmıştır (Tablo 2.2).

Tablo 2.2. Diyabetin sınıflandırılması (Elsayed ve ark, 2023)

Tip 1 Diyabetes Mellitus (T1DM)	Otoimmün olarak pankreas β hücre harabiyeti sonucu yetersiz insülin üretimi veya insülinin hiç üretilmemesi ile gelişir.
Tip 2 Diyabetes Mellitus (T2DM)	Otoimmün değildir ve yeterli düzeyde salınan insüline dokularda direnç mevcuttur. Zamanla yetersiz insülin üretimi gelişir.
Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM)	Gebeliğin ikinci veya üçüncü trimesterinde teşhis edilir ve gebelik öncesi diyabet tanısı konmamıştır.
Farklı Spesifik Diyabet Türleri	Çeşitli nedenlere bağlı ortaya çıkar (Monogenik diyabet sendromu, ekzokrin pankreas hastalıkları, ilaç veya kimyasal ajan kullanımı ile).

Diyabet olgularının %5-10'unu oluşturan Tip 1 Diyabetes Mellitus, nedeni tam olarak tanımlanamayan çevresel ve genetik faktörlere bağlı olarak glutamik asit dekarboksilaz (GAD65), adacık antijeni 2 (IA-2), çinko taşıyıcı 8 (ZnT8) ve insülin gibi çeşitli β hücre bileşenlerine karşı otoantikör gelişimi ile ortaya çıkar. Tarama klinik semptomlar görülmeden önce serumda bu bileşenlere karşı otoantikörlerin saptanması ile yapılır. Ayrıca hastalık akut olarak başladığından tarama anında APG düzeyi yükselmişken HbA1c değerinde artış gözlenmeyebilir (Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2022). Tanıda <35 yaş, düşük beden kitle indeksi (BKİ) (<25 kg/m²), istemsiz ağırlık kaybı, ketoasidoz ve plazma

glukoz düzeyinin >360 mg/dL olması kriterleri göz önüne alınır. Ayrıca erken evrelerde saptanabilmesi ve tip 2 DM'den ayrılabilmesi adına endojen insülin salınımının bir göstergesi olan serum C-peptid düzeyinin ölçülmesiyle insülin üretimi değerlendirilir (Elsayed ve ark., 2023). Hastalar genellikle akut semptomlarla ve belirgin yüksek glukoz düzeyleri ile başvurur. Başvuranların yaklaşık üçte birinde diyabetik ketoasidoz mevcuttur (Landin-Olsson ve ark., 1990). Teşhis sonrası zamanla insülin sekresyonunun ciddi düzeyde azaldığı ve nihayetinde minimum seviyeye düştüğü ya da hiç sekrete edilemediği kaydedilir. Her yaşta rastlanabilir fakat 15 yaş altı adolesanlarda görülme sıklığının daha yüksek olduğu belirtilmiştir (Forouhi ve Wareham, 2014).

Tip 2 DM pankreatik β hücrelerinden yetersiz insülin sekresyonu, devamlı yüksek seyreden kan glukoz düzeyleri ve insülin direnci ile karakterize olan ve dünyada %90-95 oranla en sık görülen diyabet türüdür (Ma ve ark., 2022). Hastalığın başlangıcında vücudun glukoz homeostazının sağlanabilmesi adına insülin üretimi artar ancak zamanla hücrelerin insüline yanıtı hale gelmesi sebebiyle kan glukoz düzeyi regüle edilemez. Sonuçta glukoz homeostazındaki bozulmaya ve hücrelerdeki dirence bağlı hiperglisemi, hiperinsülinemi, pankreatik β hücre disfonksiyonu ve %50'ye kadar artan oranda β hücre kaybı gelişir (Holman ve ark., 2008). Bu da zamanla pankreastan salınan insülin düzeyinde azalmaya yol açar.

Epidemiyolojisinde genetik, metabolik ve çevresel faktörler etkilidir. Yüksek kalori alımı, obezite ve fiziksel inaktivite gibi faktörler genetik faktörlerin fenotipik olarak etkilerinin görülmesine yol açar. Tip 2 DM hastaları çoğunlukla obezdir veya kitlesel olarak abdominal bölgede biriken yüksek vücut yağ yüzdesine sahiptir. Hem abdominal bölgeden hem de karaciğer, kas ve pankreastan salınan serbest yağ asidi miktarındaki artış ve adipokin disregülasyonu gibi çeşitli inflamatuvar mekanizmalar insülin direncinin şiddetlenmesine sebep olur (Zaccardi ve ark., 2016). Ayrıca serbest yağ asidi üretimindeki bu artış ve hiperglisemi endoplazmik retikulum stresini indükleyerek β hücre disfonksiyonuna yol açar (Yamamoto ve ark., 2019). Tip 2 diyabet düşük ve orta gelirli ülkelerde diğer bölgelere kıyasla çok daha yüksek oranda görülür. Bu hastaların, diyabeti olmayan kişilerle karşılaştırıldığında tüm nedenlere bağlı mortalite riski %15 daha fazla olmakla birlikte bu oran gençlerde ve 55 yaş altı kişilerde iki kat daha yüksektir (Tancredi ve ark., 2015).

Tip 2 diyabetin risk faktörleri arasında genetik yatkınlık, BKİ değerinin ≥ 30 kg/m² olması (obezite), fiziksel aktivite yetersizliği, bozulmuş glukoz toleransı, gestasyonel diyabet ve etnik/ırk bulunur (Weinstein ve ark., 2004). Hastalığa sahip birçok birey asemptomatiktir ve

hiperglisemi rutin laboratuvar testlerinde saptanır. Tip 2 DM hastalarında, tip 1 diyabet hastalarına göre diyabetik ketoasidoza daha nadir rastlanır. Tanıda açlık plazma glukozu ve OGTT'nin 2. saatindeki plazma glukozu, HbA1c ve hipergliseminin klasik semptomları ile beraber herhangi bir andaki plazma glukoz düzeyi değerlendirilir (Tablo 2.1).

GDM gebelikteki hormonal değişikliklere bağlı olarak gelişir ve gebelik süresiyle sınırlıdır. Çeşitli plasental hormonların daha çok 2.trimestrda insulin reseptor substrat-1(IRS-1) aktivitesini bozması, özellikle 3.trimestrda artan adipoz doku kütlesi, genetik yatkınlık ve diğer nedenler insulin direncine neden olur. Bu durum sebebiyle pankreastan salınan insülin sekresyonundaki aşırı artış regüle edilemezse β hücre disfonksiyonu ile sonuçlanır (Kühl, 1991). Obezite, önceden GDM veya prediyabet öyküsü, annenin 40 yaşından büyük olması, ailede diyabet öyküsü ve polikistik over sendromu GDM için risk faktörleridir. Genellikle asemptomatiktir ve OGTT ile saptanır. Gebeliğin ilk prenatal kontrolünde APG ya da HbA1c düzeyleri değerlendirilir. Herhangi bir bozukluk tespit edilmediyse 24-28. haftalarda OGTT ile GDM taraması yapılır. 75 gr glukoz ile yapılan OGTT'nin 1.saati plazma glukoz konsantrasyonu ≥ 180 mg/dL ise veya OGTT'nin 2.saati plazma glukoz konsantrasyonu ≥ 153 mg/dL ve ≤ 199 mg/dL ise GDM tanısı konur (Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2022). IDF'ye göre canlı doğumların %14,8'i gestasyonel diyabetli anneler tarafından gerçekleştirilmektedir. Postpartum dönemde diyabet için önleyici tedbirler alınmadığı durumda GDM'li kadınların yaklaşık yarısında doğumdan sonraki 10 yıl içinde tip 2 DM gelişebilmektedir (Sadikot ve ark., 2018).

2.2.2. Diyabetes mellitusun komplikasyonları

Dokularda damar yapısında meydana gelen hiperglisemi kaynaklı morfolojik ve işlevsel bozulmalar çeşitli organlarda yetmezlik ile sonuçlanabilen mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlara yol açar (Mauricio ve ark., 2020). Bunlar diyabet kaynaklı mortalite ve morbiditenin ana sebepleri arasındadır (Mohammedi ve ark., 2017). Yüksek kan glukozunun neden olduğu mikro ve makrovasküler komplikasyonların gelişimindeki temel faktörler endotel disfonksiyon, poliol yolu aktivasyonunda artış, artmış koagülasyon ve trombosit reaktivitesi, sodyum-glukoz kotransporter-2'nin (SGLT-2) aşırı ekspresyonu ile reaktif oksijen türlerindeki (ROS) artışa bağlı oksidatif streştir (Bhatti ve ark., 2022). Bunlara ek olarak ileri glikasyon son ürünleri (AGE) oluşumu diyabet progresyonunda ve diyabet kaynaklı komplikasyonların ortaya çıkışında kilit rol oynayan bir diğer mekanizmadır (Negre-Salvayre ve ark., 2009). Proteinlerin uzun süre hiperglisemiye maruz kalması glukozun aminlerle yoğunlaşmasına yol açan non-

enzimatik reaksiyonlara neden olur. İntraselüler ve ekstraselüler ortamda gerçekleşebilen bu reaksiyonlar sonucu hem hücre içi sinyal moleküllerini hedef alan hem de çeşitli proteinlerin hasarlanması ile hücre fonksiyonları değiştirdiği kaydedilen AGE'ler oluşur (Indyk ve ark., 2021). Bu moleküller normoglisemik durumda orta düzeyde üretilir, fakat yükselmiş kan glukozu ile sentezleri artar (Fishman ve ark., 2018). Dolaşımdaki yüksek miktarları kronik inflamasyon, mitokondriyal disfonksiyon, beta hücre hasarı ve apoptoza yol açar (Zhu ve ark., 2011; Guan ve ark., 2016).

Mikrovasküler komplikasyonlar

Diyabette yüksek kan glukoz düzeylerine maruz kalan dokulardaki hücre ve metabolik hasarlanma kan akışında, endotelial permeabilitede ve koagülasyon mekanizmalarında değişime sebep olarak genellikle böbrek, retina ve damar endoteli gibi dokularda ortaya çıkan mikrovasküler komplikasyonlara yol açar. Nefropati, nöropati ve retinopati gibi örneklendirilen bu komplikasyonların oluşumundaki temel mekanizmalar reaktif oksijen türlerine bağlı oksidatif stres, poliol yolu, PKC aktivitesinde yükselme, AGE oluşumunda ve AGE reseptör (RAGE) aktivasyonunda artış, büyüme faktörlerinin ekspresyonundaki değişimdir (Inzucchi ve ark., 2012; De Geest ve Mishra, 2022). Bunlara ek olarak nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADP⁺) ve NADPH düzeylerindeki düşüş ile nitrik oksit (NO) sentezindeki ve redükte glutatyon (GSH) miktarındaki azalma mikrovasküler komplikasyonların ortaya çıkmasını hızlandırır (Yumnamcha ve ark., 2020).

Oksidatif stres AGE oluşumunun artışına, poliol ve heksozamin yollarına glukoz akışının artmasına ve renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi aktivitesinin yükselmesine sebep olur. Tüm bu faktörler beraber hücre hasarına ve böbreklerde ekstraselüler matriks proteinlerinin birikimine sebep olarak normal böbrek fonksiyonunu bozar ve diyabetik nefropati indüklenir (Yang ve ark., 2011). ROS varlığında etkinliği artan oksidatif stres yolları, nöronlarda ve Schwann hücrelerinde, Nükleer Faktör Kappa B (NF-κB) ve Mitojenle Aktive Olan Protein Kinazları (MAPK) uyararak hücre hasarı ve apoptoza neden olur. Bu da özellikle bacaklarda ve ayaklarda ağrı ve uyuşma ile karakterize diyabetik nöropati gelişimine yol açar (Feldman ve ark., 2019). Diğer yandan poliol yolu ve heksozamin yollarına glukoz akışının, PKC aktivitesinin ve AGE oluşumunun artışı diyabetik retinopatiye sebep olur. Poliol yolu vasıtasıyla hipergliseminin yol açtığı retinadaki yüksek sorbitol birikimi, osmotik stresi tetikler. Bu da retinal hücre hasarı ile hastalığın patogenezinin oluşumunda aktif rol oynar (Whitehead ve ark., 2018).

Makrovasküler komplikasyonlar

Diyabetik komplikasyonların tetikleyici mekanizmaları olan AGE oluşumu ve PKC aktivitesindeki artış, poliols ve heksozamin yollarına glukoz akışındaki yükselme mikrovasküler komplikasyonların yanı sıra koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık ve periferik arter hastalığı gibi makrovasküler komplikasyonların da temelini oluşturur (Brownlee, 2005; Abdel Mageed ve ark., 2023). Bunlar uzun süreli kan glukoz düzeyi dengesizliğine ek hipertansiyon, dislipidemi ve insülin direncine bağlı olarak meydana gelir. Diyabette makrovasküler komplikasyonlar daha çok endotel disfonksiyon ve ateroskleroz kaynaklı oluşur (Zhou ve ark., 2022). Yüksek kan glukozu vasküler düz kas hücrelerinde, endotel hücrelerde ve makrofajlarda çok sayıda pro-inflamatuar ve pro-aterosklerotik hedef geni düzenleyebilen NF- κ B'yi aktive eder (Giacco ve Brownlee, 2010). Diğer yandan endotel duvarında AGE oluşumunda artışa sebep olmasıyla normal vasküler tonusun ve kan basıncının devamlılığının sağlanmasında etkili olan nitrik oksit salınımını inhibe eder. Ayrıca arteriyel endotel hücrelerine monosit adezyonuna sebep olarak vasküler inflamasyonu uyarır ve monosit aktivasyonu vasıtasıyla oksidatif stresi teşvik eden NF- κ B'nin indüklenmesine yol açar (Otsuka ve ark., 2005; Ogiso ve ark., 2022). Bu yol ve yollar hipergliseminin AGE oluşumu, PKC aktivitesi ve poliols yolu gibi makrovasküler komplikasyonları tetikleyici mekanizmalarına ek faktörlerdir.

Aterosklerotik süreç sonucu gelişen makrovasküler komplikasyonlar kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıkların patogeneğinde rol oynar. Diyabetli hastalarda en sık görülen komplikasyonlar olmakla birlikte mortalite ve morbiditenin de ana nedenleridir. Hiperglisemiye ek olarak dislipidemi ve disinsülinemi durumu, trombosit aktivasyonunda artış ve nitrik oksit sentezinde azalmaya bağlı endotel disfonksiyon, aterosklerotik plak oluşumu ve düz kas hücre proliferasyonu meydana gelir. Tüm bunlar miyokard infarktüs, serebrovasküler olay, periferik damar hastalığı ve kardiyomiyopati ile sonuçlanarak diyabetin makrovasküler komplikasyonlarına yol açar (Keskin ve Balcı, 2011).

2.2.3. Diyabette serbest radikal oluşumu ve oksidatif stres

Serbest radikaller vücudun normal oksijen kullanımını sırasında mitokondri başta olmak üzere endojen ve ekzojen birçok kaynak tarafından devamlı üretilen, dış atomik ya da moleküler orbitallerinde bir veya daha fazla eşleşmemiş elektron içeren oldukça kararsız yapıda reaktif bileşiklerdir (Singh ve ark., 2015). En sık bulunanlar süperoksit (O_2^-), hidroksil ($\cdot OH$), peroksil

(ROO \cdot), hidroperoksil (HO $_2\cdot$), alkoksil (RO \cdot), lipid peroksil (LOO \cdot) gibi reaktif oksijen türleri ve nitrik oksit (NO \cdot), nitrojen dioksit (NO $_2\cdot$) gibi reaktif nitrojen türleridir (RNS). Hücrede moleküler O $_2$ 'nin bir elektron alarak indirgenmesiyle O $_2\cdot$ radikali oluşur. O $_2\cdot$, hücre içi enzimatik bir antioksidan olan süperoksit dismutaz (SOD) enzimi ile hidrojen peroksiti (H $_2$ O $_2$) meydana getirir. H $_2$ O $_2$ aktif hidroksil radikallerinin oluşumuna katılabilen reaktivitesi yüksek bir bileşiktir. Ortamda Fe $^{+2}$ ya da Cu $^{+1}$ gibi geçiş metallerinin varlığında Fenton reaksiyonu sonucu; O $_2\cdot$ radikalının varlığında ise Haber-Weiss reaksiyonu sonucu \cdot OH radikalini oluşturur. Diğer taraftan nitrik oksit sentaz, ortamda O $_2$ ve NADPH mevcudiyetinde NO \cdot üretimini gerçekleştirir. NO \cdot süperoksit ile kolayca reaksiyona girerek peroksi nitriti (ONOO \cdot) oluşturur. Bu ise oldukça toksik ve aktif bir non-radikal reaktif nitrojen türüdür (Ighodaro ve Akinloye, 2018).

ROS ve RNS düşük veya orta düzeylerde hücrel sinyalleşme, immün yanıt oluşumu, apoptotik süreçler, intraselüler depolardan kalsiyum salınımı, nükleer transkripsiyon faktörlerinin ve büyüme faktörü sinyallerinin aktivasyonu gibi fizyolojik mekanizmalarda görev alır (Valko ve ark., 2007; Asmat ve ark., 2016; Angelova ve Abramov, 2018). Üretimindeki aşırı artış hücrel antioksidan savunma kapasitesinin aşılmasına neden olur ve antioksidan – prooksidan dengenin bozulmasına bağlı olarak oksidatif stresi indükler (Daenen ve ark., 2019).

Kronik hiperglisemi poliöl yolu, non-enzimatik glikasyon mekanizması, PKC aktivasyonu, glukozun oto-oksidasyonu ve artan lipid peroksidasyonu yoluyla serbest radikal oluşumuna yol açar ve bu yollar diyabette ROS kaynaklı oksidatif stres gelişimine neden olan temel faktörlerdir (Srikanth ve Orrick, 2022). STZ ile diyabet indüklenmiş ratlarda mitokondriyal ETC aktivitesinde bozulma olduğu ve bunun sonucunda kardiyak hücrelerde ROS birikimi meydana geldiği belirtilmiştir (Pham ve ark., 2014). Oksidatif stres DNA hasarı, lipid peroksidasyonu ve proteinlerin oksidasyonu ile diyabetik komplikasyonların kaynağını oluşturur. ROS ve RNS DNA bileşenlerinin oksidasyonuna, DNA zincirinde kırılmalara ve nükleotid oksidasyonuna neden olarak DNA hasarını indükler (Dizdaroglu ve ark., 2002). Diğer yandan memeli hücre zarlarında bulunan çoklu doymamış (poliansatüre) yağ asitlerinin serbest oksijen radikalleri tarafından peroksitler, alkoller, aldehitler, hidroksi yağ asitleri ve malondialdehit (MDA) gibi çeşitli ürünlere yıkılma tepkimesi olan lipid peroksidasyonuna yol açar (Ayala ve ark., 2014). Lipid peroksidasyonu serbest radikallerin oluşturduğu oksidatif stresin ve hücrel hasarın en önemli nedenidir. Tepkime sonucu oluşan MDA ise bir oksidatif

stres biyobelirteçidir (Tablo 2.3). Bu molekül hücre içindeki çeşitli bileşiklerin işlevsel grupları ile tepkimeye girerek hücre zedelenmesine neden olur.

Tablo 2.3. Oksidatif stres belirteçleri ve enzimatik / nonenzimatik antioksidanlar (Vodošek Hojs ve ark., 2020)

Oksidatif Stres Belirteçleri	Antioksidanlar
Lipit Peroksidasyonu	Enzimatik
Malondialdehit (MDA)	Süperoksit Dismutaz (SOD)
Tiyobarbitürik asit reaktif maddeler (TBARSs)	Katalaz
4-hidroksinonenal (HNE)	Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px)
F2-izoprostanlar (F2-isoPs)	Hem oksijenaz-1 (HO-1)
Protein Oksidasyonu	Tiyoredoksin (Trx)
İleri oksidasyon protein ürünleri (AOPPs)	Nonenzimatik
İleri glikasyon son ürünleri (AGEs)	Glutasyon (GSH)
Protein karboniller	C ve E vitaminleri
Nükleik Asit Oksidasyonu	β -karoten
8-hidroksiguanozin (8-OHG)	
8-hidroksi-20-deoksiguanozin (8-OHdG)	

Yüksek kan glukozunun sebep olduğu oksidatif stres pankreasın β -hücre fonksiyonlarında bozulmaya ve hücre kaybına yol açarak insülin üretimini olumsuz yönde etkiler. Mitokondriyal disfonksiyonu indükler, bu da pankreasta β -hücre hasarı ve glukozun düşük afiniteli glukoz taşıyıcı 4 (GLUT-4) aracılığıyla hücrelere alınmasında bozulma ile sonuçlanır. Oksidatif stres ayrıca insülin sinyal yollarında bozulmaya ve GLUT-4 ekspresyonunda baskılanmaya neden olarak insülin direnci ve diyabet gelişimine sebep olur. Ek olarak monositlerin ve makrofajların aktivasyonunu indüklediğinden inflamatuvar yanıtlara yol açar. Diğer yandan serbest radikaller ile indüklenen düşük dereceli inflamasyon da oksidatif stresin insülin direncini tetiklediği bir diğer muhtemel mekanizmadır (Yaribeygi ve ark., 2020).

2.2.4. Diyabetin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkisi

Kardiyovasküler hastalıklar, özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde diyabet hastalarının başlıca mortalite nedenidir. Diyabetli kişilerde ölümlerin yaklaşık üçte ikisinde kardiyovasküler hastalıklar rol oynamaktadır. Bunların neredeyse yarısı iskemik kalp hastalığından, %15'i konjestif kalp yetmezliği başta olmak üzere diğer kalp hastalığı türlerinden kaynaklanmaktadır (Low Wang ve ark., 2016). Epidemiyolojik verilere göre diyabet ve KVH arasındaki ilişki insülin direnci, dislipidemi, artmış ROS, koagülasyon artışı, vasküler kalsifikasyon, hipergliseminin neden olduğu endotel disfonksiyon ve ilerlemiş ateroskleroz gelişimi gibi patofizyolojik mekanizmalar ile açıklanmaktadır (Low Wang ve ark., 2016). Ayrıca

hiperinsülinemik durumun da çeşitli inflamatuvar sinyal yollarını aktive ederek ateroskleroz gelişimini güçlendirdiği ve bu şekilde vasküler hasara ek kardiyak olaylarda kötüleşmeye yol açtığı belirtilir (Paulus ve Dal Canto, 2018). Tüm bunlar kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı, akut koroner sendrom, miyokard enfarktüs ve atriyal fibrilasyon gibi diyabetin yol açtığı KVH ile sonuçlanır (Henning, 2018).

Kontrol edilemeyen yüksek kan glukoz değerleri aterosklerotik kalp hastalıklarına neden olur. Akut hiperglisemi nitrik oksit biyoyararlanımında azalma, oksidatif strese artış, endotelial lökosit adezyonu, PKC aktivasyonu, AGE üretimi ve endotel hücrelerde AGE reseptörlerinin aktivasyonunda artışa yol açarak aterojez gelişimini uyarır. Ayrıca hiperinsülinemi, insülin direnci, bozulmuş glukoz toleransı, dislipidemi ve arteriyel hipertansiyon, hipergliseminin sebep olduğu aterosklerotik süreçlerin şiddetlenmesine yol açar. Tüm bunlar koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı ve iskemik kalp hastalığı gibi diyabette en sık görülen aterosklerotik kalp hastalıklarının oluşum nedenlerini oluşturur (Low Wang ve ark., 2016).

2.2.5. Diyabetik kardiyomiyopati

Diyabet, hastalarda DM kaynaklı mortalite ve morbiditenin ana nedenini oluşturan, hipertansif durumun olmadığı, diyabetin yalnızca kardiyak doku ve kardiyak doku fonksiyonlarında neden olduğu patolojiyi tanımlayan diyabetik kardiyomiyopatiye yol açar (Lu ve ark., 2022). Diyabetik kardiyomiyopati, miyokardiyal dokuda diyabet ile indüklenmiş çeşitli yapısal ve fonksiyonel değişiklikler sonucu gelişen sol ventrikül disfonksiyonu ile karakterizedir. Diyabetik kardiyomiyopatinin erken aşamasında miyokardiyal gevşemedeki bozulma ile diyastolik disfonksiyon gelişir (Paolillo ve ark., 2019). İleri aşamada obeziteden, hipertansiyondan ve çeşitli sebeplere bağlı oluşan sol ventrikül (SV) duvarındaki kalınlaşmadan bağımsız olarak SV hipertrofisi meydana gelir. Hipertrofi ile kütlesi artan SV duvarının kompliyansı azalır, bu durum ise azalmış diyastolik SV dolumu ile ilişkilidir (Aneja ve ark., 2008). Sol ventrikül hipertrofisi ayrıca izovolümetrik gevşeme ile atriyal doluş sürelerinde uzamaya ve sol ventrikül diyastol sonu basıncında artışa neden olur (Jia ve ark., 2018). Kalp yetmezliği olan hastaların neredeyse yarısında diyastolik disfonksiyon ile karakterize olan ve ejeksiyon fraksiyonunun korunduğu kalp yetmezliği görülür (Nickel ve ark., 2014). Zamanla ejeksiyon fraksiyonundaki azalma sonucu ortaya çıkan sistolik fonksiyon kaybı ile mikrovasküler hasarlanma ve koroner aterosklerozun da eşlik ettiği klinik sonuçlar ortaya çıkar (Mizamtsidi ve ark., 2016).

Diyabetik kardiyomiyopatiyi ve bunun da miyokardiyal dokuda sebep olduğu morfolojik değişimleri indükleyen önemli mekanizmalar aşırı AGE üretimine bağlı yağ asidi oksidasyonunda artış, glukoz oksidasyonunda ve mitokondriyal ATP üretiminde azalma, oksidatif stresin yol açtığı sodyum kanallarının inaktivasyon hızında yavaşlama, Na^+ - Ca^{+2} değiştirici proteinin ekspresyonunda azalma, potasyum kanallarından iyon geçişinde bozulma ve bunların sonucu olarak aritmik etkilere neden olan aksiyon potansiyel süresinde uzama, kontraktıl miyoflamentlerin Ca^{+2} duyarlılığında düşüş ve buna bağlı filamentler arası çapraz köprü kurulumunda yavaşlama, AGE aracılı ryanodin reseptör düzeyinde ve SERCA aktivitesinde azalma vasıtasıyla meydana gelen değişmiş Ca^{+2} iyon akışıdır (Dillmann, 2019; Kaludercic ve Di Lisa, 2020; El Hayek ve ark., 2021).

Diyabette kronik hiperglisemi ile indüklenen AGE oluşumundaki ve AGE reseptörlerindeki artış AGE-RAGE etkileşiminde yükselmeyi ve inflamatuvar sinyal yollarının aşırı aktivasyonunu indükler (Kosmopoulos ve ark., 2019). Bu da kardiyak dokudaki kollajenler arası çapraz bağların aşırı artışı sonucu dokunun bozulmuş elastikiyetine neden olur (Lee ve ark., 2022). Ayrıca hiperglisemi kaynaklı vasküler büyüme faktörleri (VGF) ve doku büyüme faktörü beta 1 (TGF- β 1) ekspresyonundaki artış ile kollajen transkripsiyonu daha da artar, bu da diyabetik kardiyomiyopatinin en belirgin özelliklerinden olan kardiyak interstisyel ve perivasküler fibrozis gelişimine yol açar (Aronson, 2003; Li ve ark., 2012). Miyokardiyal fibrozis oluşumu sol ventrikül duvarının kompliyansında azalmaya ve diyastolik disfonksiyon gelişimine katkıda bulunan önemli bir patolojik süreçtir (Russo ve Frangogiannis, 2016).

Normal koşullar altında kardiyomiyositler gerek duyduğu enerjinin %70'ini yağ asidi oksidasyonu yoluyla üretir. Yağ asidi kardiyomiyositlere CD36 (Cluster of Differentiation 36) yoluyla girerken, dolaşımdaki glukoz GLUT-1 ve GLUT-4 ile girer (Palomer ve ark., 2018). Diyabette GLUT-1 ve GLUT-4 proteinleri ile mRNA düzeylerindeki azalma, yetersiz insülin seviyeleri ve bunlara ek artmış serbest yağ asitleri kalbin glukoz kullanımında azalmaya neden olur (Garvey ve ark., 1993). Dolaşımda miktarı yükselen serbest yağ asitleri kardiyomiyositlerde yağ asidi oksidasyonunda artışa sebep olmasıyla mitokondriyal oksidatif kapasitenin aşılmasına ve bu yolla mitokondriyal disfonksiyona yol açar (Granatiero ve ark., 2017). Mitokondriyal disfonksiyon ile mitokondriyal solunum zincirinde görev alan enzimlerin aktivitelerindeki bozulma sonucu ROS üretiminde artış meydana gelir (Shen, 2010). Bunlardan biri olan NADPH oksidazın aktivitesindeki yükselme ile NADPH'dan oluşan süperoksit anyonu (O_2^-) düzeylerindeki artış, aşırı mitokondriyal ROS üretimi sonucu oksidatif strese

neden olur (Jia ve ark., 2018). Azalmış hücrel glukoz kullanımı, artmış yağ asidi oksidasyonu, mitokondriyal disfonksiyon ve nihayetinde gelişen oksidatif stres lipotoksisiteyi indükler; ATP üretiminde azalmaya, SERCA fonksiyonunda bozulmaya, miyofibrillerin ATPase aktivitelerinin azalmasına ve kardiyak mekanik disfonksiyonun ilerlemesine katkıda bulunur (Dhalla ve ark., 1992). Hiperglisemi, serbest yağ asitlerinin artan oksidasyonu ve AGE'lerin RAGE'ler ile etkileşime girmesi interlökin-6, tümör nekroz faktör- α ve nükleer faktör- κ B gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretiminde artış ile ilişkilidir ve inflamatuvar miyokardiyal hasarlanmayı beraberinde getirir (Min ve ark., 2009). Hiperglisemi ve lipotoksisite ayrıca, kardiyak dokuda kollajen birikimi ve fibrozis oluşumuyla birlikte fibroblastlardaki PKC aktivitesini artırır, bu da kardiyak hipertrofi gelişiminde rol oynadığı belirtilen muhtemel bir mekanizmadır (Lei ve ark., 2013).

2.3. Streptozotosin

STZ, bir gram pozitif bakteri türü olan *Streptomyces Achromogenes* tarafından üretilen doğal bir antibiyotik olarak keşfedilmiştir (Eileen Dolan, 1997). Moleküler ağırlığı 265 g/mol ve kimyasal formülü $C_8H_{15}N_3O_7$ 'dir (Herr ve ark., 1967). Esas olarak pankreas adacık hücre tümörlerinin tedavisinde kullanılır fakat pankreatik β hücre nekrozu ile hiperglisemiyi indüklemesi sebebiyle kullanımı deneysel diyabet modeli oluşturmada oldukça popülerdir (Goud ve ark., 2015). STZ, pankreatik β hücrelerine girerek DNA'nın alkilasyonuna yol açar, NAD^+ 'yi indirgemesi ile ATP üretimini baskılar, serbest radikal oluşumunu artırarak mitokondriyal enzim aktivitelerini azaltır, β hücrelerinin geri dönüşümsüz nekrozuna ve insülin üretiminde inhibisyona neden olur (Pieper ve ark., 1999; Lenzen ve ark., 2008; Goud ve ark., 2015). Yapısında hidrofilik bir kısım da barındırması sebebiyle β hücre membranlarının çift katlı fosfolipit tabakasından geçemez, hücrelere girişi glukoz ile yapısal benzerliğinden dolayı GLUT-2 vasıtasıyla gerçekleşir (Eleazu ve ark., 2013; Berger ve Zdzieblo, 2020).

STZ, tip 1 ve tip 2 diyabetik hayvan modelleri oluşturmada en yaygın olarak kullanılan diyabetojenik ajanlardan biridir (Magalhães ve ark., 2019). Çoğunlukla tek seferde yüksek dozda ya da birden fazla kez düşük dozlarda, 4,5 pH değerine sahip taze hazırlanmış 0,1 M sitrat tamponunda çözüldükten sonra 15-20 dakika içinde intravenöz (IV) veya intraperitoneal (IP) olarak uygulanır (de la Garza-Rodea ve ark., 2010; Ramzy ve ark., 2014). 30-40 mg/kg'lık dozları zamanla kendiliğinden iyileşen geçici bir hiperglisemiyi indükler ancak 50-70 mg/kg'lık dozları şiddetli hiperglisemi ve diyabetin önemli klinik belirtileriyle ilişkili uzun süreli diyabete yol açar (Ghasemi ve Jeddi, 2023). Oluşacak olan diyabetin türünü uygulanan

STZ'nin genellikle dozu ve uygulanma süresi belirler. Ratlarda tip 1 diyabetin indüklenmesi için hem tek seferde ve yüksek dozda (40-65 mg/kg, IV ya da IP olarak) hem de 5 gün boyunca düşük dozlarda (15 mg/kg IV olarak ya da 20 mg/kg IP olarak) STZ enjeksiyonu yapılabilmektedir (Rossini ve ark., 1977; Lukić ve ark., 1998; Srinivasan ve Ramarao, 2007). Tip 2 diyabetin indüklenmesi için ise yüksek yağlı diyetle (total kaloriden gelen enerjinin ortalama %40'ı) beraber düşük dozlarda uygulanır (Gheibi ve ark., 2017; Guo ve ark., 2018; Javrushyan ve ark., 2022). STZ enjeksiyonu sonrası ortaya çıkabilecek şiddetli hipogliseminin önlenmesi adına infüzyondan 6-24 saat sonra %10'luk glukoz çözeltisi veya infüzyondan sonraki 48 saat boyunca %10'luk sükröz çözeltisi kullanılabilir (Palsamy ve Subramanian, 2011; Ramzy ve ark., 2014).

Kemirgenlerin STZ'ye duyarlılıkları cinsiyet farklılığından etkilenmektedir. Erkek fare ve sıçanlar STZ kaynaklı diyabete dişilere göre daha duyarlı olma eğilimindedir (Bell ve ark., 1994; Cortright ve ark., 1996). Erkeklerde şiddetli hiperglisemiye yol açan doz uygulamalarında bile dişilerde daha düşük AKG saptanması, hatta bazı deneklerde STZ'ye karşı çok az veya hiç hücreyel yanıtın olmaması, östradiolün pankreas β hücrelerini oksidatif stresin neden olduğu apoptozdan koruması ile açıklanmaktadır (Le May ve ark., 2006; Kim ve ark., 2020; Kim ve ark., 2023). Saadane ve ark. (2020) 5 gün boyunca 75 mg/kg dozunda IP olarak STZ uyguladıkları dişi farelerin kan glukoz düzeylerinin, aynı süre ve yöntemle 55 mg/kg dozda STZ uygulanan erkek farelerinkiyle aynı olduğunu kaydetmişlerdir. Bu da STZ'nin diyabetojenik etkisine karşı dişilerde gelişmiş direncin infüze edilen dozun artırılması yoluyla azaltılabileceğini düşündürür (Saadane ve ark., 2020; Ghasemi ve Jeddi, 2023).

2.4. Selenyum

İlk kez 1817'de Jöns Jacob Berzelius tarafından İsveç'teki bir sülfürik asit fabrikasında işçiler arasında görülen hastalıklara yol açan kimyasallar üzerinde yapılan araştırmada keşfedilmiştir (Oldfield, 1987). Selenyum atom numarası 34, kütle numarası 78,96 olan ve doğada yaygın olarak bulunan bir iz elementtir (Minich, 2022). Organik ve inorganik olmak üzere 2 formda bulunur. Organik formda olanlar selenometiyonin (Se-Met) ve selenosistein (Se-Cys), inorganik formda olanlar ise selenat (SeO_4)⁻², selenit (SeO_3)⁻² ve elementel selenyumdur (Se^0) (Kieliszek, 2019). Selenyum kumtaşı, kireçtaşı ve kayalar başta olmak üzere toprakta, bitkilerde, suda ve havada bulunur. Suda ve toprakta selenit ve selenat formları ile, havada ise atmosferik Se partikülleri halinde yer alır. Tarımsal ürünlerin Se içeriği topraktaki Se seviyesiyle ilişkilidir; biyoyararlılığı toprağın pH'ı, redoks koşulları, tuzluluk derecesi,

organik madde düzeyi gibi fizikokimyasal durumlar tarafından düzenlenir (Navarro-Alarcon ve Cabrera-Vique, 2008). Tahıllar 10–550 µg/kg arasında değişen bir Se içeriğine sahipken, sebzelerde bu düzey çok daha yüksektir (Dumont ve ark., 2006). Selenyum içeriği en fazla olan besin ise 83 µg/g düzeyi ile Brezilya cevizidir (Thomson ve ark., 2008). Hayvansal gıdalardan özellikle karaciğer ve böbrek başta olmak üzere ette, yumurtada ve balıkta yüksek düzeylerde bulunur (Navarro-Alarcon ve Cabrera-Vique, 2008). Suda ve havada bulunan selenyumun ise biyolojik olarak bir önemi yoktur.

Se, vücutta sentezlenemediği için sebzeler ve tahıl ürünleri başta olmak üzere diyeti oluşturan gıdalarla beraber daha çok selenometiyonin, selenosistein ve selenometil selenosistein formlarıyla alınır (Lei ve ark., 2022). Bitkisel gıdalarda Se-Met daha yüksek oranda bulunurken, hayvansal gıdalar Se-Cys açısından daha zengindir (Gammelgaard ve ark., 2011). Organik formdaki selenyumun emilim oranı (~%95) inorganik formdaki selenyumun emilim oranına (~%75) göre daha yüksektir (Marshall ve ark., 2017; Lei ve ark., 2022). En fazla beyin dokusunda, tiroid bezinde ve testiste bulunur (Kazi Tani ve ark., 2020). Önerilen günlük alım düzeyi yetişkin erkek ve kadınlarda 55 µg/gün'dür (Tablo 2.4). Optimal serum Se konsantrasyonu yaşanan coğrafi bölgeye, ülkeye ve etnik kökene göre değişiklik gösterse de ortalama değer olarak 80-120 µg/L belirtilir (Golin ve ark., 2023). Serumdaki 20-40 µg/L'lik düzeyleri ise yetersizlik olarak nitelenir (Yang ve ark., 2022). Eksikliği özellikle Çin'de selenyumdan fakir topraklarda yetişen gıdalarla beslenen kişilerde görülen, dilate kardiyomiopati ile karakterize olan Keshan hastalığı ile doğrudan ilişkilidir (Shi ve ark., 2021). Yetersizliği önlemek için alınması gereken minimum Se miktarı 10 µg/gün, tolere edilebilir maksimum alım düzeyi ise 400 µg/gün'dür (Mueller ve ark., 2009). Eksikliği endokrin ve immün sistem hastalıklarını, enfeksiyonları, kronik inflamasyonu, nörodejenerasyonu ve kardiyovasküler olaylarda bozulmaları indükleyebilmektedir (Hu ve ark., 2021). Günlük 700 µg ve üzeri tüketiminin toksik etkiye yol açabildiği ve selenoza neden olabildiği belirtilmiştir (Kieliszek ve Błażej, 2016). Gastrointestinal ağrılar, saç dökülmesi, tırnak kırılabilirliği veya kaybı, halitozis, deri döküntüsü, mide bulantısı, diyare, yorgunluk, sinirlilik ve sinir sistemi anomalilikleri kronik Se toksisitesi için tanımlanan yaygın semptomlardandır (Pedrero ve Madrid, 2009). Uzun süreli takviye kullanımına bağlı yükselmiş serum Se düzeyleri ise cilt kanseri ve tip 2 diyabet riski ile ilişkilendirilmiştir (Rayman, 2012).

Tablo 2.4. Günlük önerilen Se alım miktarları (NIH, 2018)

Yaş	Kadın (µg)	Erkek (µg)	Gebelik (µg)	Laktasyon (µg)
Doğum- 6 ay	15	15		
7-12 ay	20	20		
1-3 yaş	30	30		
4-8 yaş	40	40		
9-13 yaş	55	55		
14-18 yaş	55	55	60	70
19-50 yaş	55	55	60	70
50 yaş üstü	55	55		

2.4.1. Selenyum metabolizması

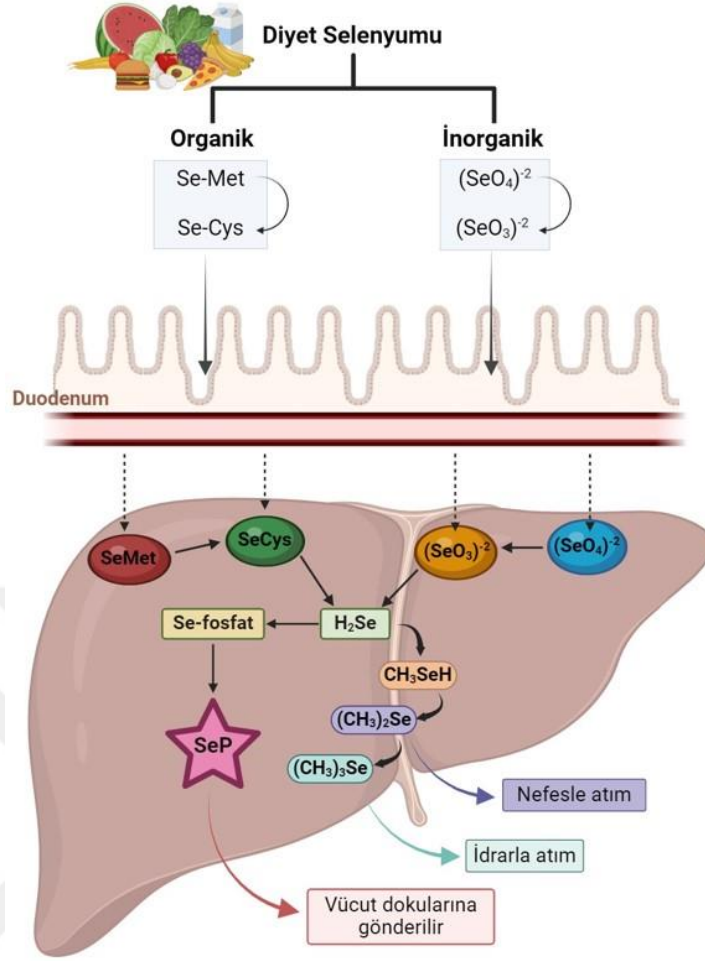
Se, vücudun çeşitli fonksiyonlarının sürdürülebilmesi için gerekli olan esansiyel mikrobeseinlerden biridir ve fizyolojik etkilerini selenoproteinler vasıtasıyla gösterir (Bhattacharya ve ark., 2016). Selenoproteinler, selenyumun selenosistein formuyla yapısına katıldığı ve bu zamana kadar glutatyon peroksidaz (GSH-Px veya GPx), tiyoredoksin redüktaz (TrxR), iyodotironin deiyodinaz (DIO) gibi 25 farklı çeşidi tanımlanan proteinleri ifade eder. Bunlar tiroid hormon metabolizmasında, immün sistemin desteklenmesinde, DNA sentezinde, üreme fonksiyonlarında, oksidatif hasarın ve inflamatuvar durumların önlenmesinde kritik roller üstlenirler (Tablo 2.5). Plazma Se düzeyinin değerlendirilmesinde en sık kullanılanlar selenoprotein P (SeIP) ve GPx3'dür (Roman ve ark., 2014; Brodin ve ark., 2020).

Tablo 2.5. Bazı selenoproteinler ve biyokimyasal görevleri (Labunskyy ve ark., 2014; Hij ve ark., 2015)

Selenoprotein	Görevleri
GPx1, GPx2, GPx3	Hidrojen peroksitin (H ₂ O ₂) glutatyon (GSH) bağımlı detoksifikasyonu
GPx4	Lipit peroksidasyonunun inhibisyonu
DIO1, DIO2, DIO3	İndirgeyici deodinasyon ile tiroid hormonu aktivitesinin düzenlenmesi
Selenoprotein H (SeIH)	GSH sentezinin düzenlenmesi, hücrelerin hidrojen peroksitten korunması
Selenoprotein K (SeIK)	İmmün hücre fonksiyonlarının desteklenmesi
Selenoprotein M (SeIM)	Nöronal oksidatif hasarın önlenmesi
Selenoprotein N (SeIN)	Hücre içi kalsiyum mobilizasyonunun düzenlenmesi

Selenoprotein P (SelP)	Se'nin periferik dokulara taşınması ve antioksidan etki
Selenoprotein R (SelR)	Proteinlerdeki oksitlenmiş metiyoninlerinin onarımı
Selenoprotein S (SelS)	Yanlış katlanmış proteinlerin ER ile ilişkili bozulmasının düzenlenmesi
Selenoprotein T (SelT)	Pankreas β hücresi fonksiyonunun ve glukoz homeostazının düzenlenmesi
Selenoprotein W (SelW)	Kas fonksiyonu için
TrxR1	Sitozolik tiyoredoksinin oksitlenmiş formunun azaltılması
TrxR2	Sperm olgunlaşması sırasında disülfid bağlarının oluşumu
TrxR3	Mitokondriyal tiyoredoksinin azaltılması

Diyetle farklı formlarda vücuda alınan Se duodenumdan emilir ve karaciğere taşınır. Burada organik ve inorganik Se formlarının temel hedefi selenoprotein sentezi için öncelikle hidrojen selenit (H_2Se) oluşumunu sağlamaktır (Şekil 2.5). H_2Se , sodyum selenitten (Na_2SeO_3) selenodiglutasyon aracılığıyla NADPH'ye bağımlı redüktazlar tarafından indirgenme yoluyla üretilir; ya da selenometiyoninin transsülfürasyonu ile oluşan veya diyetle direk olarak alınan selenosisteinin β -liyaz enzimi ile katalizlenmesi vasıtasıyla meydana gelir (Kuganesan ve ark., 2019). H_2Se , hem organik ve inorganik Se formlarından selenoproteinleri oluşturan, hem de dimetilselenit ve trimetil selenonyuma dönüşerek nefes ve idrar yoluyla vücuttan Se atımını sağlayan çok önemli bir ara metabolittir (Wrobel ve ark., 2016).

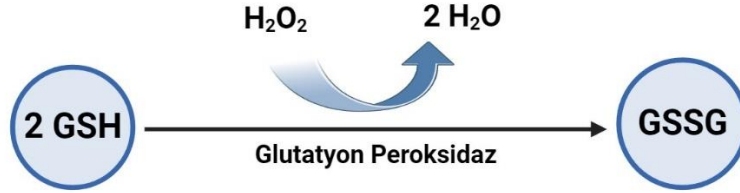


Şekil 2.5. Selenyum metabolizması ve selenoprotein oluşumu

2.4.2. Selenyumun antioksidan etkinliği ve oksidatif stresteki rolü

Se, selenoproteinlerin yapısına katılarak endojen antioksidan enzimlerin biyolojik aktivitesinde ve vücudun oksidatif savunmasında önemli rol oynar. Bu özelliği ile serbest radikallerin temizlenmesinde, oksidatif hasara karşı hücrelerin korunmasında ve immün sistemin desteklenmesinde görevlidir. Glutasyon peroksidazlar, organik hidroperoksitleri indirgeyerek hücrelerde serbest radikallerin tolere edilebilir düzeylerde tutulmasında görevli olan 8 üyeli bir protein ailesidir ve bunlardan 5 tanesi (GPx1-GPx4, GPx6) Se bağımlı selenoproteindir (Kieliszek ve Błażej, 2016) (Şekil 2.6). Antioksidatif etkinliği sırasında, indirgenmiş bir tiyol olarak tanımlanan ve L-sistein, L-glutamat, L-glisin peptitlerinden oluşan, hücresel antioksidan aktiviteye sahip bir tripeptit olan glutasyonun redükte formdan (GSH) okside forma (GSSG) dönüşümüne yol açar (López-Mirabal ve Winther 2008). GPx'ler tarafından indirgeyici olarak kullanılan GSH, lipid hidroperoksitlerin lipid alkollere dönüşümünü sağlar (Handy ve ark., 2021). İntraselüler konsantrasyonu 5-10 mM aralığındadır ve sağlıklı hücrelerdeki glutasyon moleküllerinin %90'ından fazlası indirgenmiş formdadır

(Kamal ve ark., 2023). ROS ve RNS üretiminin arttığı hücrelerde ise oksidatif stresin önlenmesi amacıyla GPx enzim aktivitesinin yükselmesi ile redükte glutatyon okside glutatyona dönüşür, GSSG düzeyi artarken GSH düzeyi azalır (Lu, 2009).



Şekil 2.6. Glutatyon peroksidaz enzim aktivitesi

GPx'ler vücudun çeşitli bölgelerindeki lokalizasyonlarına göre farklı şekillerde ifade edilir. Eritrosit ve sitozolde GPx1, gastrointestinal kanalda GPx2, ekstraselüler ortamda ve plazmada GPx3, hücre membranında ve spermde GPx4, olfaktör sistemde ise GPx6 olarak belirtilir (Brigelius-Flohé ve Maiorino 2013). GPx1-GPx4 ve GPx6 selenyuma bağımlı enzimlerdir ve süperoksitin dismutasyonu ile üretilen H_2O_2 'yi H_2O 'ya parçalayarak oksidatif stresi doğrudan bastıran selenoproteinlerdir (Liang ve ark., 2023). Bunlardan GPx1 tüm hücrelerde bulunan ve vücutta en fazla miktarda yer alan GPx türü iken, GPx2 lokalize olduğu gastrointestinal kanalda, sindirilen prooksidan maddelerin ve bağırsak mikrobiyotasının neden olabileceği artmış ROS üretimini engelleyerek bağırsak epitelini oksidatif stresten korur (Roman ve ark., 2014). GPx3 esas olarak böbrek Bowman kapsülünde üretildikten sonra plazmaya salınır ve total selenyumun ~%20'sini yapısında barındırır. Diğer selenoproteinler gibi H_2O_2 'nin indirgenmesini sağlasa da plazma GSH düzeylerinin (~10 μ M) intraselüler ortamdakinden daha düşük olmasından dolayı antioksidatif enzim aktivitesi çok daha azdır (Chang ve ark., 2020). Bir diğer selenoprotein olan GPx4 fosfolipit ve kolesterol hidroperoksidasyonunu önleyen tek GPx'dir ve mitokondriyal oksidatif stresin azaltılmasında görevlidir (Ighodaro ve Akinloye, 2018). Enzim aktivitesindeki düşüş erkeklerde infertilite ve non-apoptotik demir bağımlı bir hücre ölüm mekanizmasını tanımlayan ferroptoz ile karakterizedir (Bersuker ve ark., 2019; Fallahi ve ark., 2021). GPx6 ise koku alma epitelindeki redoks homeostazından sorumludur (Pitts ve Hoffmann, 2018).

Diyabet artmış mitokondriyal ROS üretimini, yükselen oksidatif stres düzeyi ile diyabetik kardiyomiyopatiyi ve bunun da miyokardiyal dokuda sebep olduğu fonksiyonel ve morfolojik değişimleri indükler. Bu değişimlerin tersine çevrilmesinde ve bozulmuş

fonksiyonel mekanizmaların düzeltilmesinde ROS birikimini önleyici antioksidatif moleküllerin görev aldığı yollar önem teşkil eder. Selenyumun, kofaktörü olduğu glutatyon peroksidazlar ve diğer selenoproteinler vasıtasıyla redoks homeostazının korunmasında rol oynayan bir eser element olduğu iyi bilinmektedir. Selenoproteinlerin, insan vücudunda sürekli olarak üretilen ancak patolojik durumlarda antioksidan-prooksidan dengeyi bozarak redoks dishomeostazına yol açan artmış serbest radikal üretimini azaltıp hücrelerde ROS kaynaklı oksidatif hasarı önlediği gösterilmiştir. Bu da diyabet dahil diğer hastalıklarda da meydana gelen bozulmuş oksidatif dengenin düzeltilmesi, hücrelerin normal yapısının ve fizyolojik fonksiyonlarının korunabilmesi veya iyileştirilebilmesi bakımından selenyumun kardiyak dokuda diyabetle ilişkili patolojik mekanizmaları ve bu mekanizmaların neden olduğu hücresel hasarlanmayı baskılayabileceğini düşündürür.





3. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırma Necmettin Erbakan Üniversitesi KONÜDAM Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi Hayvan Deneyleeri Yerel Etik Kurulu (HADYEK) tarafından 14.06.2023 tarihli, 2023-036 karar sayısı ile onaylanmıştır ve Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) birimi tarafından 23YL18008 numaralı proje kapsamında desteklenmiştir. Çalışmadaki bütün uygulamalar etik kurul protokolüne uygun şekilde yapılmıştır. Enjeksiyonlar Necmettin Erbakan Üniversitesi KONÜDAM Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde, izole organ banyosu uygulamaları ve analizleri Fizyoloji Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı'nda, histopatolojik incelemeler Histoloji Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı'nda, serum biyokimya parametrelerinin analizleri Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir.

3.1. Deney Hayvanlarının Genel Özellikleri ve Barınma Koşulları

Çalışmada 12 haftalık, 250-300 gram ağırlığında, toplam 34 adet Wistar albino cinsi erkek sıçan kullanılmıştır. Sıçanların bakım ve beslenmeleri Necmettin Erbakan Üniversitesi KONÜDAM Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde gerçekleştirilmiştir. Hayvanlar standart laboratuvar şartlarında 12 saat aydınlık/karanlık periyoduna uygun olarak, bağıl nemin %45-55 düzeyinde tutulduğu sabit oda sıcaklığında ($22\pm 1^{\circ}\text{C}$) ve %100 temiz hava ile 15 kez/saat havalandırmanın gerçekleştiği ortamda muhafaza edilmiştir. Kafeslerin temizliği haftalık yapılır, altlık olarak talaş kullanılmıştır. Deney sırasında hayvanların suya ve yeme serbestçe erişimi sağlanmıştır. Standart (pellet) yem kullanılmış olup yem ve suları *ad-libitum* olarak verilmiştir. Deneyde kullanılan yemler; mısır, tam yağlı soya, yonca unu, buğday kepeği, arpa, soya fasulyesi küspesi, dcp, kolin klorid, pelet bağlayıcı, kanatlı minerali, toksin bağlayıcı mineral, methionine, E vitamini (Na %0,05; Ca %0,87; P %0,98; Ham protein %24,00; Lysine %1,32; Methionine %0,44; Ham selüloz %5,50; Ham kül %6,48; Ham yağ %3,75) içeriğine sahiptir.

3.2. Deney Gruplarının Oluşturulması ve Uygulanan İşlemler

Hayvanlar rastgele 4 gruba ayrılmıştır (Şekil 3.1). STZ uygulaması ile oluşabilecek muhtemel mortalite riskine karşın diyabet gruplarında hayvan sayısı 1'er fazla tutulmuştur.



Şekil 3.1. Deney grupları

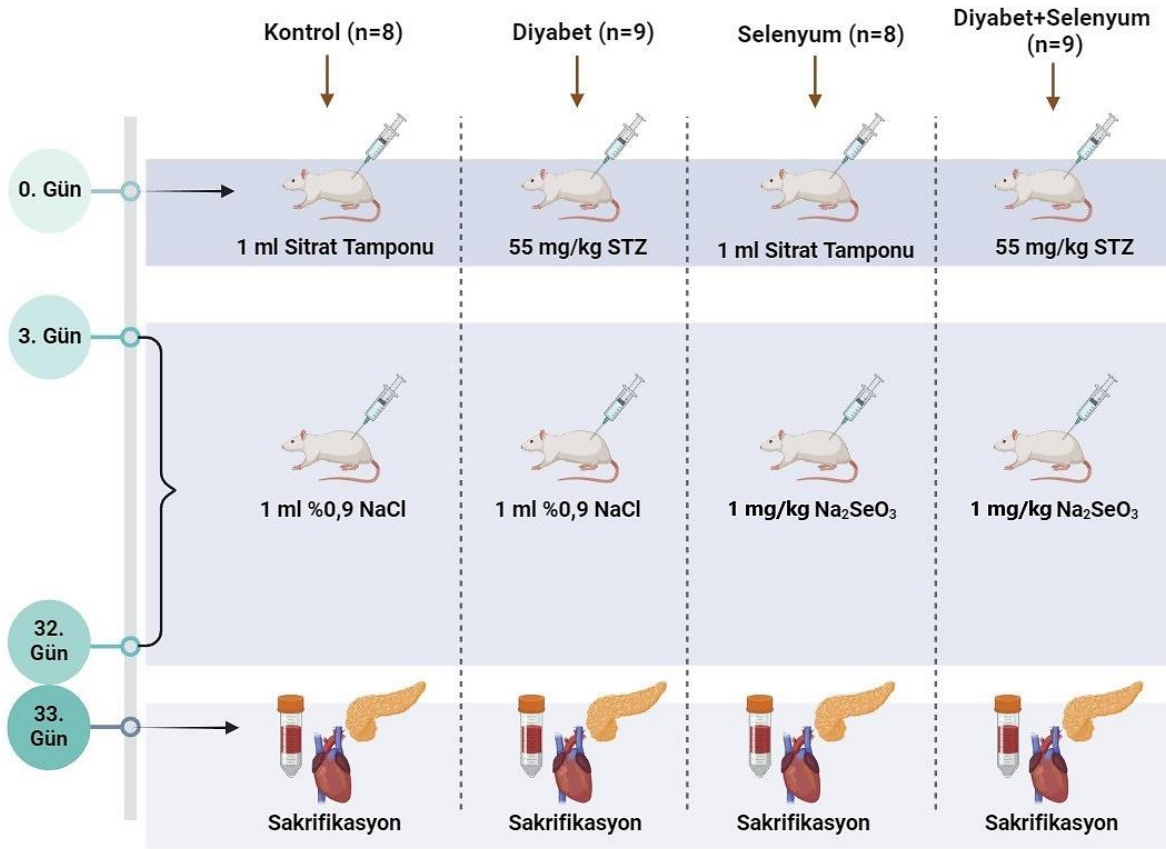
Kontrol Grubu (n=8): Bu grupta yer alan hayvanlara çalışmanın ilk günü (0. gün), diğer gruplarla aynı deneysel şartların oluşturulabilmesi için intraperitoneal (İP) yolla 1 ml sitrat tamponu uygulanmıştır. Çalışmanın 3. günü itibariyle 30 gün boyunca her gün 1 ml serum fizyolojik (%0,9 NaCl izotonik) İP olarak verilmiştir.

Diyabet Grubu (DM, n=9): Bu grupta yer alan hayvanlar çalışmanın ilk günü (0. gün) öncesi 12 saat aç bırakılmıştır. Hayvanlara deneyin ilk günü (0. gün) 1 ml'lik 0,1M sitrat tamponu (pH: 4,5) içerisinde çözülmüş STZ 55 mg/kg olarak İP yolla tek doz uygulanmıştır (Akay ve Özbek, 2007). Çalışmanın 3. günü (STZ enjeksiyonununun 72. saati) itibariyle 30 gün boyunca her gün 1 ml serum fizyolojik (%0,9 NaCl izotonik) İP olarak verilmiştir.

Selenyum Grubu (Se, n=8): Bu grupta yer alan hayvanlara çalışmanın ilk günü (0. gün), diğer gruplarla aynı deneysel şartların oluşturulabilmesi için intraperitoneal (İP) yolla 1 ml sitrat tamponu uygulanmıştır. Çalışmanın 3. günü itibariyle 30 gün boyunca her gün 1 mg/kg Na_2SeO_3 serum fizyolojik içinde çözdürülerek 1 ml ölçüsünde İP olarak verilmiştir.

Diyabet+Selenyum Grubu (DM+Se, n=9): Bu grupta yer alan hayvanlar çalışmanın ilk günü (0. gün) öncesi 12 saat aç bırakılmıştır. Hayvanlara deneyin ilk günü (0. gün) 1 ml'lik 0,1M sitrat tamponu (pH: 4,5) içerisinde çözünmüş STZ 55 mg/kg olarak İP yolla tek doz uygulanmıştır (Akay ve Özbek, 2007). Çalışmanın 3. günü (STZ enjeksiyonunun 72. saati) itibariyle 30 gün boyunca her gün 1 mg/kg Na_2SeO_3 serum fizyolojik içinde çözdürülerek 1 ml ölçüsünde İP olarak verilmiştir.

Deney dizaynı ve uygulanan işlemler Şekil 3.2'de özetlenmiştir.



Şekil 3.2. Deney protokolünün şematik gösterimi

Tüm gruplardaki hayvanlar ilk enjeksiyon öncesi (0. günde) ve sakrifikasyon öncesi (33. günde) tartılarak ağırlıkları kaydedilmiştir.

3.3. Deneysel Diyabet Modeli Oluşturulması

Sıçanlarda deneysel diyabet modeli oluşturmak için streptozotosin (S0130, Sigma-Aldrich, ABD) kullanıldı. STZ 0,1M sitrat tamponu (pH 4,5) içerisinde çözdürüldükten sonra

bozunmayı önlemek için hazırlandığı andan itibaren 15-20 dakika içinde ilgili deney gruplarına uygulandı.

Sitrat Tamponu Hazırlama: 400 ml'lik distile su (ddH₂O) üzerine 6,758 gr trisodyum sitrat dihidrat (HOC(COONa)(CH₂COONa)₂ . 2H₂O=294,1 g/mol) ve 5,675 gr sitrik asit monohidrat eklendi. NaOH ya da HCl kullanılarak pH değeri 4.5 olacak şekilde ayarlandı. Distile su ile hacim 500 ml'ye tamamlandı. Buz içerisinde gömülerek muhafaza edildi. Sitrat tamponu ratlara STZ uygulamasının yapılacağı an taze olarak hazırlandı.

STZ uygulamasından sonra pankreas dokusundaki beta hücrelerinin hasarı sonucu depolanmış insülinin yol açtığı şiddetli hipoglisemi ve neden olabileceği mortaliteyi önlemek amacıyla enjeksiyondan 2 saat sonra ve 24 saat süre ile ratların içme sularına %5 glukoz ilave edildi (Shivananjappa ve Muralidhara, 2012). STZ uygulamasını takiben 72 saat sonra (3. gün), sıçanların kuyruk veninden alınan kan örneğinde açlık kan glukozu değerleri glukometre ile ölçülerek kaydedildi. Açlık kan glukozu ≥ 250 mg/dL olan ratlar diyabetik kabul edildi.



Şekil 3.3. Stz enjeksiyonunun 72. saati açlık kan glukozu ölçümü

3.4. Deneyin Sonlandırılması ve Doku/Örnek Alımı

Tüm deney gruplarının enjeksiyonu tamamlandıktan sonra deneyin 33. günü hayvanlara ketamin hidroklorür (80 mg/kg) ve ksilazin (8 mg/kg) intramüsküler enjeksiyonu yapılarak anestezi uygulandı. Kuyruk veninden alınan kanlar aktivatör içeren jelli tüplere aktarıldı ve servikal dislokasyon yapılarak ratlar sakrifiye edildi. Sternumun 1 cm distalinden enine kesi ile diyafram açılarak göğüs kafesi sternuma paralel olarak ikiye ayrıldı. Sternum yukarı yönde kaldırılıp aort, vena kava ve pulmoner damarlar kesilerek kalp ince makas ile eksize edilip krebs solüsyonu içerisine alındı. Krebs solüsyonu içerisindeki kalpten atriyum şeritleri kesilerek kontraktilitelerinin değerlendirilmesi için izole organ banyosuna asıldı. Kan örnekleri ise Hettich Rotina 46R (Hettich Zentrifugen, Tuttlingen, Almanya) marka cihazda 4 °C, 1.000 g hızda ve 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı.

Glukoz, Total Kolesterol, Trigliserit, HDL-Kolesterol, LDL-Kolesterol, Malondialdehit düzeyi ve Glutasyon Peroksidaz enzim aktivite analizleri çalışılincaya kadar serum örnekleri - 80 °C' de New Brunswick U570 (New Brunswick Scientific, New Jersey, ABD) buzdolabında saklandı.

3.5. İzole Organ Banyosu Sistemleri

İzole organ banyosu (MAY IOBS 99 ISOLATED TISSUE BATH STAND SET) in vitro koşullarda izole edilen dokuların canlılığını devam ettirebileceği temel koşulları içine alan bir sistem olarak tanımlanır. İzole organ banyosu sistemi: amplifikatör, hazneler, izometrik güç dönüştürücü, termostatlı dolaşım pompası, O₂-CO₂ karışım tüpü, kayıt ünitesi, sıvı ve gaz taşıma aparatlarını içerir. Kalp kasının canlılığını korumak, uygulanan maddelere karşı gösterilen yanıtı değerlendirmek için kullanılır. Bu çalışmada kullanılan izole organ banyosunda dört ayrı atriyum şeridi üzerinde aynı anda işlem yapıp, yanıtlar gözlemlenebilmiştir.

İzole organ banyosu düzeneğinde tüm haznelerin dış çeperlerinde, haznedeki krebs solüsyonunu uygun sıcaklıkta tutmak için distile su termosirkülâtörde ısıtılarak sistemde sirküle edilmektedir. İç çeperde krebs solüsyonu bulunur. Atriyum şeritleri bir ucu haznenin üzerinde, bir ucu haznenin içinde olan çengellere ipek iplikle bağlanarak asılır. Krebs solüsyonu sıvı-gaz taşıma cihazları ile tüm organ banyosu sistemi boyunca dolaşp haznelere ulaşır. Termostatlı dolaşım pompası, izole organ banyosundaki distile suyun dolaşımı ile uygun sıcaklığın sürdürülmesini; O₂-CO₂ karışım tüpü ise içerdiği %95 O₂ ve %5 CO₂ karışım ile krebsin

havalandırılmasını sağlar. Amplifikatör, transducerden aldığı elektriksel sinyalleri büyüterek data analiz sistemine aktarır. Yazılım programı ve bilgisayardan oluşan kayıt ünitesinde ise, kontraksiyonu gerçekleştiren atriyumların oluşturduğu genlikler kaydedilip analiz edilerek, her bir kasılma genlik olarak belirlenir.

3.6. Krebs-Henseleit Solüsyonu

İzole organ banyosu sisteminde dokuların canlılığını koruyabilmesi için Krebs çözeltisi kullanılır. Krebs çözeltisi in vivo ortamdaki fizyolojik şartları in vitro ortamda da belli ölçülerde sağlayan ve pH'ı 7,4 olan bir çözeltidir. İçeriği, kalp kası hücrelerinin kontraktıl özelliklerini optimal düzeyde in vitro olarak sürdürebilmelerine imkan sağlar (Tablo 3.1).

Tablo 3.1. Krebs-Henseleit solüsyonu içeriği

Bileşimin Moleküller Formülü	Miktar	
	Milimol/L	Gram
NaCl	118 mM/L	6,88
KCl	4,7 mM/L	0,35
MgSO ₄	1,2 mM/L	0,3
Glikoz	11,5 mM/L	2,07
CaCl ₂	2,4 mM/L	0,31
KH ₂ PO ₄	1,18 mM/L	0,16
NaHCO ₃	15,8 mM/L	1,33
EDTA	0,016 mM/L	0,005

3.7. Atriyum Şeritlerinin İzole Organ Banyosuna Asılması

Atriyumdaki kan ve doku artıkları temizlendikten sonra 4-5 milimetre uzunluğunda kesitler alındı. Bir ucu yaklaşık 10-15 cm uzunluğundaki ip, diğer ucu daha kısa bir ipek ip halkasına bağlanarak transvers düzlemde izole organ banyosundaki kancalara asıldı. Gerimi 1 g olarak ayarlandı. Havuzlardaki krebs solüsyonu sıcaklığı 37°C ve sürekli gazlandırılmış (%95 O₂ ve %5 CO₂) şekilde tutuldu. Atriyum kesitlerinin uygulamalarla elde edilen kontraksiyonları frekans ve gerim olarak izole organ banyosu sisteminde kayıt altına alındı.

Atriyum kesitlerinin izometrik gerim değerleri transdüser ile kaydedildi. Dokular asıldıktan sonra 15 dakikalık periyotlarla 45 dakika yıkanarak anestezik ajanların etkisinin azalması beklendi. 45 dakikalık uyum sürecinden sonra spontan kasılmalar izlenmeye başlandı. Kesitler asıldıktan 1 saat sonra (60. dk) 10⁻³ M adrenalin ile kasılmalar indüklendi. 120

dakikalık zaman diliminde oluşan veriler kaydedildi. Adrenalin verilmeden önceki 15. dakikadan itibaren adrenalin verilinceye kadar geçen süredeki ortalama gerim değerleri (Adre -15dk), adrenalin verildiği andan itibaren adrenalinin 15. dakikasına kadar geçen süredeki ortalama gerim değerleri (Adre +15dk), 15.-30. dakikalar arasındaki ortalama gerim değerleri (Adre 15-30dk) ve 30.-45. dakikalar arasındaki ortalama gerim değerleri (Adre 30-45dk) kaydedilip analiz edildi.



Şekil 3.4. Ratlardan eksize edilen kalp doku ve izole organ banyosuna asılmak için hazırlanmış atriyum şeridi



Şekil 3.5. İzole organ banyosu sisteminde kontraksiyonu kaydedilen atriyum şeridi

3.8. Histolojik Analizler

Öncelikle kalp dokusundan tespit işlemi için aşağıda miktarları verilmiş olan maddelerle Nötral formaldehit solüsyonu hazırlanmış ve dokular bu solüsyonda 48 saat tespit edilmiştir.

3.8.1. Nötral formaldehit tespit solüsyonunun hazırlanışı

Doku tespitinde kullanılan tamponlanmış %10 nötral formaldehit tablodaki maddeler ve miktarları doğrultusunda hazırlandı.

Tablo 3.2. Nötral formaldehit solüsyonu hazırlamak için kullanılan maddeler ve miktarları

Maddeler	Miktar
Na_2HPO_4	6,5 g
$\text{NaH}_2\text{PO}_4\cdot\text{H}_2\text{O}$	3,5 g
Formalin	100 ml
Distile su	900 ml

Tüm gruplara ait her kalp bloğundan mikrotom ile 5 mikrometre kalınlığında kesitler alındı ve su banyosunda düzleşmeleri sağlandıktan sonra lamalar üzerine alınarak lamalar isimlendirildi. Kesitler oda ısısında kurutuldu. Daha sonra bu kesitler aşağıda verilen

protokollere göre, Hematoksilen-Eozin ve Masson Trikrom boyaları ile boyanıp kapatıldı. Daha sonra boyanmış preparatlar ışık mikroskobunda incelenip, fotoğrafları çekildi.

3.8.2. Hematoksilen-eozin boya protokolü

Alınan kesitler deparafinizasyon işlemi için 1 gece 60°C'lik etüvde tutuldu. Ardından ilki 20 dakika (etüvde) diğer ikisi 10'ar dakikalık üç farklı ksilene tabi tutuldu. Daha sonra dehidratasyon işlemi için 5 değişim azalan alkol serilerinden geçirildi, kesitler distile su ile çalkalandıktan sonra 10 dakika Hematoksilen (BS-001 LOT 022022.021 Harris Hematoksilen BES LAB) ile boyandı. Boyamanın ardından, boyanın fazlasının dokudan uzaklaştırılması için 10 dakika akarsuda yıkanan kesitler, 2 dakika Eozin (Eosin Y Solüsyonu, Bes lab) boyası ile boyandı. Boyamadan sonra sırasıyla %70, %80, %96 ve 2 seri Absolü alkolden geçirilen kesitler şeffaflaştırma amacıyla 20'şer dakika üç değişim ksilende tutulduktan sonra Entellan (UN 1866, Merck, Darmstadt, Germany) ile kapatıldı.

3.8.3. Masson-trikrom boya protokolü

Deparafinizasyon için 1 gece 60°C'lik etüvde bekletilen kesitler üç farklı ksilende tutuldu. Daha sonra azalan alkol serilerinden geçirildi. Distile suda çalkalandıktan sonra Masson Trikrom boyama seti (Masson Tricchrome 100 testlik Beslab Marka) içerisindeki boya kitleri sırasıyla damlatıldı. Boyamanın ardından akarsu altında yıkanan kesitler artan alkol serilerinden geçirildi. Ksilene ile şeffaflaştırma yapıldıktan sonra entellan ile kapatıldı.

3.9. Biyokimyasal Analizler

3.9.1. Serum testleri

Serum örneklerinde Glukoz, Total Kolesterol, Trigliserit, HDL-Kolesterol ve LDL-Kolesterol düzeyleri spektrofotometri yöntemiyle Roche Cobas c702 otoanalizöründe (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Almanya) ve Roche (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Almanya) firmasının kit, kalibratör ve kontrolleri kullanılarak ölçüldü. Glukoz, Total Kolesterol, Trigliserit, HDL-Kolesterol ve LDL-Kolesterol düzeylerinin sonuçları "mg/dL" olarak hesaplandı.

3.9.2. Serum GSH-Px enzim aktivite düzeyi

Serum Glutasyon Peroksidaz aktivite ölçümü için Glutasyon Peroksidaz aktivite (E-BC-K096-M, Elabscience Biotechnology Co., Wuhan, Çin) kiti kullanıldı. Glutasyon Peroksidaz aktivite ölçümü üretici talimatlarına uygun olarak çift antikor sandviç ELISA yöntemi ile

ölçüldü. ELISA kitlerinin yıkama sürecinde Biotek ELX 50 mikroplate yıkayıcı (BioTek Instruments, Vermont, ABD) kullanıldı. Spektrofotometrik ölçümlerde Bio-rad Mikroplate absorbans okuyucu xMark (Bio-rad Laboratories, Kaliforniya, ABD) sistemi kullanılarak absorbans-konsantrasyon kalibrasyon grafiklerine göre Glutasyon Peroksidaz aktivite sonuçları “U/L” olarak hesaplandı.

3.9.3. Serum MDA düzeyi

Serum Malondialdehit düzeyinin ölçümü için Malondialdehit Kolorimetrik (E-BC-K025-M, Elabscience Biotechnology Co., Wuhan, Çin) kiti kullanıldı. Malondialdehit düzeyleri üretici talimatlarına uygun olarak çift antikor sandviç ELISA yöntemi ile ölçüldü. ELISA kitlerinin yıkama sürecinde Biotek ELX 50 mikroplate yıkayıcı (BioTek Instruments, Vermont, ABD) kullanıldı. Spektrofotometrik ölçümlerde Bio-rad Mikroplate absorbans okuyucu xMark (Bio-rad Laboratories, Kaliforniya, ABD) sistemi kullanılarak absorbans-konsantrasyon kalibrasyon grafiklerine göre Malondialdehit sonuçları “µmol/L” olarak hesaplandı.

3.10. İstatistiksel Analizler

Sayısal değişkenler için ortalama ve standart sapma tanımlayıcı istatistikleri verildi. Sayısal değişkenlerin analizinde ANOVA ve karma etki modellerinden (mixed effects models) faydalanıldı. Posthoc ikili karşılaştırmalarda en küçük kare ortalamaları kullanıldı. Verilerin analizi R 4.4.1 (R Core Team, 2024) programı ile yapıldı. $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Biyokimyasal Bulgular

4.1.1. Açlık kan glukozu

Tablo 4.1. Açlık kan glukozu bulguları ortalama±SD değerleri (mg/dL)

Değişken	Kontrol, N = 8	DM, N = 9	Se, N = 8	DM+Se, N = 9
3. Gün AKG	95,25±7,01	450,69±96,81	100,25±9,57	487,60±141,27
18. Gün AKG	102,38±53,26	388,50±98,53	82,13±5,46	201,60±41,10
33. Gün AKG	101,88±6,51	290,00±192,53	95,38±8,35	555,00±69,00

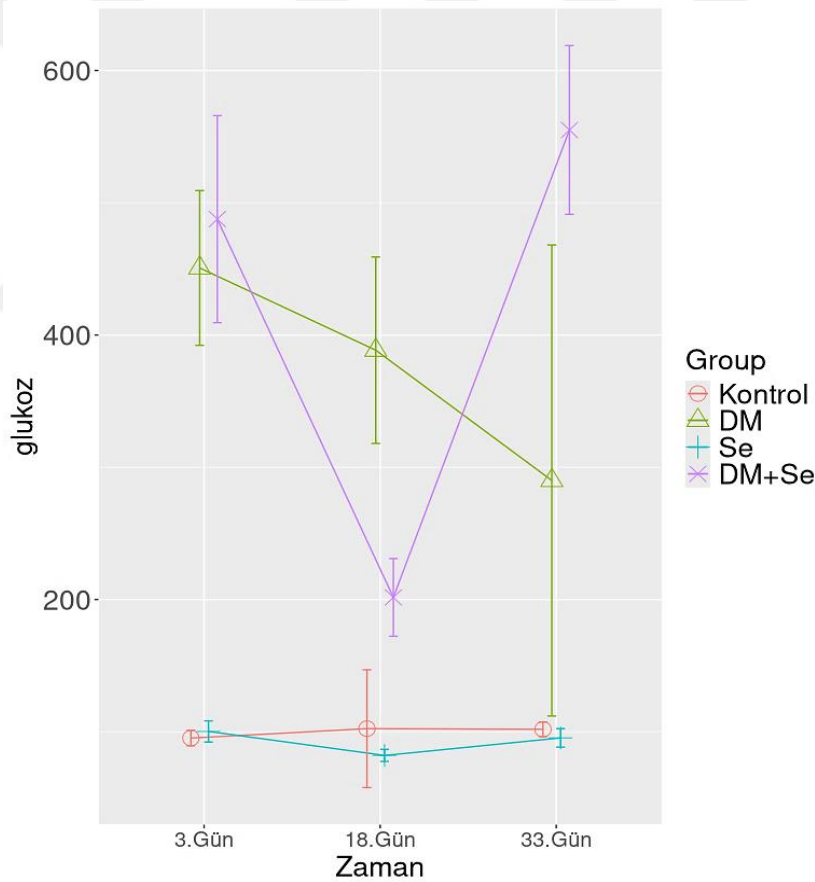
Tablo 4.2. Açlık kan glukozunun gruplar arasında karşılaştırılması

Değişken	Zaman	Estimate	SE	df	t.ratio	p.value
Kontrol - DM	3.Gün	-355,442	39,817	94,650	-8,927	<0,001
Kontrol - Se	3.Gün	-5,000	44,304	94,650	-0,113	0,999
Kontrol - (DM+Se)	3.Gün	-392,350	38,793	94,650	-10,114	<0,001
DM - Se	3.Gün	350,442	39,817	94,650	8,801	<0,001
DM - (DM+Se)	3.Gün	-36,908	33,577	94,650	-1,099	0,691
Se - (DM+Se)	3.Gün	-387,350	38,793	94,650	-9,985	<0,001
Kontrol - DM	18.Gün	-284,798	42,047	95,449	-6,773	<0,001
Kontrol - Se	18.Gün	20,250	44,304	94,650	0,457	0,968
Kontrol - (DM+Se)	18.Gün	-97,900	42,054	95,773	-2,328	0,099
DM - Se	18.Gün	305,048	42,047	95,449	7,255	<0,001
DM - (DM+Se)	18.Gün	186,899	39,669	96,607	4,711	<0,001
Se - (DM+Se)	18.Gün	-118,150	42,054	95,773	-2,809	0,030
Kontrol - DM	33.Gün	-191,058	45,880	96,952	-4,164	<0,001
Kontrol - Se	33.Gün	6,500	44,304	94,650	0,147	0,999
Kontrol - (DM+Se)	33.Gün	-451,328	45,886	97,130	-9,836	<0,001
DM - Se	33.Gün	197,558	45,880	96,952	4,306	<0,001
DM - (DM+Se)	33.Gün	-260,270	47,409	97,959	-5,490	<0,001
Se - (DM+Se)	33.Gün	-457,828	45,886	97,130	-9,977	<0,001

Gruplar çalışmanın 3. günü (STZ enjeksiyonunun 72. saati, Se enjeksiyonunun 1. günü) kaydedilen AKG değerleri bakımından ikiyeşerli olarak karşılaştırıldığında; DM ve DM+Se grubundaki hayvanların hem Kontrol hem de Se grubundakilere göre anlamlı derecede daha yüksek AKG düzeylerine sahip olduğu ortaya konmuştur ($p<0,001$). Kontrol ve Se grupları arasında, ayrıca DM ve DM+Se grupları arasında istatistiksel bir fark kaydedilmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 4.2.).

Deneyin 18. günü (Se enjeksiyonunun 15. günü) Kontrol grubundaki hayvanların AKG seviyeleri ile Se ve DM+Se grubundakilerin AKG seviyeleri arasında anlamlı bir fark görülmemiştir ($p>0,05$). Ancak DM grubundaki hayvanların AKG düzeyleri Kontrol, Se ve DM+Se grubundakilere göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). DM+Se grubu, Se grubu ile karşılaştırıldığında ise AKG değerlerinin anlamlı derecede daha yüksek olduğu ($p<0,05$), ancak bu düzeyin (201.60 ± 41.10) hayvanları diyabetik kabul etme eşikimiz olan 250 mg/dL 'den daha düşük olduğu saptanmıştır (Tablo 4.2.).

Çalışmanın 33. günü DM ve DM+Se gruplarının AKG değerleri Kontrol ve Se gruplarına göre önemli ölçüde daha yüksek kaydedilmiştir ($p<0,001$). DM+Se ile DM grubunun karşılaştırılmasında ise DM grubundakilerin daha düşük AKG değerlerine sahip olduğu görülmüştür ($p<0,001$) (Tablo 4.2.).



Şekil 4.1. Kontrol, Diyabet (DM), Selenyum (Se) ve Diyabet+Selenyum (DM) gruplarında zamana göre açlık kan glukozu değerlerinin (mg/dL) değişimi

Tablo 4.3. Zaman içerisinde glukoz değişimi Mixed Model sonucu

Etki	NumDF	DenDF	F value	Pr(>F)
Group	3	31,684	80,062	<0,001
Zaman	2	60,972	12,069	<0,001
Group:Zaman	6	61,049	13,727	<0,001

Her grup kendi içinde AKG değerlerinin zamana göre değişimi bakımından değerlendirilmiştir (Şekil 4.1.). Kontrol ve Se grubundaki hayvanlarda zamana göre anlamlı bir değişim saptanmazken, DM+Se grubunun 18. gün kaydedilen AKG değerleri 3. güne göre anlamlı derecede daha düşüktür ($p<0,001$). Aynı grupta 33. gün ölçülen AKG değeri 18. güne kıyasla önemli ölçüde daha yüksek saptanırken ($p<0,001$), 33. gün ile 3. günkü değerler arasında anlamlı bir fark tespit edilememiştir ($p>0,05$). DM grubunda ise 18. günkü AKG değerleri ile 3. ve 33. günkü değerler arasında önemli bir fark görülmezken, 33. gün ölçülen değerlerin 3. güne kıyasla anlamlı derecede daha düşük olduğu kaydedilmiştir ($p<0,001$).

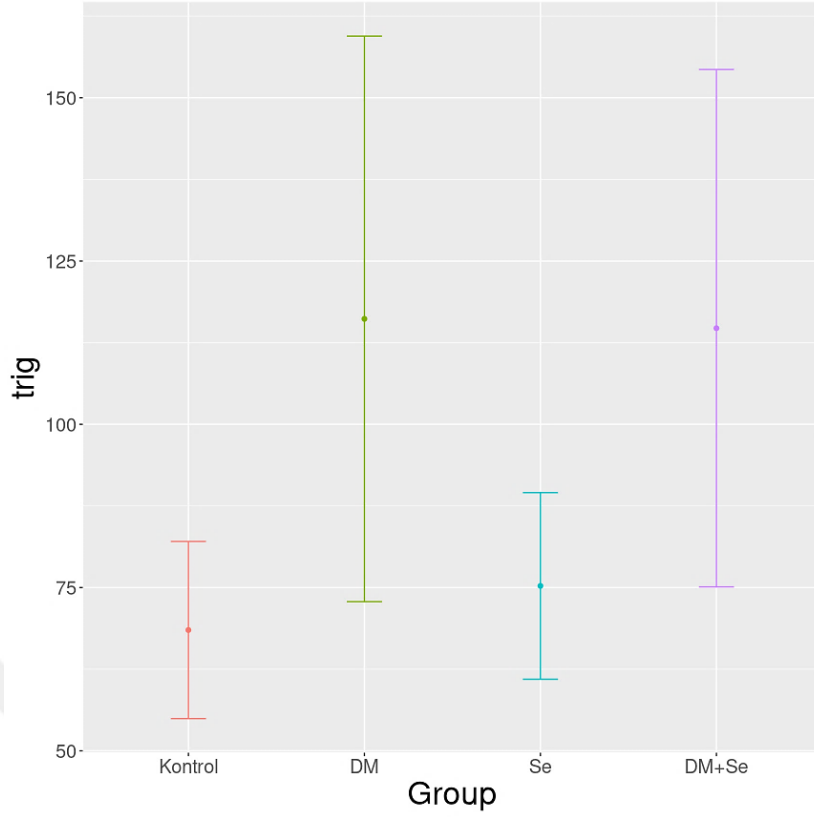
4.1.2. Kan lipit profili

Tablo 4.4. Kan lipit değerlerinin ortalama±SD değerleri (mg/dL)

Değişken	Kontrol, N = 8	DM, N = 9	Se, N = 8	DM+Se, N = 9	p*
Trigliserit	68,50±16,22	116,14±46,82	75,25±17,09	114,71±42,84	0,037
Total Kolesterol	77,25±10,57	78,57±14,59	72,25±15,03	56,43±13,39	0,032
LDL	12,88±2,80	14,57±2,99	12,13±4,49	6,86±2,41	<0,001
HDL	51,63±8,57	40,29±17,47	45,25±9,79	32,43±12,92	0,042

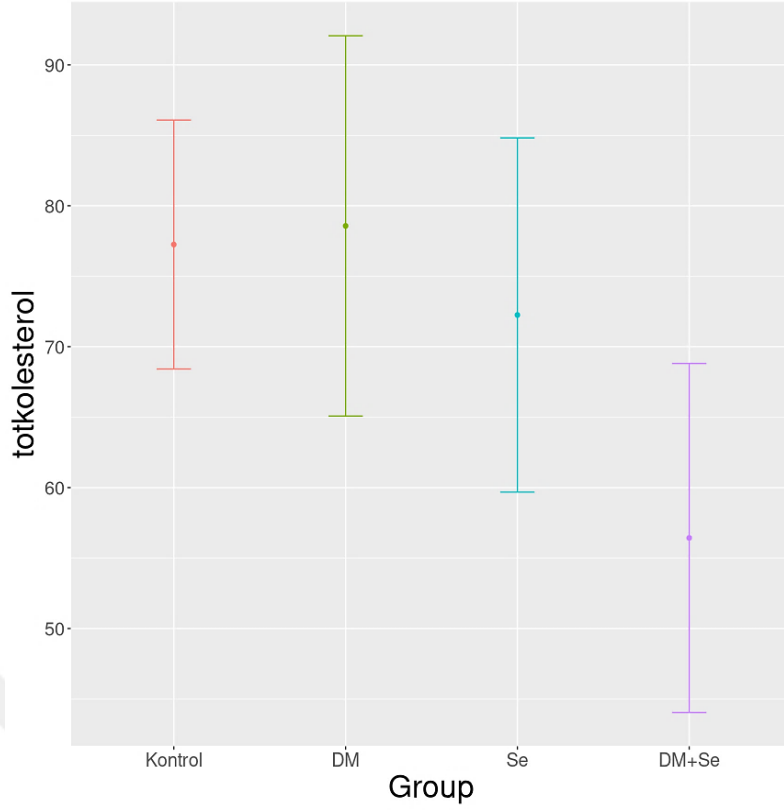
*Tek yönlü vasyans analizi kullanılmıştır.

Gruplar kan lipit profili bakımından değerlendirilmiş olup; tüm parametrelerde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (Tablo 4.4.).



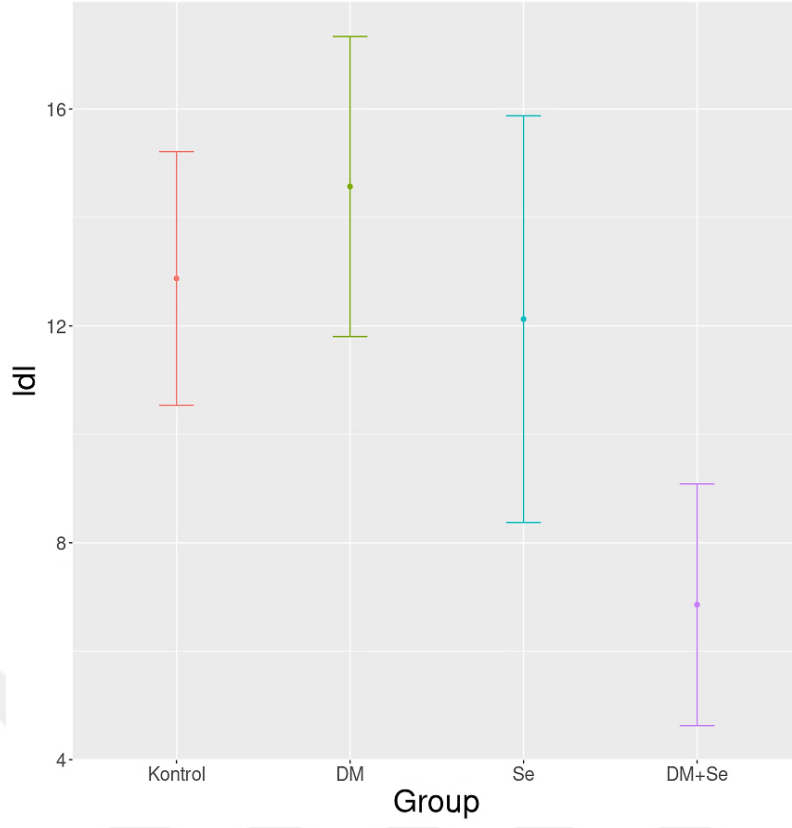
Şekil 4.2. Kontrol, Diyabet (DM), Selenyum (Se) ve Diyabet+Selenyum (DM) gruplarının trigliserit değerleri (mg/dL)

Gruplar trigliserit düzeyleri bakımından değerlendirildiğinde DM grubunda Kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek TG seviyeleri kaydedilmiş ($p < 0,05$) ancak bu grup ile Se ve DM+Se grupları arasında anlamlı bir fark kaydedilmediği ortaya konmuştur ($p > 0,05$). Benzer şekilde DM+Se grubu ile Kontrol ve Se grupları arasında; Kontrol grubu ile de Se grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$) (Şekil 4.2.).



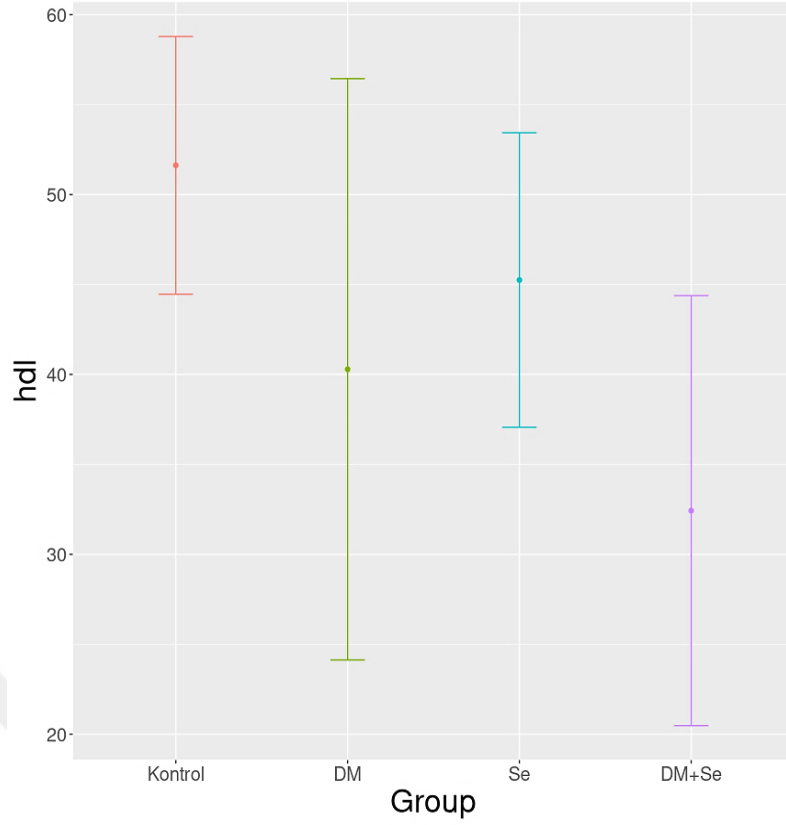
Şekil 4.3. Kontrol, Diyabet (DM), Selenyum (Se) ve Diyabet+Selenyum (DM) gruplarının total kolesterol değerleri (mg/dL)

Total kolesterol seviyeleri açısından değerlendirilen gruplarda; DM+Se grubunun hem Kontrol hem de DM grubuna göre anlamlı derecede daha düşük total kolesterol düzeylerine sahip olduğu ($p < 0,05$) görülürken, Se grubu ile arasında istatistiksel bir fark kaydedilmemiştir ($p > 0,05$). Ayrıca Kontrol grubu ile DM ve Se grupları arasında da önemli bir farklılık görülmemiştir ($p > 0,05$) (Şekil 4.3.).



Şekil 4.4. Kontrol, Diyabet (DM), Selenyum (Se) ve Diyabet+Selenyum (DM) gruplarının LDL kolesterol değerleri (mg/dL)

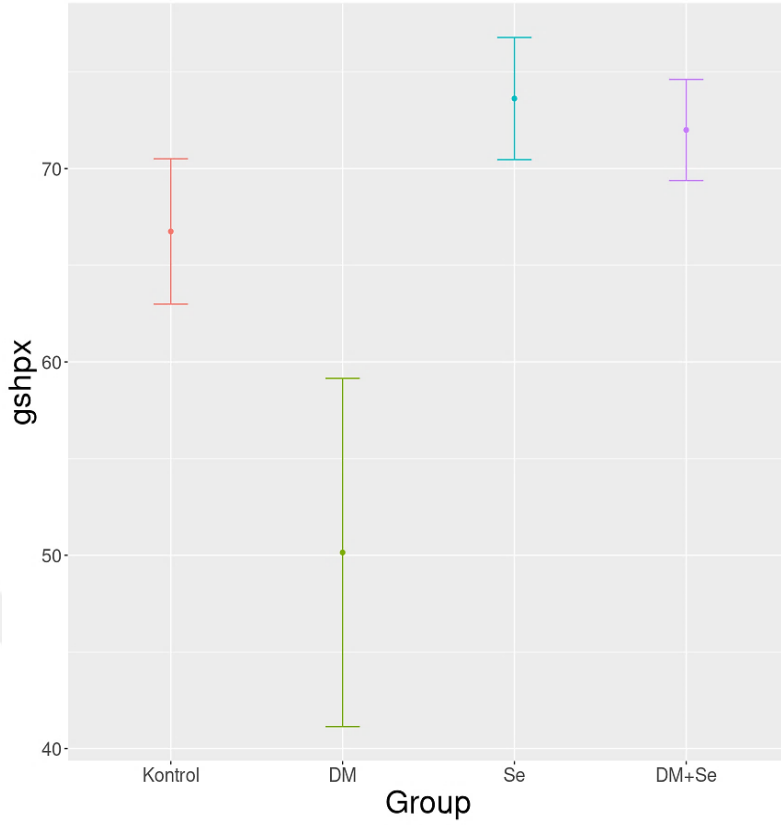
LDL kolesterol düzeylerinin gruplar arasındaki değişkenliği analiz edilmiştir. DM+Se grubundaki LDL seviyelerinin Kontrol ($p<0,01$), Se ($p<0,05$) ve DM ($p<0,05$) gruplarına göre anlamlı derecede daha düşük olduğu kaydedilmiştir (Şekil 4.4.). DM grubu ile Kontrol ve Se grupları arasında; Kontrol grubu ile de Se grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Şekil 4.4.).



Şekil 4.5. Kontrol, Diyabet (DM), Selenyum (Se) ve Diyabet+Selenyum (DM) gruplarının HDL kolesterol değerleri (mg/dL)

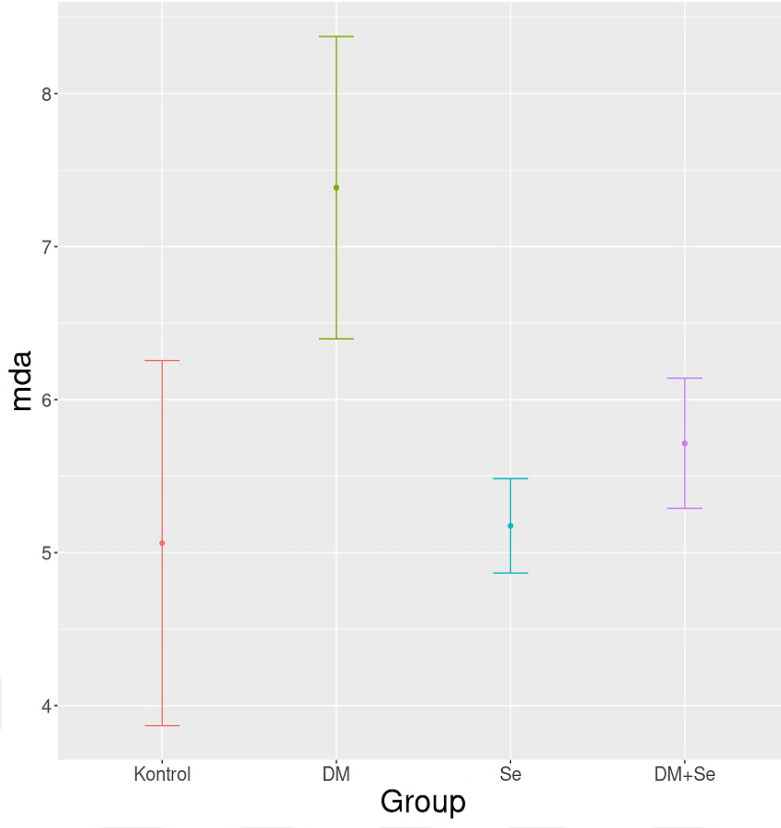
HDL kolesterol seviyeleri açısından değerlendirilen gruplarda; DM+Se grubunun Kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha düşük HDL düzeylerine sahip olduğu ($p<0,05$), ancak bu grup ile DM ve Se grupları arasında anlamlı bir fark kaydedilmediği ortaya konmuştur ($p>0,05$). Benzer şekilde DM grubu ile Kontrol ve Se grupları arasında da anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir ($p>0,05$) (Şekil 4.5.).

4.1.3. GSH-Px enzim aktivite düzeyi ve MDA seviyeleri



Şekil 4.6. Kontrol, Diyabet (DM), Selenyum (Se) ve Diyabet+Selenyum (DM) gruplarının serum GSH-Px enzim aktivite düzeyleri (U/L)

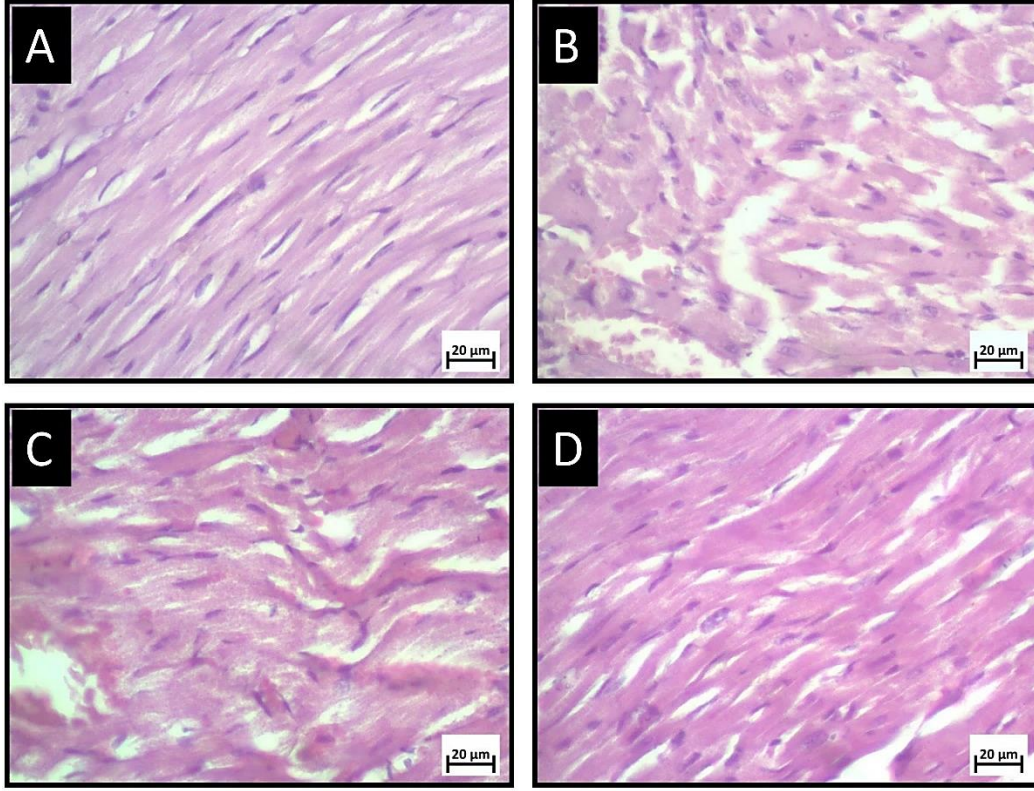
Serum GSH-Px enzim aktivite düzeylerinin gruplar arasındaki değişkenliği analiz edilmiştir. DM grubunun GSH-Px enzim aktivite düzeyi Kontrol ($p<0,001$), Se ($p<0,001$) ve DM+Se ($p<0,001$) gruplarına göre anlamlı derecede daha düşük kaydedilmiştir. Kontrol grubu ile Se ve DM+Se grupları arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Benzer şekilde Se grubu ile DM+Se grubu arasında da önemli bir fark görülmemiştir ($p>0,05$) (Şekil 4.6.).



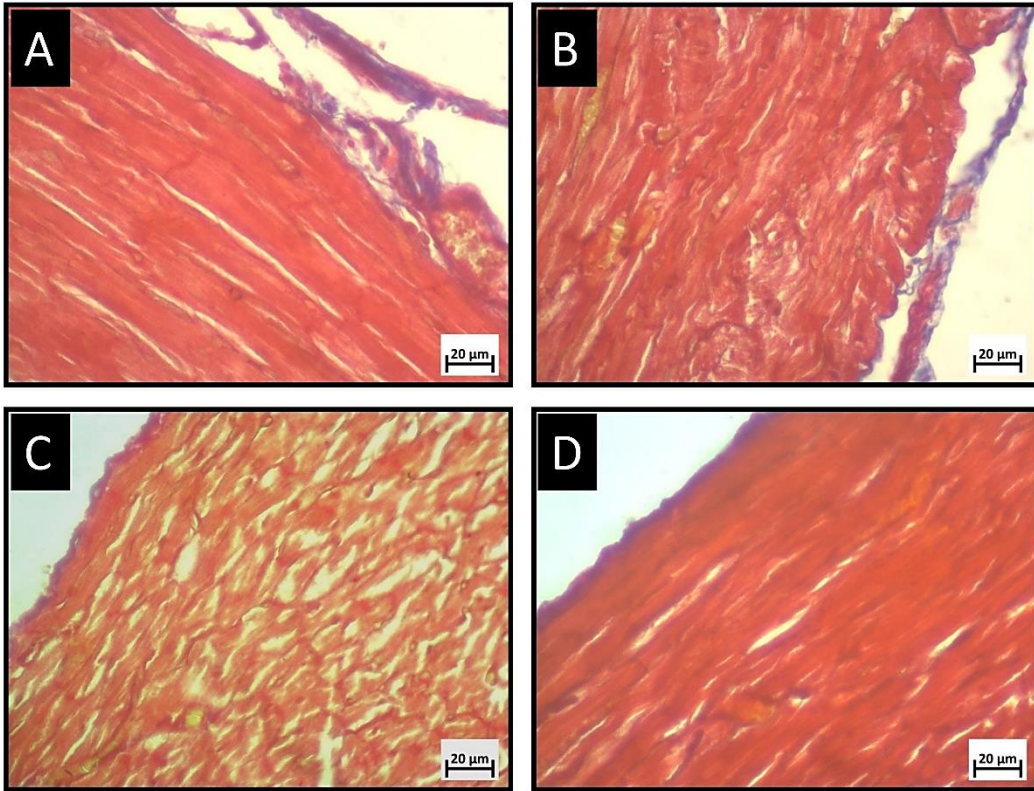
Şekil 4.7. Kontrol, Diyabet (DM), Selenyum (Se) ve Diyabet+Selenyum (DM) gruplarının serum GSH-Px enzim aktivite düzeyleri (µmol/L)

DM grubunun MDA düzeyleri Kontrol ($p<0,001$) ve Se ($p<0,05$) ve DM+Se ($p<0,05$) gruplarına göre anlamlı derecede daha yüksek ölçülmüştür. Kontrol grubu ile Se ve DM+Se grupları arasında; Se grubu ile DM+Se grubu arasında önemli bir fark kaydedilmemiştir ($p>0,05$) (Şekil 4.7.).

4.2. Histopatolojik Bulgular



Şekil 4.8. A, Kontrol grubu; B, DM grubu; C, DM+Se grubu; D, Se grubu. H.E. boyaması, 40X büyütme



Şekil 4.9. A, Kontrol grubu; B, DM grubu; C, DM+Se grubu; D, Se grubu. M.T. boyaması, 40X büyütme

Hematoksilen – Eozin boyama görüntüleri incelenmiştir. Kontrol grubu deneklerine ait kalp dokusunun mikroskopik incelemesi normal histomorfoloji göstermiştir (Şekil 4.8.A). Diyabetik sıçanların kalp dokularında artmış sitoplazmik vakuolizasyon, miyofibriler kayıp, bazı hücrelerde sitoplazmik eozinofili ve bazı kardiyomiyositlerde dejenerasyon gözlenmiştir (Şekil 4.8.B). Bu hasarların Se ile tedavi edilen diyabetik hayvanlarda azalma eğiliminde olduğu saptanmıştır (Şekil 4.8.C). Sadece Se ile tedavi edilen grubun kalp histolojisi ise kontrol grubu ile benzer kaydedilmiştir (Şekil 4.8.D).

Miyokarda kollajen liflerinin birikiminin yapısal temelini açıklamak amacıyla tüm gruplar Masson-Trichrome boyası ile boyanmıştır. STZ ile diyabetin indüklendiği DM grubu sıçanlar Kontrol grubuyla (Şekil 4.9.A) karşılaştırıldıklarında hem interstisyel hem de perivasküler bölgelerde artmış ekstraselüler matriks (ECM) olduğu tesbit edilmiştir (Şekil 4.9.B). DM+Se grubunda ise DM grubuna göre bir miktar azalma olduğu görülmüştür (Şekil 4.9.C). Son olarak Se grubunda ise Kontrol grubuna benzer bir ECM izlenmiştir (Şekil 4.9.D).

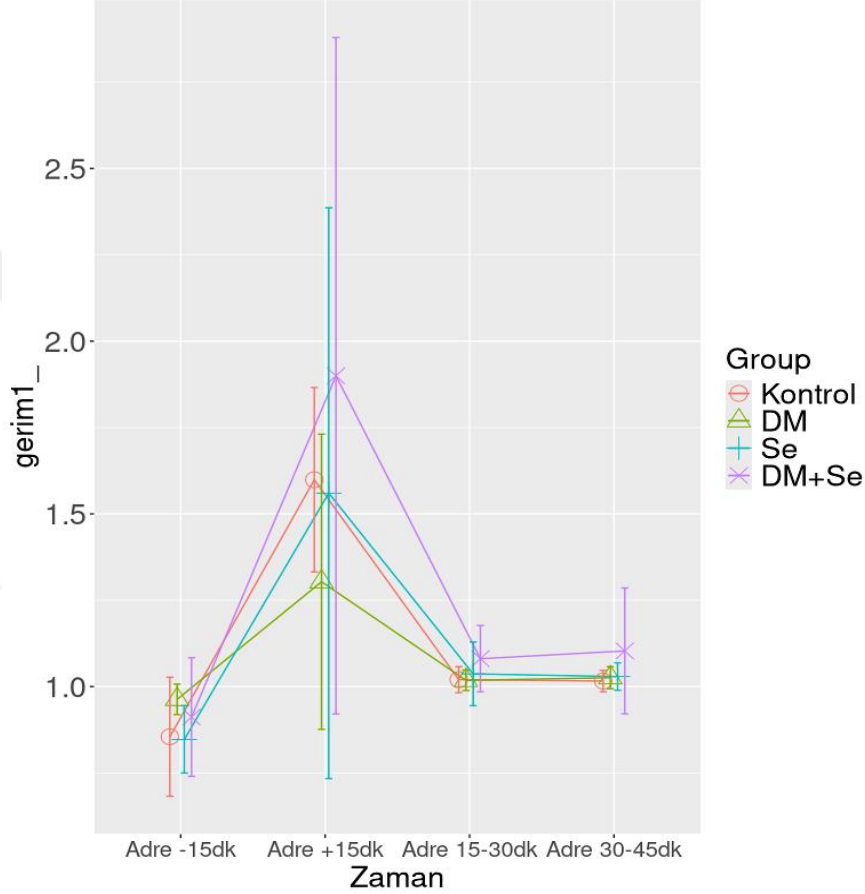
4.3. İzole Organ Banyosu Verilerinin İstatistiksel Analizi

İzole organ banyosu sisteminde atriyum kontraksiyonları kaydedilen Kontrol, DM, Se ve DM+Se gruplarındaki hayvanlar kas gerimleri açısından değerlendirilmiştir (Şekil 4.10.).

Tablo 4.5. Kontrol, Diyabet (DM), Selenyum (Se) ve Diyabet+Selenyum (DM) gruplarının atriyum gerimleri açısından karşılaştırılması

Değişken	Zaman	estimate	SE	df	t.ratio	p.value
Kontrol - DM	Adre -15dk	-0,108	0,152	51,678	-0,714	0,891
Kontrol - Se	Adre -15dk	0,008	0,160	51,678	0,048	1,000
Kontrol - (DM+Se)	Adre -15dk	-0,057	0,160	51,678	-0,356	0,984
DM - Se	Adre -15dk	0,116	0,152	51,678	0,765	0,870
DM - (DM+Se)	Adre -15dk	0,051	0,152	51,678	0,338	0,987
Se - (DM+Se)	Adre -15dk	-0,065	0,160	51,678	-0,405	0,977
Kontrol - DM	Adre +15dk	0,295	0,152	51,678	1,947	0,222
Kontrol - Se	Adre +15dk	0,039	0,160	51,678	0,242	0,995
Kontrol - (DM+Se)	Adre +15dk	-0,301	0,160	51,678	-1,883	0,248
DM - Se	Adre +15dk	-0,257	0,152	51,678	-1,692	0,338
DM - (DM+Se)	Adre +15dk	-0,596	0,152	51,678	-3,932	0,001
Se - (DM+Se)	Adre +15dk	-0,340	0,160	51,678	-2,125	0,159
Kontrol - DM	Adre 15-30dk	0,002	0,152	51,678	0,013	1,000
Kontrol - Se	Adre 15-30dk	-0,017	0,160	51,678	-0,105	1,000
Kontrol - (DM+Se)	Adre 15-30dk	-0,061	0,160	51,678	-0,380	0,981
DM - Se	Adre 15-30dk	-0,019	0,152	51,678	-0,124	0,999
DM - (DM+Se)	Adre 15-30dk	-0,063	0,152	51,678	-0,414	0,976
Se - (DM+Se)	Adre 15-30dk	-0,044	0,160	51,678	-0,275	0,993

Değişken	Zaman	estimate	SE	df	t.ratio	p.value
Kontrol - DM	Adre 30-45dk	-0,010	0,152	51,678	-0,063	1,000
Kontrol - Se	Adre 30-45dk	-0,013	0,160	51,678	-0,081	1,000
Kontrol - (DM+Se)	Adre 30-45dk	-0,087	0,160	51,678	-0,546	0,947
DM - Se	Adre 30-45dk	-0,003	0,152	51,678	-0,022	1,000
DM - (DM+Se)	Adre 30-45dk	-0,078	0,152	51,678	-0,512	0,956
Se - (DM+Se)	Adre 30-45dk	-0,074	0,160	51,678	-0,464	0,966



Şekil 4.10. Kontrol, Diyabet (DM), Selenyum (Se) ve Diyabet+Selenyum (DM) gruplarının atriyum kası gerim değerleri (gr)

Gruplar Adre -15dk, Adre +15dk, Adre 15-30dk ve Adre 30-45dk zaman aralıklarının her birinde atriyum gerim değerleri bakımından ikişerli olarak karşılaştırıldığında; yalnızca Adre +15dk zaman aralığında DM+Se grubunun ortalama gerim değeri DM grubununkine göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur ($p=0,001$). Bunun dışında grupların tüm zaman aralıklarında ayrı ayrı birbiriyle karşılaştırılması sonucu anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.5.).

Tablo 4.6. Zaman içerisinde atriyum gerim değerleri değişimi Mixed Model sonucu

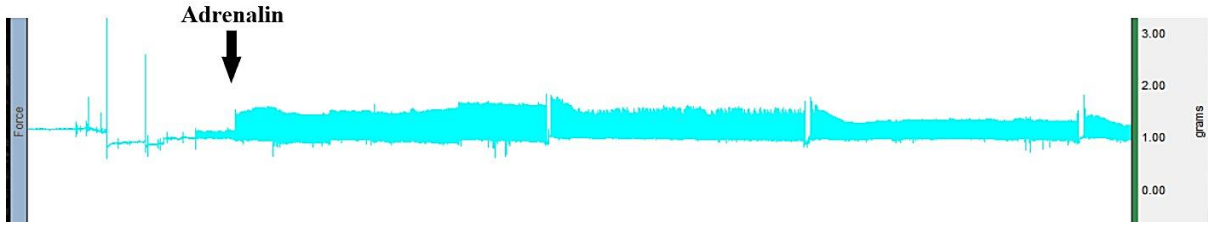
Etki	NumDF	DenDF	F value	Pr(>F)
Group	3	13,000	1,606	0,236
Zaman	3	39,000	32,547	<0,001
Group:Zaman	9	39,000	1,329	0,254

Tablo 4.7. Kontrol, Diyabet (DM), Selenyum (Se) ve Diyabet+Selenyum (DM) gruplarının atriyum gerimlerinin zamana bağlı değişimi

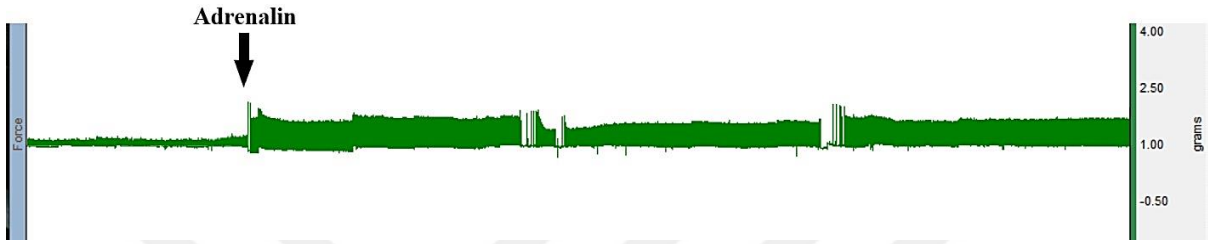
Değişken	Grup	estimate	SE	df	t.ratio	p.value
(Adre -15dk) - (Adre +15dk)	Kontrol	-0,744	0,156	39,000	-4,763	<0,001
(Adre -15dk) - (Adre 15-30dk)	Kontrol	-0,165	0,156	39,000	-1,058	0,717
(Adre -15dk) - (Adre 30-45dk)	Kontrol	-0,161	0,156	39,000	-1,032	0,732
(Adre +15dk) - (Adre 15-30dk)	Kontrol	0,579	0,156	39,000	3,705	0,004
(Adre +15dk) - (Adre 30-45dk)	Kontrol	0,583	0,156	39,000	3,731	0,003
(Adre 15-30dk) - (Adre 30-45dk)	Kontrol	0,004	0,156	39,000	0,026	1,000
(Adre -15dk) - (Adre +15dk)	DM	-0,340	0,140	39,000	-2,436	0,087
(Adre -15dk) - (Adre 15-30dk)	DM	-0,055	0,140	39,000	-0,394	0,979
(Adre -15dk) - (Adre 30-45dk)	DM	-0,063	0,140	39,000	-0,448	0,970
(Adre +15dk) - (Adre 15-30dk)	DM	0,285	0,140	39,000	2,043	0,190
(Adre +15dk) - (Adre 30-45dk)	DM	0,278	0,140	39,000	1,988	0,210
(Adre 15-30dk) - (Adre 30-45dk)	DM	-0,008	0,140	39,000	-0,054	1,000
(Adre -15dk) - (Adre +15dk)	Se	-0,713	0,156	39,000	-4,565	<0,001
(Adre -15dk) - (Adre 15-30dk)	Se	-0,190	0,156	39,000	-1,215	0,621
(Adre -15dk) - (Adre 30-45dk)	Se	-0,182	0,156	39,000	-1,165	0,652
(Adre +15dk) - (Adre 15-30dk)	Se	0,523	0,156	39,000	3,350	0,009
(Adre +15dk) - (Adre 30-45dk)	Se	0,531	0,156	39,000	3,399	0,008
(Adre 15-30dk) - (Adre 30-45dk)	Se	0,008	0,156	39,000	0,050	1,000
(Adre -15dk) - (Adre +15dk)	DM+Se	-0,988	0,156	39,000	-6,325	<0,001
(Adre -15dk) - (Adre 15-30dk)	DM+Se	-0,169	0,156	39,000	-1,082	0,702
(Adre -15dk) - (Adre 30-45dk)	DM+Se	-0,192	0,156	39,000	-1,226	0,614
(Adre +15dk) - (Adre 15-30dk)	DM+Se	0,819	0,156	39,000	5,243	<0,001
(Adre +15dk) - (Adre 30-45dk)	DM+Se	0,796	0,156	39,000	5,099	<0,001
(Adre 15-30dk) - (Adre 30-45dk)	DM+Se	-0,022	0,156	39,000	-0,144	0,999

Her grup atriyum gerimlerinin zamana bağlı değişimi açısından kendi içinde değerlendirilmiştir (Tablo 4.7.). Kontrol, Se ve DM+Se gruplarının Adre +15dk zaman aralığındaki ortalama gerim değerleri Adre -15dk ($p<0,001$), Adre 15-30dk ($p<0,05$) ve Adre 30-45dk ($p<0,05$) zaman aralıklarındaki ortalama gerim değerlerine göre anlamlı düzeyde daha yüksek kaydedilmiştir.

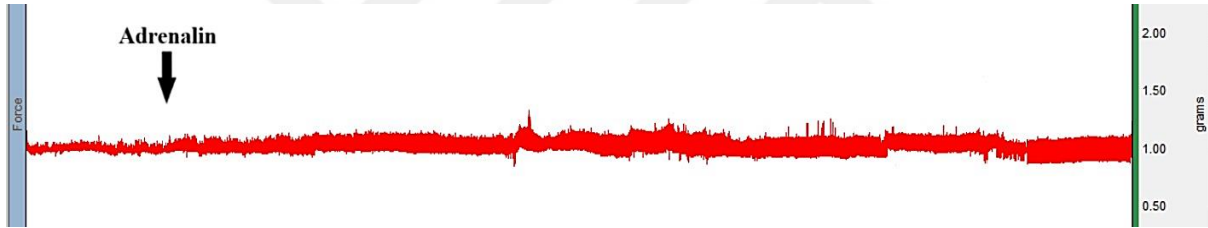
Grupların atriyum kasılma paterni aşağıdaki şekillerde gösterilmiştir.



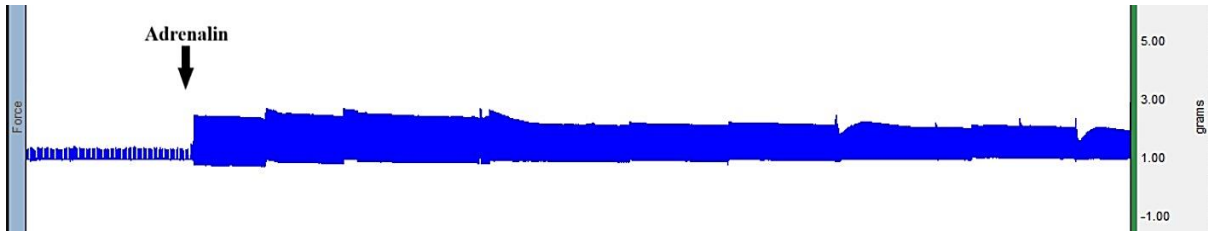
Şekil 4.11. Kontrol grubunda atriyum kasının adrenalinle indüklenen kontraktıl gerimi



Şekil 4.12. Selenyum (Se) grubunda atriyum kasının adrenalinle indüklenen kontraktıl gerimi



Şekil 4.13. Diyabet (DM) grubunda atriyum kasının adrenalinle indüklenen kontraktıl gerimi



Şekil 4.14. Diyabet+Selenyum (DM+Se) grubunda atriyum kasının adrenalinle indüklenen kontraktıl gerimi

5. TARTIŞMA

Diyabet, tüm dünyada endişe verici oranda artan en yaygın metabolik bozukluklardan biridir. DM, insülin sekresyonunda veya insülinin etkinliğindeki azalmaya bağlı kronik hiperglisemiye yol açan heterojenik bir hastalıktır. Zamanla yaşamı tehdit eden sağlık sorunlarına neden olabilir. Her ne kadar DM için tedavi yöntemleri geliştirilmiş olsa da, morbidite ve mortalite oranları hala yüksektir (Lee ve ark., 2021).

Diyabet, insülinin fonksiyonel yetersizliğine bağlı önlenemeyen lipolizle ve lipit metabolizmasındaki kötüleşme ile kardiyovasküler sistemi olumsuz etkileyen diyabetik dislipidemiye sebep olur. Krishna ve ark. (2012), STZ ile diyabet oluşturulan ratlarda total kolesterol ve TG düzeylerinde anlamlı bir artış, vücut ağırlığında ve serum insülin değerlerinde anlamlı bir azalma olduğunu ortaya koymuştur. Fernandes ve ark. (2010) diyabet kaynaklı yükselmiş kan glukozu ile total kolesterol, LDL ve triaçilgliserol (TAG) düzeylerinin arttığını, serum insülin konsantrasyonu ve HDL değerlerinin ise azaldığını belirtmiştir. Tip 1 diyabetli 94 genç hastanın total kolesterol, HDL ve LDL değerlerinin incelendiği bir çalışmada yüksek AKG ve HbA1c değerleri ile ilişkili olarak total kolesterol ve LDL seviyelerinin yükseldiği, HDL'nin ise düştüğü gösterilmiştir (Ladeia ve ark., 2006). Diyabetin karbonhidrat ve özellikle lipit profilinde neden olduğu bu değişimler kısa sürede ve şiddetli derecede aterosklerozun ortaya çıkmasında rol oynar. Ateroskleroz ise diyabetlilerde kronik kalp hastalığına neden olarak morbidite ve mortaliteyi arttıran ciddi bir risk faktörüdür (ADA, 2003).

Çalışmamızda DM grubunda yer alan hayvanlarda beklenenin aksine diyabetik dislipidemik bir tablo oluşmamıştır. DM grubunun kan lipit profilinde Kontrole kıyasla yalnızca trigliserit düzeylerinde anlamlı bir değişim saptanmış ($p<0,05$); total kolesterol, LDL ve HDL seviyelerinde önemli bir fark görülmemiştir ($p>0,05$). Bu durumun DM grubunda deney süresince sürdürülmesi gereken yüksek kan glukoz düzeylerinin muhtemel istikrarsızlığından kaynaklanmış olabileceğini düşünmekteyiz.

Se, kardiyak doku ve kardiyovasküler sistemin diğer tüm bileşenlerinin fizyolojik işleyişi için önemli bir eser elementtir (Kuria ve ark., 2021). Se eksikliğinin, KVH riskinde artışa yol açan oksidatif dengede bozulmaya ve ateroskleroz gelişiminde ilerlemeye neden olduğu bilinmektedir (Lubos ve ark., 2010; Shi ve ark., 2021; Zhang ve ark., 2021; Xing ve ark., 2023). Aterosklerotik süreçleri hızlandıran en önemli faktör olan bozulmuş lipit profili ile vücut Se seviyeleri arasındaki ilişki birçok çalışmada incelenmiştir. 142 kadının dahil edildiği

araştırmada en düşük serum Se düzeyine sahip üçte birlik kısmın HDL kolesterol seviyelerinin diğer üçte ikilik kısımdaki kişilere göre anlamlı derecede daha düşük olduğu, aterosklerik indekslerinin ise daha yüksek bulunduğu ortaya konmuştur (Lee ve ark., 2003). Çin’de gerçekleştirilen bir çalışmada düşük diyet Se alımına sahip 65 yaş ve üzeri 140 kişiden oluşan bir popülasyonun ayak tırnak dokularındaki Se düzeyi incelenmiştir. 7 yıl sonra, başlangıçta daha yüksek Se seviyelerine sahip bireylerin daha düşük olanlara kıyasla serumdaki total kolesterol düzeylerinin azaldığı, HDL düzeylerinin ise arttığı gözlemlenmiştir (Chen ve ark., 2015a). 501 kişiyi kapsayan başka bir araştırmada 6 ay boyunca uygulanan 200 µg/gün Se takviyesinin, ortalama serum Se seviyelerini anlamlı derecede arttırdığı, total kolesterol ve LDL düzeylerinde ise önemli bir düşüşe yol açtığı gösterilmiştir (Rayman ve ark., 2011). Gestasyonel DM hastalarına 6 hafta boyunca probiyotik ile beraber verilen 200 µg/gün’lük selenyumun açlık plazma glukozunu ve insülin değerini önemli ölçüde azalttığı, bunlara ek TG, total kolesterol ve LDL düzeylerinde de düşüş sağladığı ortaya konmuştur (Amirani ve ark., 2022). Diğer yandan STZ diyabetik ratlarda 28 günlük yüksek biyoyararlılığa sahip Se nanopartikül uygulamasının yükselmiş TG, total kolesterol ve LDL seviyelerini anlamlı düzeyde azalttığı, HDL’yi ise anlamlı derecede arttırdığı kaydedilmiştir (Al-Quraishy ve ark., 2015).

Se durumu ile kan lipit profili arasındaki ilişkinin incelendiği çalışma sonuçları birbiriyle tutarlı değildir. Barragán ve ark. (2022) yüksek plazma Se konsantrasyonları ile LDL, HDL ve total kolesterol düzeyleri arasında anlamlı bir pozitif ilişki olduğunu bildirmiştir. Nie ve ark. (2023) diyabetik ve non-diyabetik toplam 4 132 kişinin dahil edildiği bir çalışmada yüksek serum Se düzeylerinin total kolesterol, TG ve LDL düzeylerinde artış ile ilişkili olduğunu kaydetmiştir. Aynı çalışmada diyabetik ve non-diyabetik kişiler serum Se düzeylerinin lipit profili ile ilişkisi bakımından ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Non-diyabetiklerde yüksek serum Se düzeyleri ile total kolesterol ve LDL değerleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanırken diyabetik grupta böyle bir duruma rastlanmamıştır. Bu durum diyabetli kişilerde eser elementlere olan talebin artmasıyla açıklanmıştır. Fang ve ark. (2021) serum Se düzeyleri ile TG değerleri arasında anlamlı bir ilişkiye rastlamazken, total kolesterol değerleri ile pozitif bir korelasyon gösterdiğini ortaya koymuştur. Ayrıca yaptıkları çalışmada <133 µg/L Se düzeylerinin <64 µg/L Se düzeylerine göre daha yüksek olasılıkla anormal total kolesterol değerlerine sebep olduğunu göstermiştir. González-Estecha ve ark. (2017) $\geq 79,5$ µg/L serum Se düzeyinin, <79,5 µg/L değerine göre daha yüksek ihtimalle LDL ve total kolesterol seviyelerinde artış ile karakterize olduğunu belirtmiştir. Bu da serum selenyumunun yüksek

düzeylerinin yanı sıra optimal değer olarak kabul edilen 80-120 µg/L seviyesinin bile kimi durumlarda ateroskleroze temelini oluşturan dislipidemi ile korele olabileceğini düşündürmektedir (Golin ve ark., 2023).

Literatür verileri Se eksiliğinin LDL reseptörlerinin aktivitesinde ve bu reseptörlerin mRNA gen ekspresyonunda azalmaya yol açtığını, Se takviyesinin ise hem gen ekspresyonunu hem de reseptör aktivitesini arttırdığını ortaya koymaktadır (Dhingra ve Bansal, 2006a; Dhingra ve Bansal, 2006b). Bu da fazla miktardaki LDL'nin dolaşımdan uzaklaştırılmasında selenyumun dolaylı rol oynayabileceğini düşündürür (Khabbaz Koche Ghazi ve ark., 2021). Düşük Se düzeylerinin vücudun kolesterol homeostazından sorumlu olan ve kolesterol biyosentezinde hız sınırlayıcı basamağı katalizleyen HMG-KoA (3-hidroksi-3-metil-glutaril-koenzim A) redüktaz aktivitesinin artışına yol açtığı, bunun da hiperkolesterolemi ile karakterize olduğu belirtilir (Nassir ve ark., 1997). Yüksek kolesterol ve yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde oral Se nanopartikül uygulaması ile aktivitesinin arttığı kaydedilen antioksidatif enzimlerin oksidatif stresi azaltma ve sitotoksiteyi önleme temelli aterosklerotik yolakları baskıladığı ve HMG-KoA redüktaz enziminin mRNA gen ifadesini azalttığı kaydedilmiştir (Guo ve ark., 2020). Hiperkolesterolemik duruma Se takviyesinin etkisinin incelendiği bir araştırmada ise artmış hepatik HMG-KoA redüktaz mRNA ekspresyonunun, Se ile etkinliği artan iyodotronin deiyodinaz enzimi aracılığı ile baskılandığı ve bunun da hiperkolesterolemiye karşı koruyuculuk sağladığı gösterilmiştir (Dhingra ve Bansal, 2006c). Benzer şekilde hiperlipidemik ratlarda oral Se ve B₆ vitamin kombinasyonu tüketiminin hepatik HMG-KoA redüktaz mRNA transkripsiyonunu baskıladığı, endojen kolesterol ve lipit sentezini azalttığı, kolesterolün hepatositlere taşınımını artırarak yağ asitlerinin beta oksidasyonunu desteklediği bildirilmiştir (Zhang ve ark., 2022). Araştırmamızda DM grubunda hiperkolesterolemik veya dislipidemik bir tablo oluşmamasına rağmen DM+Se grubundaki LDL düzeylerinin hem DM hem de Kontrol grubuna göre yine de anlamlı şekilde (p<0,05) daha düşük bulunması selenyumun normal sağlıklı lipit metabolizmasına da müdahale edebildiğini göstermektedir. Ancak Se uygulanan sağlıklı ratlarla Kontrol grubu arasında LDL değerleri açısından önemli bir fark olmamasına karşın, Se uygulanan diyabetik ratların Kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük LDL değerine sahip olması selenyumun lipit metabolizması üzerindeki etkisinin diyabetik durumun mevcudiyeti ile ilişkili olabileceğini düşündürür.

Benzer durum total kolesterol ve HDL değerleri için de saptanmıştır. Se uygulanan diyabetik ratların HDL düzeyleri Kontrollere göre önemli ölçüde daha düşüktür (p<0,05). Se uygulanan sağlıklı ratlar ile Kontrol grubu arasında ise böyle bir durumun olmaması

selenyumun normal deneklerde değil de diyabetik olanlarda HDL düzeylerini etkilediğini, üstelik dislipidemik etkiye yol açacak şekilde bir aksiyon gösterdiğini ortaya koyar. Ayrıca DM+Se grubunun total kolesterol değerleri Kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde daha düşüktür ($p<0,05$). Yalnızca Se uygulanan sağlıklı ratlar ile Kontrol grubu arasında anlamlı düzeyde bir farklılık kaydedilmediğinden ve her ikisinde de total kolesterol düzeyleri normal aralıkta bulunduğundan selenyumun lipit metabolizması üzerindeki etkisinin yine diyabetik durumun varlığı ile korelasyon gösterebileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda DM grubunun TG seviyelerinin Kontrole kıyasla anlamlı derecede daha yüksek kaydedilmesini hiperglisemi ile ilişkilendiriyoruz. Ancak DM grubu ile DM+Se grubu arasında önemli bir fark olmaması selenyumun kullanılan doz miktarına ve uygulama süresine bağlı olarak lipit ve kolesterol metabolizması üzerinde farklı etkilere neden olabileceğini düşündürmektedir. Rayman ve ark. (2011) 6 ay boyunca günlük 200 µg/gün uygulanan Se takviyesinin HDL kolesterol seviyelerinde bir değişime sebep olmazken total kolesterol ve LDL düzeylerini anlamlı derecede düşürdüğünü; 300 µg/gün uygulanan Se takviyesinin ise HDL kolesterol seviyelerinde anlamlı bir artışa yol açarken total kolesterol ve LDL düzeylerinde anlamlı bir azalmaya neden olmadığını belirtmiştir. Bu da Se takviyesinin lipit metabolizmasında yol açtığı etkinin uygulanan doza bağlı olarak değişebildiğini ortaya koymaktadır.

Araştırmamızda Se uygulamasının kan lipit profili üzerindeki etkisine dair ulaştığımız genel sonuçlar, literatürdeki birbiriyle tutarlı olmayan çalışma sonuçları gibi çelişkilidir. Selenyumun etkilerini incelemeyi hedeflediğimiz bu çalışmada DM grubunda diyabet kaynaklı bir dislipidemik tablo gelişmediğinden Se uygulamasının diyabetik ratlardaki bozulmuş lipit profili üzerinde neden olduğu etki değerlendirilememiştir. Ancak elde edilen verilere göre non-dislipidemik diyabetli deneklerde selenyum uygulamasının trigliserit düzeyleri hariç diğer tüm kan lipit seviyeleri üzerinde baskılayıcı bir etkiye yol açtığı ve bu durumun ilginç bir şekilde diyabet mevcudiyeti ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur. Sonuç olarak çalışmamızda Se uygulamasının diyabetik dislipidemi üzerindeki etkinliği anlaşılamamıştır. Literatürdeki veriler ve yapılan birçok araştırma sonucuna göre yetersiz Se alımı düşük serum Se düzeyleri ile kolesterol metabolizmasında bozulmalara yol açar, takviye kullanımı ise bu durumu tersine çevirir. Ancak bunun aksine kimi çalışmalarda serum Se seviyelerinin yüksek ve hatta optimal düzeylerde bile yol açtığı dislipidemik durum göz önünde bulundurulduğunda Se suplemantasyonunun kolesterol sentezi ve lipit metabolizması ile ilgili yolları destekleyerek

diyabet kaynaklı bozulmuş lipit profilini tersine çevirebileceği ve aterojenik dislipidemi temelli KVH riskini azaltabileceği de tartışmalıdır.

Selenyumun kan glukozu ve insülin düzeyleri üzerindeki etkileri de araştırılmıştır. Diyabetik farelerde 9 haftalık oral selenat uygulamasının kan glukoz seviyelerinde azalmaya, insülin düzeylerinde ise artışa neden olduğu gösterilmiştir (Wang ve ark., 2015). Benzer şekilde, alloksan ile diyabetin indüklendiği ratlarda 2 ve 4 haftalık Na_2SeO_3 takviyesi sonrasında kan glukoz düzeylerinin her iki grupta da anlamlı şekilde azaldığı gözlemlenmiştir (Chen ve ark., 2015b). 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{gün}$ 'lük çok düşük dozda uygulanan sodyum selenitin ise diyabetin neden olduğu yükselmiş kan glukozunu uygulamanın ilk gününden 15. gününe kadar önemli bir şekilde azalttığı kaydedilmiştir (Mukherjee ve ark., 1998). Bununla uyumlu olarak çalışmamızda 30 günlük Se enjeksiyonunun 15. günü ölçülen AKG değerlerinin DM+Se grubunda DM grubuna göre anlamlı derecede daha düşük bulunması selenyumun hiperglisemik durumu daha da kötüleştiren ROS düzeylerinde azalmaya yol açmasından, azalmış insülin üretimini tersine çevirmiş olabileceğinden veya hepatik glukoliz ve glukoneogenez mekanizmalarındaki destekleyici etkinliğinden kaynaklanmış olabilir.

Selenyumun antidiyabetik etkilerinin insülin benzeri etkilere yol açmasından kaynaklanabileceği belirtilir. Stapleton ve ark. (1997) izole sıçan adiposit ve hepatositlerindeki insülin reseptörlerinin sodyum selenat infüzyonu ile fosforile edilebildiğini göstermiştir. Ezaki (1990) ise izole sıçan adipositlerinde sodyum selenat uygulamasının glikoz taşıyıcılarının plazma membranına translokasyonunu artırdığını ve hücrel glukoz alımını uyardığını ortaya koymuştur. Sodyum selenatın bu insülin benzeri etkilerinin yalnızca 0,1-1 mM gibi sitotoksik olabilecek çok yüksek doz uygulamalarında gözlemlendiği, dolayısıyla selenyumun insanlarda bir antidiyabetik ajan olarak kullanılmasının mümkün görünmediği düşünülmektedir (Steinbrenner ve ark., 2011).

Selenyumun diyabet ve diyabet komplikasyonları üzerindeki olumlu etkilerinin yanı sıra tıpkı yetersiz alımda olduğu gibi yüksek düzey kullanımı ve artmış plazma Se düzeyleri de bozulmuş karbonhidrat metabolizması ve diyabet riski ile ilişkilidir (Ogawa-Wong ve ark., 2016). Bu durum non-optimal serum Se seviyeleri ile diyabet oluşum riski arasında U şeklinde doğrusal olmayan bir ilişkiye işaret etmektedir (Wang ve ark., 2016).

Yüksek miktarlarda Se alımının ve artmış plazma Se düzeylerinin diyabetojenik etkisi hem insan hem de hayvan çalışmaları ile ortaya konmuştur. Günde 90 μg 'dan daha yüksek Se

alımının cilt ve prostat kanserine ek daha yüksek diyabet insidansı ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (Vinceti ve ark., 2017). 6 290 kişinin dahil edildiği bir çalışmada yüksek serum Se konsantrasyonu ile, trigliserit-glikoz indeksi ve trigliserit-glikoz-vücut kitle indeksi arasında pozitif bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (Li ve ark., 2024). Bu da yüksek Se düzeylerinin insülin direnci ve artmış KVH riski ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Selenyumdan zengin bir diyetle (0,4 mg/kg) beslenen farelerde insülin direncinin arttığı (Labunsky ve ark., 2011), IP olarak akut dozlarda Na_2SeO_3 uygulanan sıçanlarda ise hipergliseminin şiddetlendiği ortaya konmuştur (Rasekh ve ark., 1991). Cai ve ark. (2024) 12 hafta boyunca Se enjeksiyonu uyguladıkları diyabetik farelerde 0,1 ve 0,3 mg/kg doz verilen grupların 3.hafta sonundaki açlık plazma glukozunun 2,7 mg/kg verilen gruba göre daha düşük olduğunu belirtmiş; non-diyabetik farelerde ise 0,9 mg/kg ve 2,7 mg/kg uygulanan grupların 12. hafta sonundaki açlık plazma glukozunun kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğunu bildirmiştir. Bu da selenyumun uzun süreli ve yüksek doz uygulamalarının normal deneklerde bile hiperglisemik duruma yol açabileceğini gösterir.

Çalışmamızda DM+Se grubunda 33. gün kaydedilen AKG düzeylerinin 18. gün kaydedilen değerlere kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olması, yüksek doz ve uzun süreli Se uygulamasının incelendiği çalışma sonuçları ile benzerdir. 30 günlük Se enjeksiyonu önce normoglisemik, sonrasında agresif bir hiperglisemik tabloya neden olmuştur. Bu durumun, selenyumun nispeten yüksek sayılabilecek 1 mg/kg'lık uygulama dozu sebebiyle glisemik disregülasyona yol açmış olabileceğinden veya 15 günden fazla süren enjeksiyon süresinden kaynaklandığını düşünmekteyiz. Ayrıca araştırmamızda ilk 15 günlük Se uygulaması ile anlamlı düzeyde azalmış olan açlık kan glukozunun deney sürecinin sonuna kadar anlamlı düzeyde tekrar artmış olmasını; bu süre içinde alınan total dozun hiperglisemi üzerindeki pozitif etkisinin negatif etkiye dönüştüğü bir eşik olarak değerlendirmekteyiz.

Yüksek plazma Se düzeylerinin diyabetojenik etki mekanizması henüz net değildir. Fazla Se alımına veya yüksek serum Se seviyelerine bağlı artan GPx1 enzim aktivite düzeyleri sağlıklı hücrelerde fizyolojik konsantrasyonlarda bulunan başta H_2O_2 olmak üzere çeşitli ROS türlerinin miktarını minimum seviyelere indirerek pankreatik β hücrelerinde görev aldıkları insülin sinyalleşmesi, üretimi ve sekresyonu gibi fizyolojik mekanizmalarda aksamalara yol açar (Benáková ve ark., 2021; Lennicke ve Cochemé, 2021). Dolayısıyla antioksidan kapasitenin aşırı yükselmesi sebebiyle reaktif oksijen türlerinin istenmeyen düzeylerde azalması, redoks dishomeostazına bağlı normal insülin üretiminde bozulmaya ve bu yolla hiperglisemiye neden olur (Mita ve ark., 2017). Mailloux ve ark. (2012) bununla uyumlu olarak

β hücrelerinin çok düşük H_2O_2 konsantrasyonlarına maruz bırakılmasının, hücre içi kalsiyum konsantrasyonlarını arttırdığını ve aşırı insülin sekresyonunu uyardığını göstermiştir. Diğer yandan Wang ve ark. (2008) selenyumun yapısına katıldığı ve üretimini sağladığı GPx1'in aşırı ekspresyonunun insülin sentez ve sekresyonunda bozulmalara yol açtığını rapor etmiştir. Benzer şekilde Huang ve ark. (2018) antioksidan alımı ile yükselen GPx1 enzim aktivitesinin pankreatik β hücre kütlelerinde artışa, insülinin hipersekresyonuna ve hiperinsülinemiye sebep olduğunu, Ali ve ark. (2018) ise aşırı GPx1 üretiminin intraselüler ROS düzeylerinde anormal bir azalışa neden olarak tip 2 diyabet fenotipi ile karakterize olan insülin direnci ve hiperglisemiyi indüklediğini belirtmiştir. McClung ve ark. (2004) GPx1'in aşırı eksprese edildiği 24 haftalık transgenik farelerde hiperglisemi, hiperinsülinemi ve hafif düzey insülin direnci geliştiğini; buna ek insülin sinyalleşmesinin normal bir şekilde gerçekleşebilmesi için intraselüler ortamda optimal veya minimal düzeyde H_2O_2 bulunması gerektiğini kaydetmiştir. Araştırmamızdaki ve literatürdeki çalışmaların AKG düzeyleri açısından ortaya koyduğu benzer sonuçlar, yüksek Se alımları veya uzun süreli kullanımı ile artan diyabet riski arasındaki ilişkinin, selenyumun yapısına dahil olduğu GPx1 enziminin etkinliğindeki patolojik artış sebebiyle ortaya çıkan bozulmuş sinyal yollarından kaynaklanabileceğini düşündürmektedir (Goldstein ve ark., 2005; Rayman ve Stranges, 2013).

Diyabette hiperglisemi kaynaklı çeşitli büyüme faktörlerinde meydana gelen artış ve oksidatif stres kollajen transkripsiyonunda yükselmeye neden olur ve bu da kardiyak interstisyel ve perivasküler fibrozis gelişimine yol açar (Aronson, 2003; Li ve ark., 2012). Miyokardiyal fibrozis sol ventrikül duvarının kompliyansında azalmaya ve diyastolik disfonksiyon gelişimine aracılık eder (Russo ve Frangogiannis, 2016). Mevcut çalışmada, DM grubunda meydana gelen artmış sitoplazmik vakuolizasyon, miyofibriler kayıp, bazı hücrelerde görülen sitoplazmik eozinofili, kardiyomiyosit dejenerasyonu ve hem interstisyel hem de perivasküler bölgelerdeki artmış ekstraselüler matriks gibi histopatolojik kardiyak doku hasarının Se uygulanan diyabetik sıçanlarda hafiflemiş olması selenyumun antioksidatif etkinliği ile fibrotik yolları baskılayabildiğini ortaya koyar. Bununla uyumlu olarak Zhongwei ve ark. (2013) STZ diyabetik ratlarda hücrel ROS seviyelerindeki yükselme ile kollajen tip 1 ve fibronektin gen ekspresyon düzeylerinin anlamlı düzeyde arttığını, GPx enzim aktivitesinin ise azaldığını ve miyokardiyal fibrozis gelişiminin saptandığını belirtmiş; bu hayvanlardaki Se uygulamasının ise GPx enzimi vasıtasıyla kollajen sentezinde ve fibroblast proliferasyonunda yükselmeye sebep olan sinyal yolları üzerinde modülasyon sağladığını ve bu şekilde miyokardiyal fibrozisi hafiflettiğini göstermişlerdir.

Diyabet poliol yoluna glukoz akışında artış, PKC aktivitesinde yükselme ve AGE oluşumu ile hücre içi serbest radikal üretiminin artmasına, hücrel antioksidanların azalmasına yol açar (Calderon ve ark., 2017). Tip 2 DM hastalarının plazmalarında ve alyuvarlarında kontrollere göre daha düşük GSH konsantrasyonu olduğu, bu durumun diyabet kaynaklı bozulmuş glutatyon metabolizmasına bağlı azalmış GSH sentezinden ve artmış serbest radikal üretiminin baskılanabilmesi için GSH'ın geri dönüşümsüz kullanımındaki yükselmeden kaynaklanabileceği belirtilmiştir (Lutchmansingh ve ark., 2018). Yine tip 2 diyabetli bireylerde artmış poliol yolu sebebiyle ROS üretiminin ve proinflamatuvar sitokin seviyelerinin yükseldiği; alyuvarlarındaki, plazmalarındaki ve monositlerindeki GSH düzeylerinin ise azaldığı kaydedilmiştir (Lagman ve ark., 2015). Tip 2 diyabetik ve non-diyabetik toplam 182 kişinin antioksidatif enzim düzeylerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada diyabetik bireylerin hem SOD hem de GPx enzim seviyelerinin non-diyabetiklere göre anlamlı derecede daha düşük olduğu, bu durumun diyabetin antioksidan savunma sisteminde meydana getirdiği hasardan kaynaklandığı ortaya konmuştur (Briggs ve ark., 2016). Başka bir araştırmada ise hem GPx hem de SOD enzim aktivitelerinin 10 yıldan uzun diyabet öyküsü olan hastalarda non-diyabetiklere göre anlamlı derecede daha düşük olduğu gösterilmiştir (Dworzański ve ark., 2020).

Diyabette artan ROS üretimi ile lipit peroksidasyon belirteci olan ve hücrel hasarlanmanın kaynağını oluşturan MDA düzeyleri arasındaki ilişki de yapılan çalışmalar ile incelenmiştir (Vodošek Hojs ve ark., 2020). Althunibat ve ark. (2019) STZ diyabetik ratların kardiyak MDA seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu ortaya koymuş ve bunun hiperglisemi sebebiyle artan ROS üretimi ile ilişkili olduğunu belirtmiştir. Kanter ve ark. (2017) STZ ile diyabet oluşturulan ratlarda artan oksidatif stresin kardiyak doku MDA düzeylerini arttırdığını, süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ve katalaz enzim aktivitelerini azalttığını ve miyofibriler düzensizliğe neden olarak miyokardiyal bütünlüğün bozulmasına yol açtığını kaydetmiştir.

Araştırmamızda DM grubunun GPx enzim aktivite düzeylerinin Kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha düşük, MDA düzeylerinin ise anlamlı derecede daha yüksek kaydedilmesi literatür verileriyle uyumlu olarak hiperglisemi kaynaklı artan serbest radikal birikimini ve buna bağlı hücrel oksidatif hasarlanmayı temsil etmektedir.

Se antioksidatif enzimlerin moleküler yapısına katılarak diyabet kaynaklı ROS birikiminin ve oksidatif stresin önlenmesinde rol oynar (Hariharan ve Dharmaraj, 2020).

Selenyumun bu antioksidatif etkinliği, hem diyabet kaynaklı ortaya çıkan azalmış GPx enzim aktivite düzeylerini hem de diyabetin kardiyak dokuda yol açtığı oksidatif dengesizliği ortaya koyan çalışmalarda incelenmiştir. Cai ve ark. (2024) 12 hafta boyunca farklı dozlarda (0,1; 0,3; 0,9 ve 2,7 mg/kg) Na₂SeO₃ takviyesi uyguladıkları diyabetik farelerde GPx enzim aktivitelerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek olduğunu, ayrıca düşük dozdaki (0,1 mg/kg) takviyenin azalmış MDA seviyeleri ve inhibe olmuş oksidatif stres düzeyleri ile korelasyon gösterdiğini bildirmiştir. Vural ve ark. (2017), 7 ve 21 gün boyunca 0,4 mg/kg dozunda Na₂SeO₃ enjeksiyonu uyguladıkları diyabetik ratların, Na₂SeO₃ uygulanmayan diyabetik ratlara göre daha düşük MDA düzeyine sahip olduğunu belirtmiştir. Bardak ve ark. (2023) Se uygulamasının hipergliseminin yol açtığı oksidatif stres, değişmiş mitokondriyal membran potansiyeli ve bozulmuş Ca⁺² salınımı ile ortaya çıkan hücresel hasarlanmaya karşı, Ca⁺² sinyal yollarında düzelme, GSH ve GPx düzeylerinde artış, lipid peroksidasyonunda ise azalma temelli koruma sağladığını kaydetmiştir. Dhanya ve ark. (2014) 30 günlük 1 μg/kg dozunda Na₂SeO₃ suplementasyonunun diyabetik kardiyak dokunun GPx enzim aktivitesinde artışa yol açtığını, ROS üretimini azalttığını ve kardiyak hipertrofiye neden olan mekanizmaları baskılayabileceğini ortaya koymuştur. Diğer yandan diyabetik durumda meydana gelen kardiyak hipertrofinin, diyabet kaynaklı gelişen azalmış Se düzeylerinin endoplazmik retikulum stresine ve kalsiyum dishomeostazına sebep olmasından kaynaklı olabileceği bildirilmiştir (Wang ve ark., 2013). Dhanya ve ark. (2014)'ın çalışmasındaki Na₂SeO₃ suplementasyonunun kardiyak hipertrofide baskılanmaya neden olması, muhtemelen diyabet kaynaklı azalmış olan Se düzeylerinin takviye ile yükselmesinden ve bu yolla endoplazmik retikulum stresi ile kalsiyum dishomeostazını tersine evirebilmesinden kaynaklanabileceğini göstermektedir.

Se takviyesinin diyabetik kalbe etkisinin incelendiği başka bir çalışmada neonatal sıçan kardiyomiyositlerinde yüksek glukoz maruziyetinin yol açtığı artmış hücresel ROS birikiminin, azalmış GPx enzim aktivite düzeylerinin ve yükselmiş miyosit apoptoz oranlarının 20 μmol/L'lik Na₂SeO₃ maruziyeti ile tersine çevrildiği kaydedilmiştir (Liu ve ark., 2013). Zhu ve ark. (2022) kardiyomiyositlerde AGE'lerin yol açtığı bozulmuş kardiyak metabolik fonksiyonlarda selenyumun etkinliğini incelemeyi amaçladıkları bir araştırmada selenyum takviyesinin kardiyak dokuda ROS düzeylerini düşürdüğünü, total antioksidan kapasiteyi, GPx1 ekspresyonunu ve GPx enzim aktivite düzeylerini yükselttiğini, bu şekilde oksidatif stresi azaltarak kardiyak dokuda iyileşme sağlayabildiğini bildirmiştir. STZ diyabetik sıçanlarda 7 günlük yüksek doz Se nanopartikül infüzyonunun hiperglisemiye azalttığı, hem pankreas hem

de plazmadaki insülin seviyeleri ile GSH ve GPx enzim aktivitelerini yükselttiği, ayrıca oksidatif stres kaynaklı hasarlı pankreas dokusunu onardığı gösterilmiştir (El-Borady ve ark., 2020). Ayrıca bu araştırmada selenyumun yüksek dozda uygulanmasına rağmen diğer çalışma sonuçlarının (Rasekh ve ark., 1991; Baş ve Kalender, 2016) aksine antihiperglisemik etki göstermesi Se nanopartiküllerinin inorganik Se formlarına göre çok daha az toksik olmasından kaynaklı olabilir.

Mevcut çalışmada DM+Se grubunun serum GPx enzim aktivite düzeylerinin DM grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek olması, ayrıca DM+Se grubunun MDA seviyelerinin DM grubuna göre anlamlı derecede daha düşük bulunması literatürdeki çalışma sonuçları ile uyumludur. Araştırma sonuçlarımız selenyumun, GPx enzim aktivite düzeylerinde artışa yol açarak hücrel ROS üretimini baskıladığını ve MDA ile temsil edilen membranlardaki artmış lipit peroksidasyonunu muhtemelen GPx4 enzim etkinliğini artırma temelli önlediğini ortaya koymaktadır. Artmış lipit peroksidasyonu ROS kaynaklı hücrel hasarlanmanın temelini oluşturduğundan GPx enzim aktivite düzeyindeki Se kaynaklı yükselme bu hücrel hasarlanmanın tersine döndürülebilmesinde etkili bir mekanizma olarak görünmektedir.

Diyabetik kalpte ROS artışı ile oluşan oksidatif stres, sinyal yollarının bozulmasına ve hücrel bileşenlerin oksidatif modifikasyonuna neden olur; bu da kardiyomiyositlerde bozulmuş metabolik olaylara yol açar, miyokardiyal dokuda yapısal ve fonksiyonel değişikliklere neden olarak kalpte olumsuz değişimleri indükler, sonuç olarak bozulmuş elektriksel aktivite ve kontraktil disfonksiyon gelişimine aracılık eder (Dal Canto ve ark., 2019; Kaludercic ve Di Lisa, 2020; De Geest ve Mishra, 2021).

Çalışmamızda DM grubundaki hayvanların atriyum dakoularındaki zamana bağlı değişen ortalama gerim değerleri incelendiğinde, Adre -15dk ile Adre +15dk zaman aralıklarındaki değerler arasında istatistiksel bir fark olmaması, diyabetin muhtemelen azalmış antioksidan kapasite ve artmış oksidatif stres kaynaklı neden olduğu bozulmuş kontraktil mekanizmalar vasıtasıyla atriyal dokuda adrenaline yanıt olarak görülmesi beklenen artmış inotropik yanıtın inhibisyonuna yol açmış olmasından kaynaklanmaktadır.

Normal kalp fonksiyonlarının korunması ve kontraktil yeteneğin sürdürülmesi açısından önemli bir eser element olan selenyumun kalpte meydana gelen bozulmuş mekanik ve elektriksel aktiviteler üzerindeki tedavi edici etkileri yapılan çalışmalar ile ortaya konmuştur

(Lymbury ve ark., 2010; Zhang ve ark., 2023). Zhu ve ark. (2022) kardiyomiyositlerde AGE maruziyeti sonrası 21 günlük 0,05 mg/kg'lık Na₂SeO₃ enjeksiyonunun diyastolik disfonksiyonu düzeltebildiğini göstermiştir. Okatan ve ark., (2013) Se takviyesinin diyabet kaynaklı oluşan kardiyak disfonksiyonda kontraktıl proteinler üzerinde koruyucu etkiye neden olabileceğini ve kasılma fonksiyonunu geliştirebileceğini belirtmiştir. Ayaz ve ark. (2013) ise 4 haftalık Na₂SeO₃ uygulamasının diyabetik rat kalbinde uzamış AP süresini ve repolarizasyondan sorumlu potasyum iyon akışındaki azalmayı normale döndürdüğünü bildirmiştir. Tüm bunlar kalp dokuda diyabetle bozulmuş elektriksel ve kontraktıl fonksiyonun Se uygulamasıyla tersine çevrilebileceğini ortaya koyar.

Selenyumun hücresele Ca⁺² homeostazına müdahale edebildiği gösterilmiştir (Fodor ve ark., 2020; Gong ve ark., 2020). Okatan ve ark., (2013) diyabetik kalplerde 4 haftalık sodyum selenat uygulamasının tiyoredoksin redüktaz aktivitesini yükselterek hücresele Ca⁺² iyon akışını ve iyon akış hızını arttırdığını, ryanodin tip 2 reseptörünün diyabet kaynaklı gelişen hiperfosforilasyonunu normal düzeylere indirdiğini ve hücresele Ca⁺² homeostazının sağlanmasından sorumlu olan proteinler üzerinde düzenleyici rol oynadığını belirtmiştir. Buna göre selenyumun kontraktılite üzerindeki etkileri muhtemelen hücre içi kalsiyumunu etkilemesinden kaynaklanabilir. Zhou ve ark. (2018) yetersiz Se içeriği ile beslenen farelerin uterus dokularındaki kalsiyum ve Ca⁺²-kalmodulin düzeylerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu, 90 günlük Se takviye diyetiyle beslenenlerde ise kalsiyumun kontrole göre daha yüksek kaydedildiğini göstermiştir. Ayrıca aynı çalışmada yetersiz Se içeriği ile beslenen farelerin uteruslarındaki selenoprotein N düzeylerinin kontrole kıyasla daha düşük olduğu, takviye diyetiyle beslenenlerde ise bu protein düzeyinin ve mRNA gen ekspresyonunun daha yüksek saptandığı, selenoprotein N artışının ise kontraktıliteyi sağlayan miyozin hafif zincir kinaz aktivitesini ve ekspresyonunu yükselttiği belirtilmiştir. Bodnár ve ark. (2016) farelerde diyet Se takviyesinin fleksör digitorum brevis kas liflerinde sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum salınımını arttırdığını, ekstensör digitorum longus liflerinde ise selenoprotein N ekspresyonunu yükselterek iskelet kasının kontraktıl performansını doğrudan etkileyebildiğini ortaya koymuştur. Başka bir çalışmada Wang ve ark. (2019) Se takviyesi ile rat uterus dokusunda selenoprotein N'ye ek selenoprotein T ve selenoprotein W ekspresyonunda artış olduğunu, hücresele Ca⁺² konsantrasyonunun ve miyozin hafif zincir kinaz düzeylerinin yükseldiğini; Se eksikliği olan rat uterus dokusunda ise bu selenoproteinlerin ve hücresele Ca⁺² seviyelerinin azaldığı, miyozin hafif zincir kinaz aktivitesinin baskılandığı gösterilmiştir. Bu çalışma sonuçları kaslarda hücresele Ca⁺² düzeylerinin, hücre içi hareketinin, kontraktılitede

görevli başlıca proteinler olan Ca^{+2} -kalmomodulin ve miyozin hafif zincir kinaz seviyelerinin selenyumun yapısına katıldığı başta selenoprotein N olmak üzere çeşitli selenoproteinler aracılığıyla düzenlenebildiğini ve selenyumun kasılma mekanizmalarını nasıl etkileyebildiğini açıklar.

Mevcut çalışmada adrenaline indüklenen kasılmaların ortalama gerim değerleri (Adre +15dk) gruplar arasında karşılaştırıldığında DM+Se grubunun DM grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek bir gerim gücüne sahip olması Se uygulamasının diyabetik kalpteki inotropik mekanizmaları desteklediğini ve kasılma gücünü olumlu yönde geliştirdiğini düşündürmektedir. Ancak Se grubu ile Kontrol grubu arasında istatistiksel bir fark olmaması selenyumun sağlıklı kalplerdeki kasılma gücüne herhangi bir etkisinin olmadığını göstermektedir. Diğer yandan DM+Se grubunun adrenalin uygulaması sonrası oluşturduğu kasılma gücünün DM grubunun aksine adrenalin öncesine kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek kaydedilmesi, selenyumun diyabetle ortaya çıkan inotropik yanıtta inhibisyonu tersine çevirdiğini ve dokunun sağlıklı kasılma gücünün geri kazandırılması konusunda etkili bir rol oynadığını ortaya koymaktadır. DM+Se grubu ile hem Kontrol hem de Se grupları arasında adrenalin sonrası oluşturulan inotropik yanıtlar bakımından anlamlı bir farklılık olmaması da bunu destekler niteliktedir. Ayrıca kronik hipergliseminin bozulmuş kardiyak kontraktıl fonksiyonlar ile ilişkisini ortaya koyan literatür verileri göz önünde bulundurulduğunda; DM+Se grubunda Se enjeksiyonunun 15. günü kaydedilen azalmış kan glukozu 30. gün tekrar hiperglisemik seviyeye yükselmesine rağmen bu gruptaki hayvanların atriyal dokularındaki kasılma gücünün DM grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulunması diyabetik durumun kardiyak inotropide sebep olduğu bozulmanın en az 15 gün veya daha fazla süren bir hiperglisemik tablo ile ilişkili olduğunu düşündürebilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

6.1. Sonuç

Diyabet tüm dünyada küresel bir salgın haline gelmiş en yaygın metabolik hastalıklardandır. Sebep olduğu mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar ile kalpte yol açtığı patolojilerin daha iyi anlaşılabilmesi adına diyabetik hayvan modelleri oluşturulmaktadır. Bu çalışmada STZ ile oluşturulan diyabet modelinin ratlarda artmış serbest radikal üretimine, yükselmiş oksidatif stres düzeylerine ve hücre membranlarında lipit peroksidasyonuna sebep olarak kardiyak doku fonksiyonlarını fizyolojik olmayan bir şekilde değiştirdiği gösterilmiştir. Ayrıca kardiyovasküler hastalıklar için en önemli risk faktörü olan bozulmuş kan lipit düzeyleri ile ilişkili olduğu belirlenmiştir.

Tüm bunların tersine Se enjeksiyonu GPx enzim aktivite seviyelerinde artışa, MDA düzeylerinde ise azalmaya yol açarak muhtemelen oksidatif stresi ve hücre hasarlanmayı azaltma temelli kardiyak dokunun diyabetle bozulmuş mekanik ve metabolik olayları ile histomorfolojik özelliklerinde iyileşmeye neden olmuştur. İzole organ banyosu analizleri ve histolojik değerlendirme sonuçlarımıza göre selenyumun antioksidatif etkinliği vasıtasıyla kardiyak fonksiyonları desteklediği açıktır ve bu sonuçlar hipotezimizi kısmen destekler niteliktedir. Ancak diyabetik durumun neden olmasını beklediğimiz dislipidemik tablonun gelişmemesi Se uygulamasının diyabetle bozulmuş kan lipit profili üzerinde ne yönde bir etki gösterdiğinin belirlenebilmesi adına yetersiz kalmıştır. Diğer yandan kısa süreli Se uygulamasının AKG düzeyleri üzerinde normoglisemik bir etkiye yol açarak hiperglisemi temelli diyabetik komplikasyonları baskılayabileceği, daha uzun süren uygulamalarda ise hiperglisemiyi şiddetlendirerek diyabetojenik tabloyu agresifleştirebileceği gösterilmiştir. Bu durum diyabette selenyumun yüksek olmayan dozlarda kısa süreli kullanımı vasıtasıyla hiperglisemik durumun kalpte sebep olabileceği daha ileri patolojilerin önlenebileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak; selenyum, diyabetin kalpte sebep olduğu komplikasyonları muhtemelen antioksidan etkinliği ile tersine çevirebilir ve kardiyak doku fonksiyonlarının korunmasında etkili rol oynayabilir.

6.2. Öneriler

Diyabetle değişen biyokimyasal parametreler üzerinde selenyum uygulamasının olası etkileri daha fazla çalışma ile incelenmelidir. Ayrıca yüksek doz selenyum alımına veya uzun

sürelî takviye kullanımına bağlı gelişen artmış serum selenyum değerlerinin hem toksik hem de diyabetojenik etkisi göz önüne alındığında selenyumun mevcut sonuçlarımızdaki etkilerinin teyit edilebilmesi adına doz ve süre bağımlı araştırmalar başta olmak üzere çok daha fazla deneysel çalışmaya ihtiyaç olduğu düşüncesindeyiz.



7. KAYNAKLAR

- Abdel Mageed, S. S., Doghish, A. S., Ismail, A., El-Husseiny, A. A., Fawzi, S. F., et al (2023). The role of miRNAs in insulin resistance and diabetic macrovascular complications - A review. *International Journal of Biological Macromolecules*, 230, 123189. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.123189>
- Abdulmalek, S. A., & Balbaa, M. (2019). Synergistic effect of nano-selenium and metformin on type 2 diabetic rat model: Diabetic complications alleviation through insulin sensitivity, oxidative mediators and inflammatory markers. *PLoS one*, 14(8), e0220779. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220779>
- Ağar, E. (Ed.) (2021). *İnsan Fizyolojisi*. İstanbul Tıp Kitapevleri.
- Akay, H., & Özbek, H. (2007). Deneysel diyabet oluşturulması ve kan şekeri seviyesinin ölçülmesi. *Genel Tıp Dergisi*, 17(4), 231-236.
- Ali, M. A., Eid, R. M. H. M., & Hanafi, M. Y. (2018). Vitamin C and E chronic supplementation differentially affect hepatic insulin signaling in rats. *Life Sciences*, 194, 196–204. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2017.12.039>
- Althunibat, O. Y., Al Hroob, A. M., Abukhalil, M. H., Germoush, M. O., Bin-Jumah, M., et al (2019). Fisetin ameliorates oxidative stress, inflammation and apoptosis in diabetic cardiomyopathy. *Life Sciences*, 221, 83–92. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.02.017>
- Al-Quraishy, S., Dkhal, M. A., & Abdel Moneim, A. E. (2015). Anti-hyperglycemic activity of selenium nanoparticles in streptozotocin-induced diabetic rats. *International Journal of Nanomedicine*, 10, 6741–6756. <https://doi.org/10.2147/IJN.S91377>
- American Diabetes Association. Management of dyslipidemia in children and adolescents with diabetes. *Diabetes Care*. 2003 Jul;26(7):2194-7. doi: 10.2337/diacare.26.7.2194. PMID: 12832334.
- Amirani, E., Asemi, Z., & Taghizadeh, M. (2022). The effects of selenium plus probiotics supplementation on glycemic status and serum lipoproteins in patients with gestational diabetes mellitus: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical Nutrition ESPEN*, 48, 56–62. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2022.02.010>
- Aneja, A., Tang, W. H., Bansilal, S., Garcia, M. J., & Farkouh, M. E. (2008). Diabetic cardiomyopathy: insights into pathogenesis, diagnostic challenges, and therapeutic options. *The American Journal of Medicine*, 121(9), 748–757. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2008.03.046>
- Aronson D. (2003). Cross-linking of glycated collagen in the pathogenesis of arterial and myocardial stiffening of aging and diabetes. *Journal of Hypertension*, 21(1), 3–12. <https://doi.org/10.1097/00004872-200301000-00002>
- Asmat, U., Abad, K., & Ismail, K. (2016). Diabetes mellitus and oxidative stress-A concise review. *Saudi Pharmaceutical Journal : SPJ : the official publication of the Saudi Pharmaceutical Society*, 24(5), 547–553. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2015.03.013>
- Ayala, A., Muñoz, M. F., & Argüelles, S. (2014). Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2014, 360438. <https://doi.org/10.1155/2014/360438>
- Bardak, H., Uğuz, A. C., Bardak, Y., Rocha-Pimienta, J., Delgado-Adámez, J., et al (2023). Selenium protects ARPE-19 and ACBRI 181 cells against high glucose-induced oxidative stress. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 28(16), 5961. <https://doi.org/10.3390/molecules28165961>
- Barragán, R., Sánchez-González, C., Aranda, P., Sorlí, J. V., Asensio, E. M., et al (2022). Single and combined associations of plasma and urine essential trace elements (zn, cu, se, and mn) with cardiovascular risk factors in a mediterranean population. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 11(10), 1991. <https://doi.org/10.3390/antiox11101991>
- Baş, H., & Kalender, Y. (2016). Nephrotoxic effects of lead nitrate exposure in diabetic and nondiabetic rats: Involvement of oxidative stress and the protective role of sodium selenite. *Environmental Toxicology*, 31(10), 1229–1240. <https://doi.org/10.1002/tox.22130>
- Bell, R. C., Khurana, M., Ryan, E. A., & Finegood, D. T. (1994). Gender differences in the metabolic response to graded numbers of transplanted islets of Langerhans. *Endocrinology*, 135(6), 2681–2687. <https://doi.org/10.1210/endo.135.6.7988458>

- Benáková, Š., Holendová, B., & Plecítá-Hlavatá, L. (2021). Redox Homeostasis in Pancreatic β -Cells: From Development to Failure. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, *10*(4), 526. <https://doi.org/10.3390/antiox10040526>
- Berger, C., & Zdzienbło, D. (2020). Glucose transporters in pancreatic islets. *Pflugers Archiv : European Journal of Physiology*, *472*(9), 1249–1272. <https://doi.org/10.1007/s00424-020-02383-4>
- Bers D. M. (2002). Cardiac excitation-contraction coupling. *Nature*, *415*(6868), 198–205. <https://doi.org/10.1038/415198a>
- Bersuker, K., Hendricks, J. M., Li, Z., Magtanong, L., Ford, B., et al (2019). The CoQ oxidoreductase FSP1 acts parallel to GSH-PX4 to inhibit ferroptosis. *Nature*, *575*(7784), 688–692. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1705-2>
- Bhattacharya, P. T., Misra, S. R., & Hussain, M. (2016). Nutritional Aspects of Essential Trace Elements in Oral Health and Disease: An Extensive Review. *Scientifica*, *2016*, 5464373. <https://doi.org/10.1155/2016/5464373>
- Bhatti, J. S., Sehrawat, A., Mishra, J., Sidhu, I. S., Navik, U., et al (2022). Oxidative stress in the pathophysiology of type 2 diabetes and related complications: Current therapeutics strategies and future perspectives. *Free Radical Biology & Medicine*, *184*, 114–134. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2022.03.019>
- Bodnár, D., Ruzsnavszky, O., Oláh, T., Dienes, B., Balatoni, I., et al (2016). Dietary selenium augments sarcoplasmic calcium release and mechanical performance in mice. *Nutrition & Metabolism*, *13*, 76. <https://doi.org/10.1186/s12986-016-0134-6>
- Brigelius-Flohé, R., & Maiorino, M. (2013). Glutathione peroxidases. *Biochim Biophys Acta*, *1830*(5): 3289-3303
- Briggs, O. N., Brown, H., Elechi-amadi, K., Ezeiruaku, F., & Nduka, N. (2016). Superoxide dismutase and glutathione peroxidase levels in patients with long standing type 2 diabetes in Port Harcourt, Rivers State, Nigeria. *International Journal of Science and Research*, *5*(3), 1282-1288.
- Britannica, T. (2023, October 27). Cardiac muscle. *Encyclopedia Britannica*. <https://www.britannica.com/science/cardiac-muscle>
- Brodin, O., Hackler, J., Misra, S., Wendt, S., Sun, Q., et al (2020). Selenoprotein P as biomarker of selenium status in clinical trials with therapeutic dosages of selenite. *Nutrients*, *12*(4), 1067. <https://doi.org/10.3390/nu12041067>
- Brownlee, M. (2005). The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes*, *54*(6), 1615–1625. <https://doi.org/10.2337/diabetes.54.6.1615>
- Cai, X., Hu, Z., Zhang, M., Dang, Q., Yang, Q., et al (2024). Dosage-effect of selenium supplementation on blood glucose and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus and normal mice. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology : Organ of the Society for Minerals and Trace Elements (GMS)*, *83*, 127410. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2024.127410>
- Calderon, G. D., Juarez, O. H., Hernandez, G. E., Punzo, S. M., et al (2017). Oxidative stress and diabetic retinopathy: development and treatment. *Eye (London, England)*, *31*(8), 1122–1130. <https://doi.org/10.1038/eye.2017.64>
- Chang, C., Worley, B. L., Phaëton, R., & Hempel, N. (2020). Extracellular glutathione peroxidase GSH-Px3 and its role in cancer. *Cancers*, *12*(8), 2197. <https://doi.org/10.3390/cancers12082197>
- Chen, C., Jin, Y., Unverzagt, F. W., Cheng, Y., Hake, A. M., et al (2015a). The association between selenium and lipid levels: a longitudinal study in rural elderly Chinese. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, *60*(1), 147–152. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2014.09.005>
- Chen, H., Qiu, Q., Zou, C., Dou, L., & Liang, J. (2015b). Regulation of hepatic carbohydrate metabolism by Selenium during diabetes. *Chemico-Biological Interactions*, *232*, 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2015.02.017>
- Cortright, R. N., Collins, H. L., Chandler, M. P., Lemon, P. W., & DiCarlo, S. E. (1996). Diabetes reduces growth and body composition more in male than in female rats. *Physiology & Behavior*, *60*(5), 1233–1238. [https://doi.org/10.1016/s0031-9384\(96\)00222-3](https://doi.org/10.1016/s0031-9384(96)00222-3)
- Daenen, K., Andries, A., Mekahli, D., Van Schepdael, A., Jouret, F., et al (2019). Oxidative stress in chronic kidney disease. *Pediatric Nephrology (Berlin, Germany)*, *34*(6), 975–991. <https://doi.org/10.1007/s00467-018-4005-4>

- Dal Canto, E., Ceriello, A., Rydén, L., Ferrini, M., Hansen, T. B., et al (2019). Diabetes as a cardiovascular risk factor: An overview of global trends of macro and micro vascular complications. *European Journal of Preventive Cardiology*, 26(2_suppl), 25–32. <https://doi.org/10.1177/2047487319878371>
- De Geest, B., & Mishra, M. (2021). Role of oxidative stress in heart failure: insights from gene transfer studies. *Biomedicines*, 9(11), 1645. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9111645>
- De Geest, B., & Mishra, M. (2022). Role of oxidative stress in diabetic cardiomyopathy. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 11(4), 784. <https://doi.org/10.3390/antiox11040784>
- de la Garza-Rodea, A. S., Knaän-Shanzer, S., den Hartigh, J. D., Verhaegen, A. P., & van Bekkum, D. W. (2010). Anomer-equilibrated streptozotocin solution for the induction of experimental diabetes in mice (*Mus musculus*). *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science : JAALAS*, 49(1), 40–44.
- Dhalla, N. S., Elimban, V., & Rupp, H. (1992). Paradoxical role of lipid metabolism in heart function and dysfunction. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 116(1-2), 3–9. https://doi.org/10.1007/978-1-4615-3514-0_1
- Dhanya, B. L., Swathy, R. P., & Indira, M. (2014). Selenium downregulates oxidative stress-induced activation of leukotriene pathway in experimental rats with diabetic cardiac hypertrophy. *Biological Trace Element Research*, 161(1), 107–115. <https://doi.org/10.1007/s12011-014-0076-7>
- Dhingra, S., & Bansal, M. P. (2006a). Attenuation of LDL receptor gene expression by selenium deficiency during hypercholesterolemia. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 282(1-2), 75–82. <https://doi.org/10.1007/s11010-006-1266-1>
- Dhingra, S., & Bansal, M. P. (2006b). Hypercholesterolemia and LDL receptor mRNA expression: modulation by selenium supplementation. *Biometals : an International Journal on the Role of Metal Ions in Biology, Biochemistry, and Medicine*, 19(5), 493–501. <https://doi.org/10.1007/s10534-005-5393-z>
- Dhingra, S., & Bansal, M. P. (2006c). Modulation of hypercholesterolemia-induced alterations in apolipoprotein B and HMG-CoA reductase expression by selenium supplementation. *Chemico-biological interactions*, 161(1), 49–56. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2006.02.008>
- Dillmann W. H. (2019). Diabetic Cardiomyopathy. *Circulation Research*, 124(8), 1160–1162. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.314665>
- Dizdaroglu, M., Jaruga, P., Birincioglu, M., & Rodriguez, H. (2002). Free radical-induced damage to DNA: mechanisms and measurement. *Free Radical Biology & Medicine*, 32(11), 1102–1115. [https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(02\)00826-2](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(02)00826-2)
- Dumont, E., Vanhaecke, F., & Cornelis, R. (2006). Selenium speciation from food source to metabolites: a critical review. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 385(7), 1304–1323. <https://doi.org/10.1007/s00216-006-0529-8>
- Dworzański, J., Strycharz-Dudziak, M., Kliszczewska, E., Kiełczykowska, M., Dworzańska, A., et al (2020). Glutathione peroxidase (GSH-Px) and superoxide dismutase (SOD) activity in patients with diabetes mellitus type 2 infected with Epstein-Barr virus. *PloS One*, 15(3), e0230374. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230374>
- Eileen Dolan, M. (1997). Inhibition of DNA repair as a means of increasing the antitumor activity of DNA reactive agents. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 26(2-3), 105–118. [https://doi.org/10.1016/s0169-409x\(97\)00028-8](https://doi.org/10.1016/s0169-409x(97)00028-8)
- El-Borady, O. M., Othman, M. S., Atallah, H. H., & Abdel Moneim, A. E. (2020). Hypoglycemic potential of selenium nanoparticles capped with polyvinyl-pyrrolidone in streptozotocin-induced experimental diabetes in rats. *Heliyon*, 6(5), e04045. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e04045>
- Eleazu, C. O., Eleazu, K. C., Chukwuma, S., & Essien, U. N. (2013). Review of the mechanism of cell death resulting from streptozotocin challenge in experimental animals, its practical use and potential risk to humans. *Journal of Diabetes and Metabolic Disorders*, 12(1), 60. <https://doi.org/10.1186/2251-6581-12-60>
- El Hayek, M. S., Ernande, L., Benitah, J. P., Gomez, A. M., & Pereira, L. (2021). The role of hyperglycaemia in the development of diabetic cardiomyopathy. *Archives of Cardiovascular Diseases*, 114(11), 748–760. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2021.08.004>
- Elsayed, N. A., Aleppo, G., Aroda, V. R., Bannuru, R. R., Brown, F. M., et al (2023). 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of care in diabetes-2023. *Diabetes Care*, 46(Suppl 1), S19-S40. <https://doi.org/10.2337/dc23-S002>

- Entezari, M., Hashemi, D., Taheriazam, A., Zabolian, A., Mohammadi, S., et al (2022). AMPK signaling in diabetes mellitus, insulin resistance and diabetic complications: A pre-clinical and clinical investigation. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, *146*, 112563. <https://doi.org/10.1016/J.BIOPHA.2021.112563>
- Ezaki O. (1990). The insulin-like effects of selenate in rat adipocytes. *The Journal of Biological Chemistry*, *265*(2), 1124–1128.
- Fallahi, S., Rajaei, M., Hesam, M. J., Koolivand, M., & Malekzadeh, K. (2021). The effect of *Phoenix dactylifera* pollen on the expression of *NRF2*, *SOD2*, *CAT*, and *GSH-PX4* genes, and sperm parameters of fertile and infertile men: A controlled clinical trial. *International Journal of Reproductive Biomedicine*, *19*(6), 545–558. <https://doi.org/10.18502/ijrm.v19i6.9376>
- Feldman, E. L., Callaghan, B. C., Pop-Busui, R., Zochodne, D. W., Wright, D. E., et al (2019). Diabetic neuropathy. *Nature reviews. Disease primers*, *5*(1), 41. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0092-1>
- Fernandes, A. A., Novelli, E. L., Okoshi, K., Okoshi, M. P., Di Muzio, B. P., et al (2010). Influence of rutin treatment on biochemical alterations in experimental diabetes. *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie*, *64*(3), 214–219. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2009.08.007>
- Fishman, S. L., Sonmez, H., Basman, C., Singh, V., & Poretsky, L. (2018). The role of advanced glycation end-products in the development of coronary artery disease in patients with and without diabetes mellitus: a review. *Molecular Medicine (Cambridge, Mass.)*, *24*(1), 59. <https://doi.org/10.1186/s10020-018-0060-3>
- Fodor, J., Al-Gaadi, D., Czirják, T., Oláh, T., Dienes, B., et al (2020). Improved Calcium Homeostasis and Force by Selenium Treatment and Training in Aged Mouse Skeletal Muscle. *Scientific Reports*, *10*(1), 1707. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58500-x>
- Forouhi, N. G., & Wareham, N. J. (2022). Epidemiology of diabetes. *Medicine*, *50*(10), 638-643. <https://doi.org/10.1016/J.MPMED.2022.07.005>
- Forouhi, N. G., & Wareham, N. J. (2014). Epidemiology of diabetes. *Medicine (Abingdon, England : UK ed.)*, *42*(12), 698–702. <https://doi.org/10.1016/j.mpmmed.2014.09.007>
- Gammelgaard, B., Jackson, M. I., & Gabel-Jensen, C. (2011). Surveying selenium speciation from soil to cell--forms and transformations. *Analytical and bioanalytical chemistry*, *399*(5), 1743–1763. <https://doi.org/10.1007/s00216-010-4212-8>
- Garvey, W. T., Hardin, D., Juhaszova, M., & Dominguez, J. H. (1993). Effects of diabetes on myocardial glucose transport system in rats: implications for diabetic cardiomyopathy. *The American Journal of Physiology*, *264*(3 Pt 2), H837–H844. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1993.264.3.H837>
- Ghasemi, A., & Jeddi, S. (2023). Streptozotocin as a tool for induction of rat models of diabetes: a practical guide. *EXCLI Journal*, *22*, 274–294. <https://doi.org/10.17179/excli2022-5720>
- Gheibi, S., Kashfi, K., & Ghasemi, A. (2017). A practical guide for induction of type-2 diabetes in rat: Incorporating a high-fat diet and streptozotocin. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, *95*, 605–613. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.08.098>
- Giacco, F., & Brownlee, M. (2010). Oxidative stress and diabetic complications. *Circulation Research*, *107*(9), 1058–1070. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.223545>
- Goldstein, B. J., Mahadev, K., & Wu, X. (2005). Redox paradox: insulin action is facilitated by insulin-stimulated reactive oxygen species with multiple potential signaling targets. *Diabetes*, *54*(2), 311–321. <https://doi.org/10.2337/diabetes.54.2.311>
- Golin, A., Tinkov, A. A., Aschner, M., Farina, M., & da Rocha, J. B. T. (2023). Relationship between selenium status, selenoproteins and COVID-19 and other inflammatory diseases: A critical review. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology : Organ of the Society for Minerals and Trace Elements (GMS)*, *75*, 127099. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2022.127099>
- Gong, Y., Yang, J., Cai, J., Liu, Q., & Zhang, Z. (2020). Selenoprotein GSH-Px3 knockdown induces myocardial damage through Ca²⁺ leaks in chickens. *Metallomics : Integrated Biometal Science*, *12*(11), 1713–1728. <https://doi.org/10.1039/d0mt00027b>
- González-Estecha, M., Palazón-Bru, I., Bodas-Pinedo, A., Trasobares, E., Palazón-Bru, A., et al (2017). Relationship between serum selenium, sociodemographic variables, other trace elements and lipid profile in an adult Spanish population. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology : Organ of the Society for Minerals and Trace Elements (GMS)*, *43*, 93–105. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2016.12.002>

- Goud, B.J., Dwarakanath, V., Chikka Swamy, B.K. (2015). Streptozotocin - a diabetogenic agent in animal models. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Research*, 3(1): 253-269.
- Granatiero, V., De Stefani, D., & Rizzuto, R. (2017). Mitochondrial Calcium Handling in Physiology and Disease. *Advances in experimental medicine and biology*, 982, 25–47. https://doi.org/10.1007/978-3-319-55330-6_2
- Guan, S. S., Sheu, M. L., Yang, R. S., Chan, D. C., Wu, C. T., et al (2016). The pathological role of advanced glycation end products-downregulated heat shock protein 60 in islet β -cell hypertrophy and dysfunction. *Oncotarget*, 7(17), 23072–23087. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.8604>
- Guo, L., Xiao, J., Liu, H., & Liu, H. (2020). Selenium nanoparticles alleviate hyperlipitemia and vascular injury in ApoE-deficient mice by regulating cholesterol metabolism and reducing oxidative stress. *Metalomics : Integrated Biometal Science*, 12(2), 204–217. <https://doi.org/10.1039/c9mt00215d>
- Guo, Y. H., & Yang, Y. Q. (2022). Atrial Fibrillation: Focus on Myocardial Connexins and Gap Junctions. *Biology*, 11(4), 489. <https://doi.org/10.3390/biology11040489>
- Guo, X. X., Wang, Y., Wang, K., Ji, B. P., & Zhou, F. (2018). Stability of a type 2 diabetes rat model induced by high-fat diet feeding with low-dose streptozotocin injection. *Journal of Zhejiang University. Science. B*, 19(7), 559–569. <https://doi.org/10.1631/jzus.B1700254>
- Gurbanov, R., Bilgin, M., & Severcan, F. (2016). Restoring effect of selenium on the molecular content, structure and fluidity of diabetic rat kidney brush border cell membrane. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1858(4), 845–854. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2016.02.001>
- Hall, J.E., (2021). *Guyton and Hall textbook of medical physiology* (14th ed.) Elsevier.
- Hamza, R. Z., & Diab, A. E. A. (2020). Testicular protective and antioxidant effects of selenium nanoparticles on Monosodium glutamate-induced testicular structure alterations in male mice. *Toxicology Reports*, 7, 254–260. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2020.01.012>
- Handy, D. E., Joseph, J., & Loscalzo, J. (2021). Selenium, a Micronutrient That Modulates Cardiovascular Health via Redox Enzymology. *Nutrients*, 13(9), 3238. <https://doi.org/10.3390/nu13093238>
- Hariharan, S., & Dharmaraj, S. (2020). Selenium and selenoproteins: it's role in regulation of inflammation. *Inflammopharmacology*, 28(3), 667–695. <https://doi.org/10.1007/s10787-020-00690-x>
- Henning R. J. (2018). Type-2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Future Cardiology*, 14(6), 491–509. <https://doi.org/10.2217/fca-2018-0045>
- Herr, R. R., Jahnke, J. K., & Argoudelis, A. D. (1967). The structure of streptozotocin. *Journal of the American Chemical Society*, 89(18), 4808–4809. <https://doi.org/10.1021/ja00994a053>
- Hij T, Bal C, Büyüksəkerci M, Ercan M, Hocaoğlu A, ve ark. Farklı selenyum seviyelerinin tiroid hormon sentezi üzerine etkisi. *Deneyisel Biyoloji Dergisi*. 2015; 72(4): 311–316.
- Holman, R. R., Paul, S. K., Bethel, M. A., Matthews, D. R., & Neil, H. A. (2008). 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine*, 359(15), 1577–1589. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0806470>
- Hu, W., Zhao, C., Hu, H., & Yin, S. (2021). Food sources of selenium and its relationship with chronic diseases. *Nutrients*, 13(5), 1739. <https://doi.org/10.3390/nu13051739>
- Huang, J. Q., Zhou, J. C., Wu, Y. Y., Ren, F. Z., & Lei, X. G. (2018). Role of glutathione peroxidase 1 in glucose and lipid metabolism-related diseases. *Free Radical Biology & Medicine*, 127, 108–115. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.05.077>
- Ighodaro, O. M., & Akinloye, O. A. (2018). First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GSH-PX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. *Alexandria Journal of Medicine*, 54(4), 287-293. <https://doi.org/10.1016/j.ajme.2017.09.001>
- Indyk, D., Bronowicka-Szydelko, A., Gamian, A., & Kuzan, A. (2021). Advanced glycation end products and their receptors in serum of patients with type 2 diabetes. *Scientific Reports*, 11(1), 13264. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-92630-0>
- International Diabetes Federation. (2021). *IDF Diabetes Atlas 10th Edition*. https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF_Atlas_10th_Edition_2021.pdf

- Inzucchi, S. E., Bergenstal, R. M., Buse, J. B., Diamant, M., Ferrannini, E., et al (2012). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes care*, 35(6), 1364–1379. <https://doi.org/10.2337/dc12-0413>
- Javrushyan, H., Nadiryan, E., Grigoryan, A., Avtandilyan, N., & Maloyan, A. (2022). Antihyperglycemic activity of L-norvaline and L-arginine in high-fat diet and streptozotocin-treated male rats. *Experimental and Molecular Pathology*, 126, 104763. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2022.104763>
- Jia, G., Hill, M. A., & Sowers, J. R. (2018). Diabetic Cardiomyopathy: An Update of Mechanisms Contributing to This Clinical Entity. *Circulation Research*, 122(4), 624–638. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.311586>
- Kaludercic, N., & Di Lisa, F. (2020). Mitochondrial ROS formation in the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 7, 12. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00012>
- Kamal, F. Z., Lefter, R., Jaber, H., Balmus, I. M., Ciobica, A., et al (2023). The role of potential oxidative biomarkers in the prognosis of acute ischemic stroke and the exploration of antioxidants as possible preventive and treatment options. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(7), 6389. <https://doi.org/10.3390/ijms24076389>
- Kanter, M., Aksu, F., Takir, M., Kostek, O., Kanter, B., et al (2017). Effects of low intensity exercise against apoptosis and oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rat heart. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes : Official Journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*, 125(9), 583–591. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1569332>
- Kazi Tani, L.S., Dennouni-Medjati, N., Toubhans, B., & Charlet, L. (2020). Selenium deficiency—from soil to thyroid cancer. *Appl Sci*, 10, 5368. <https://doi.org/10.3390/app10155368>
- Keskin, Ö., & Balcı, B. (2011). Diabetes mellitus ve kardiyovasküler komplikasyonlar. *Kafkas J Med Sci*, 1(2), 81-85. doi: 10.5505/kjms.2011.09797
- Khabbaz Koche Ghazi, M., Ghaffari, S., Naemi, M., Salehi, R., Taban Sadeghi, M., et al (2021). Effects of sodium selenite and selenium-enriched yeast on cardiometabolic indices of patients with atherosclerosis: A double-blind randomized clinical trial study. *Journal of Cardiovascular and Thoracic Research*, 13(4), 314–319. <https://doi.org/10.34172/jcvtr.2021.51>
- Kieliszek M. (2019). Selenium—fascinating microelement, properties and sources in food. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 24(7), 1298. <https://doi.org/10.3390/molecules24071298>
- Kieliszek, M., & Błażejczak, S. (2016). Current knowledge on the importance of selenium in food for living organisms: a review. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 21(5), 609. <https://doi.org/10.3390/molecules21050609>
- Kim, B., Kim, Y. Y., Nguyen, P. T., Nam, H., & Suh, J. G. (2020). Sex differences in glucose metabolism of streptozotocin-induced diabetes inbred mice (C57BL/6J). *The Korean Society for Applied Biological Chemistry*, 63(59). <https://doi.org/10.1186/s13765-020-00547-5>
- Kim, B., Park, E. S., Lee, J. S., & Suh, J. G. (2023). Outbred mice with streptozotocin-induced diabetes show sex differences in glucose metabolism. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(6), 5210. <https://doi.org/10.3390/ijms24065210>
- Kosmopoulos, M., Drekolias, D., Zavras, P. D., Piperi, C., & Papavassiliou, A. G. (2019). Impact of advanced glycation end products (AGEs) signaling in coronary artery disease. *Biochimica et Biophysica Acta. Molecular Basis of Disease*, 1865(3), 611–619. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2019.01.006>
- Krishna, B. D., Rao, S., & Satyanarayana, M. L. (2012). Serum insulin levels and lipid profiles of streptozotocin induced diabetic Wistar rats. *Journal of Indian Veterinary Association*, 10(2).
- Kuganesan, M., Samra, K., Evans, E., Singer, M., & Dyson, A. (2019). Selenium and hydrogen selenide: essential micronutrient and the fourth gas transmitter?. *Intensive Care Medicine Experimental*, 7(1), 71. <https://doi.org/10.1186/s40635-019-0281-y>
- Kuria, A., Tian, H., Li, M., Wang, Y., Aaseth, J. O., et al (2021). Selenium status in the body and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 61(21), 3616–3625. <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1803200>
- Kühl C. (1991). Insulin secretion and insulin resistance in pregnancy and GDM. Implications for Diagnosis and Management. *Diabetes*, 40(Suppl 2), 18–24. <https://doi.org/10.2337/diab.40.2.s18>

- Labunskyy, V. M., Hatfield, D. L., & Gladyshev, V. N. (2014). Selenoproteins: molecular pathways and physiological roles. *Physiological Reviews*, *94*(3), 739–777. <https://doi.org/10.1152/physrev.00039.2013>
- Labunskyy, V. M., Lee, B. C., Handy, D. E., Loscalzo, J., Hatfield, D. L., et al (2011). Both maximal expression of selenoproteins and selenoprotein deficiency can promote development of type 2 diabetes-like phenotype in mice. *Antioxidants & Redox Signaling*, *14*(12), 2327–2336. <https://doi.org/10.1089/ars.2010.3526>
- Ladeia, A. M., Adan, L., Couto-Silva, A. C., Hiltner, A., & Guimarães, A. C. (2006). Lipid profile correlates with glycemic control in young patients with type 1 diabetes mellitus. *Preventive Cardiology*, *9*(2), 82–88. <https://doi.org/10.1111/j.1520-037x.2006.4019.x>
- Lagman, M., Ly, J., Saing, T., Kaur Singh, M., Vera Tudela, E., et al (2015). Investigating the causes for decreased levels of glutathione in individuals with type II diabetes. *PloS One*, *10*(3), e0118436. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0118436>
- Landin-Olsson, M., Nilsson, K. O., Lernmark, A., & Sundkvist, G. (1990). Islet cell antibodies and fasting C-peptide predict insulin requirement at diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetologia*, *33*(9), 561–568.
- Le May, C., Chu, K., Hu, M., Ortega, C. S., Simpson, E. R., et al (2006). Estrogens protect pancreatic beta-cells from apoptosis and prevent insulin-deficient diabetes mellitus in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *103*(24), 9232–9237. <https://doi.org/10.1073/pnas.0602956103>
- Lee, J., Yun, J. S., & Ko, S. H. (2022). Advanced glycation end products and their effect on vascular complications in type 2 diabetes mellitus. *Nutrients*, *14*(15), 3086. <https://doi.org/10.3390/nu14153086>
- Lee, S., Liu, T., Zhou, J., Zhang, Q., Wong, W. T., et al (2021). Predictions of diabetes complications and mortality using hba1c variability: a 10-year observational cohort study. *Acta Diabetologica*, *58*(2), 171–180. <https://doi.org/10.1007/s00592-020-01605-6>
- Lee, O., Moon, J., & Chung, Y. (2003). The relationship between serum selenium levels and lipid profiles in adult women. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*, *49*(6), 397–404. <https://doi.org/10.3177/jnsv.49.397>
- Lei, S., Li, H., Xu, J., Liu, Y., Gao, X., et al (2013). Hyperglycemia-induced protein kinase C β 2 activation induces diastolic cardiac dysfunction in diabetic rats by impairing caveolin-3 expression and Akt/eNOS signaling. *Diabetes*, *62*(7), 2318–2328. <https://doi.org/10.2337/db12-1391>
- Lei, X. G., Combs, G. F. Jr, Sunde, R. A., Caton, J. S., Arthington, J. D., et al (2022). Dietary selenium across species. *Annual Review of Nutrition*, *42*, 337–375. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-062320-121834>
- Lennicke, C., & Cochemé, H. M. (2021). Redox regulation of the insulin signalling pathway. *Redox Biology*, *42*, 101964. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2021.101964>
- Lenzen S. (2008). The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia*, *51*(2), 216–226. <https://doi.org/10.1007/s00125-007-0886-7>
- Li, C. J., Lv, L., Li, H., & Yu, D. M. (2012). Cardiac fibrosis and dysfunction in experimental diabetic cardiomyopathy are ameliorated by alpha-lipoic acid. *Cardiovascular Diabetology*, *11*, 73. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-11-73>
- Li, S., Ding, J., Sun, X., Feng, L., Zhou, W., et al (2024). Selenium concentration is positively associated with triglyceride-glucose index and triglyceride glucose-body mass index in adults: data from NHANES 2011–2018. *Biological Trace Element Research*, *202*(2), 401–409. <https://doi.org/10.1007/s12011-023-03684-2>
- Liang, Y., Wang, J., Wang, T., Li, H., Yin, C., et al (2023). Moderate selenium mitigates hand grip strength impairment associated with elevated blood cadmium and lead levels in middle-aged and elderly individuals: insights from NHANES 2011–2014. *Frontiers in Pharmacology*, *14*, 1324583. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1324583>
- Liu, Z. W., Zhu, H. T., Chen, K. L., Qiu, C., Tang, K. F., et al (2013). Selenium attenuates high glucose-induced ROS/TLR-4 involved apoptosis of rat cardiomyocyte. *Biological Trace Element Research*, *156*(1–3), 262–270. <https://doi.org/10.1007/s12011-013-9857-7>
- Low Wang, C. C., Hess, C. N., Hiatt, W. R., & Goldfine, A. B. (2016). Clinical update: cardiovascular disease in diabetes mellitus: atherosclerotic cardiovascular disease and heart failure in type 2 diabetes mellitus - mechanisms, management, and clinical considerations. *Circulation*, *133*(24), 2459–2502. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022194>
- López-Mirabal, H. R., & Winther, J. R. (2008). Redox characteristics of the eukaryotic cytosol. *Biochimica et Biophysica Acta*, *1783*(4), 629–640. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2007.10.013>

- Lu S. C. (2009). Regulation of glutathione synthesis. *Molecular Aspects of Medicine*, 30(1-2), 42–59. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2008.05.005>
- Lu, Y., Lu, Y., Meng, J., & Wang, Z. (2022). Pyroptosis and its regulation in diabetic cardiomyopathy. *Frontiers in Physiology*, 12, 791848. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.791848>
- Lubos, E., Sinning, C. R., Schnabel, R. B., Wild, P. S., Zeller, T., et al (2010). Serum selenium and prognosis in cardiovascular disease: results from the AtheroGene study. *Atherosclerosis*, 209(1), 271–277. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2009.09.008>
- Lukić, M. L., Stosić-Grujčić, S., & Shahin, A. (1998). Effector mechanisms in low-dose streptozotocin-induced diabetes. *Developmental Immunology*, 6(1-2), 119–128. <https://doi.org/10.1155/1998/92198>
- Lutchmansingh, F. K., Hsu, J. W., Bennett, F. I., Badaloo, A. V., McFarlane-Anderson, N., et al (2018). Glutathione metabolism in type 2 diabetes and its relationship with microvascular complications and glycemia. *PLoS One*, 13(6), e0198626.
- Lymbury, R. S., Marino, M. J., & Perkins, A. V. (2010). Effect of dietary selenium on the progression of heart failure in the ageing spontaneously hypertensive rat. *Molecular Nutrition & Food Research*, 54(10), 1436–1444. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201000012>
- Ma, C. X., Ma, X. N., Guan, C. H., Li, Y. D., Mauricio, D., et al (2022). Cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: progress toward personalized management. *Cardiovascular Diabetology*, 21(1), 74. <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01516-6>
- Magalhães, D. A., Kume, W. T., Correia, F. S., Queiroz, T. S., Allebrandt Neto, E. W., et al (2019). High-fat diet and streptozotocin in the induction of type 2 diabetes mellitus: a new proposal. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, 91(1), e20180314. <https://doi.org/10.1590/0001-3765201920180314>
- Mailloux, R. J., Fu, A., Robson-Doucette, C., Allister, E. M., Wheeler, M. B., et al (2012). Glutathionylation state of uncoupling protein-2 and the control of glucose-stimulated insulin secretion. *The Journal of biological chemistry*, 287(47), 39673–39685. <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.393538>
- Marshall, J. R., Burk, R. F., Payne Ondracek, R., Hill, K. E., Perloff, M., et al (2017). Selenomethionine and methyl selenocysteine: multiple-dose pharmacokinetics in selenium-replete men. *Oncotarget*, 8(16), 26312–26322. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.15460>
- Mauricio, D., Alonso, N., & Gratacòs, M. (2020). Chronic diabetes complications: The need to move beyond classical concepts. *Trends in Endocrinology and Metabolism: TEM*, 31(4), 287–295. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2020.01.007>
- McClung, J. P., Roneker, C. A., Mu, W., Lisk, D. J., Langlais, P., et al (2004). Development of insulin resistance and obesity in mice overexpressing cellular glutathione peroxidase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(24), 8852–8857. <https://doi.org/10.1073/pnas.0308096101>
- Min, W., Bin, Z. W., Quan, Z. B., Hui, Z. J., & Sheng, F. G. (2009). The signal transduction pathway of PKC/NF- κ B/c-fos may be involved in the influence of high glucose on the cardiomyocytes of neonatal rats. *Cardiovascular diabetology*, 8, 8. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-8-8>
- Minich W. B. (2022). Selenium metabolism and biosynthesis of selenoproteins in the human body. *Biochemistry. Biokhimiia*, 87(Suppl 1), S168–S102. <https://doi.org/10.1134/S0006297922140139>
- Mita, Y., Nakayama, K., Inari, S., Nishito, Y., Yoshioka, Y., Sakai, N., Sotani, K., Nagamura, T., Kuzuhara, Y., Inagaki, K., Iwasaki, M., Misu, H., Ikegawa, M., Takamura, T., Noguchi, N., & Saito, Y. (2017). Selenoprotein P-neutralizing antibodies improve insulin secretion and glucose sensitivity in type 2 diabetes mouse models. *Nature Communications*, 8(1), 1658. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-01863-z>
- Mizamtsidi, M., Paschou, S. A., Grapsa, J., & Vryonidou, A. (2016). Diabetic cardiomyopathy: a clinical entity or a cluster of molecular heart changes?. *European Journal of Clinical Investigation*, 46(11), 947–953. <https://doi.org/10.1111/eci.12673>
- Mohammedi, K., Woodward, M., Marre, M., Colagiuri, S., Cooper, M., et al (2017). Comparative effects of microvascular and macrovascular disease on the risk of major outcomes in patients with type 2 diabetes. *Cardiovascular Diabetology*, 16(1), 95. <https://doi.org/10.1186/s12933-017-0574-y>
- Mohan, R., Boukens, B. J., & Christoffels, V. M. (2017). Lineages of the cardiac conduction system. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*, 4(2), 5. <https://doi.org/10.3390/jcdd4020005>

- Moise, N., Struckman, H. L., Dagher, C., Veeraraghavan, R., & Weinberg, S. H. (2021). Intercalated disk nanoscale structure regulates cardiac conduction. *The Journal of General Physiology*, 153(8), e202112897. <https://doi.org/10.1085/jgp.202112897>
- Moradpour, F., Rezaei, S., Piroozi, B., Moradi, G., Moradi, Y., et al (2022). Prevalence of prediabetes, diabetes, diabetes awareness, treatment, and its socioeconomic inequality in west of Iran. *Scientific Reports* 2022 12:1, 12(1), 1-11. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-22779-9>
- Mueller, A. S., Mueller, K., Wolf, N. M., & Pallauf, J. (2009). Selenium and diabetes: an enigma?. *Free Radical Research*, 43(11), 1029–1059. <https://doi.org/10.1080/10715760903196925>
- Mukherjee, B., Anbazhagan, S., Roy, A., Ghosh, R., & Chatterjee, M. (1998). Novel implications of the potential role of selenium on antioxidant status in streptozotocin-induced diabetic mice. *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie*, 52(2), 89–95. [https://doi.org/10.1016/S0753-3322\(98\)80008-5](https://doi.org/10.1016/S0753-3322(98)80008-5)
- Nassir, F., Moundras, C., Bayle, D., Sérougne, C., Gueux, E., et al (1997). Effect of selenium deficiency on hepatic lipit and lipoprotein metabolism in the rat. *The British Journal of Nutrition*, 78(3), 493–500. <https://doi.org/10.1079/bjn19970166>
- Navarro-Alarcon, M., & Cabrera-Vique, C. (2008). Selenium in food and the human body: a review. *The Science of the Total Environment*, 400(1-3), 115–141. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2008.06.024>
- Negre-Salvayre, A., Salvayre, R., Augé, N., Pamplona, R., & Portero-Otín, M. (2009). Hyperglycemia and glycation in diabetic complications. *Antioxidants & Redox Signaling*, 11(12), 3071–3109. <https://doi.org/10.1089/ars.2009.2484>
- NIH (National Institutes of Health). (2018), Selenium, Fact Sheet for Health Professionals, <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Selenium-HealthProfessional/>, Erişim Tarihi: 30 Nisan 2024
- Nickel, A., Kohlhaas, M., & Maack, C. (2014). Mitochondrial reactive oxygen species production and elimination. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 73, 26–33. <https://doi.org/10.1016/j.jmcc.2014.03.011>
- Nie, Q., Wang, C., & Zhou, L. (2023). Association between serum selenium levels and lipits among people with and without diabetes. *Nutrients*, 15(14), 3190. <https://doi.org/10.3390/nu15143190>
- Ogawa-Wong, A. N., Berry, M. J., & Seale, L. A. (2016). Selenium and metabolic disorders: an emphasis on type 2 diabetes risk. *Nutrients*, 8(2), 80. <https://doi.org/10.3390/nu8020080>
- Ogiso, K., Shayo, S. C., Kawade, S., Hashiguchi, H., Deguchi, T., et al (2022). Repeated glucose spikes and insulin resistance synergistically deteriorate endothelial function and bardoxolone methyl ameliorates endothelial dysfunction. *PLoS One*, 17(1), e0263080. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0263080>
- Okatan, E. N., Tuncay, E., & Turan, B. (2013). Cardioprotective effect of selenium via modulation of cardiac ryanodine receptor calcium release channels in diabetic rat cardiomyocytes through thioredoxin system. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 24(12), 2110–2118. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2013.08.002>
- Oldfield J. E. (1987). The two faces of selenium. *The Journal of Nutrition*, 117(12), 2002–2008. <https://doi.org/10.1093/jn/117.12.2002>
- Otsuka, A., Azuma, K., Iesaki, T., Sato, F., Hirose, T., et al (2005). Temporary hyperglycaemia provokes monocyte adhesion to endothelial cells in rat thoracic aorta. *Diabetologia*, 48(12), 2667–2674. <https://doi.org/10.1007/s00125-005-0005-6>
- Palomer, X., Pizarro-Delgado, J., & Vázquez-Carrera, M. (2018). Emerging Actors in Diabetic Cardiomyopathy: Heartbreaker Biomarkers or Therapeutic Targets?. *Trends in Pharmacological Sciences*, 39(5), 452–467. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2018.02.010>
- Palsamy, P., & Subramanian, S. (2011). Resveratrol protects diabetic kidney by attenuating hyperglycemia-mediated oxidative stress and renal inflammatory cytokines via Nrf2-Keap1 signaling. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1812(7), 719–731. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2011.03.008>
- Paolillo, S., Marsico, F., Prastaro, M., Renga, F., Esposito, L., et al (2019). Diabetic cardiomyopathy: definition, diagnosis, and therapeutic implications. *Heart Failure Clinics*, 15(3), 341–347. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2019.02.003>

- Paulus, W. J., & Dal Canto, E. (2018). Distinct myocardial targets for diabetes therapy in heart failure with preserved or reduced ejection fraction. *JACC. Heart Failure*, 6(1), 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2017.07.012>
- Pedrero, Z., & Madrid, Y. (2009). Novel approaches for selenium speciation in foodstuffs and biological specimens: a review. *Analytica Chimica Acta*, 634(2), 135–152. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2008.12.026>
- Pitts, M. W., & Hoffmann, P. R. (2018). Endoplasmic reticulum-resident selenoproteins as regulators of calcium signaling and homeostasis. *Cell Calcium*, 70, 76–86. <https://doi.org/10.1016/j.ceca.2017.05.001>
- Pham, T., Loiselle, D., Power, A., & Hickey, A. J. (2014). Mitochondrial inefficiencies and anoxic ATP hydrolysis capacities in diabetic rat heart. *American Journal of Physiology. Cell Physiology*, 307(6), C499–C507. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00006.2014>
- Pieper, A. A., Verma, A., Zhang, J., & Snyder, S. H. (1999). Poly (ADP-ribose) polymerase, nitric oxide and cell death. *Trends in Pharmacological Sciences*, 20(4), 171–181. [https://doi.org/10.1016/s0165-6147\(99\)01292-4](https://doi.org/10.1016/s0165-6147(99)01292-4)
- Pinnel J., Turner, S., & Howell, S. (2007). Cardiac muscle physiology. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain*, 7(3), 85-88. <https://doi.org/10.1093/bjaceaccp/mkm013>
- Ramzy, M. M., El-Sheikh, A. A., Kamel, M. Y., Abdelwahab, S. A., & Morsy, M. A. (2014). Mechanism of testicular protection of carvedilol in streptozotocin-induced diabetic rats. *Indian Journal of Pharmacology*, 46(2), 161–165. <https://doi.org/10.4103/0253-7613.129307>
- Rasekh, H. R., Potmis, R. A., Nonavinakere, V. K., Early, J. L., & Iszard, M. B. (1991). Effect of selenium on plasma glucose of rats: role of insulin and glucocorticoids. *Toxicology Letters*, 58(2), 199–207. [https://doi.org/10.1016/0378-4274\(91\)90174-5](https://doi.org/10.1016/0378-4274(91)90174-5)
- Rayman M. P. (2012). Selenium and human health. *Lancet (London, England)*, 379(9822), 1256–1268. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61452-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61452-9)
- Rayman, M. P., & Stranges, S. (2013). Epidemiology of selenium and type 2 diabetes: can we make sense of it?. *Free Radical Biology & Medicine*, 65, 1557–1564. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.04.003>
- Rayman, M. P., Stranges, S., Griffin, B. A., Pastor-Barriuso, R., & Guallar, E. (2011). Effect of supplementation with high-selenium yeast on plasma lipids: a randomized trial. *Annals of Internal Medicine*, 154(10), 656–665. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-154-10-201105170-00005>
- Roman, M., Jitaru, P., & Barbante, C. (2014). Selenium biochemistry and its role for human health. *Metallomics : Integrated Biometal Science*, 6(1), 25–54. <https://doi.org/10.1039/c3mt00185g>
- Rossini, A. A., Like, A. A., Chick, W. L., Appel, M. C., & Cahill, G. F. Jr (1977). Studies of streptozotocin-induced insulinitis and diabetes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 74(6), 2485–2489. <https://doi.org/10.1073/pnas.74.6.2485>
- Russo, I., & Frangogiannis, N. G. (2016). Diabetes-associated cardiac fibrosis: Cellular effectors, molecular mechanisms and therapeutic opportunities. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 90, 84–93. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2015.12.011>
- Saadane, A., Lessieur, E. M., Du, Y., Liu, H., & Kern, T. S. (2020). Successful induction of diabetes in mice demonstrates no gender difference in development of early diabetic retinopathy. *PLoS One*, 15(9), e0238727. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238727>
- Sadikot, S., Purandare, C. N., Cho, N. H., & Hod, M. (2018). FIGO-IDF joint statement and declaration on hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 145, 1–4. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.02.031>
- Saifi, H., Mabrouk, Y., Saifi, R., Benabdelkader, M., & Saidi, M. (2020). Influence of selenium supplementation on carbohydrate metabolism and oxidative stress in pregnant women with gestational diabetes mellitus. *Journal of Medical Biochemistry*, 39(2), 191–198. <https://doi.org/10.2478/jomb-2019-0034>
- Salonen, J. T., Salonen, R., Seppänen, K., Kantola, M., Suntioinen, S., et al (1991). Interactions of serum copper, selenium, and low density lipoprotein cholesterol in atherosclerosis. *BMJ (Clinical Research ed.)*, 302(6779), 756–760. <https://doi.org/10.1136/bmj.302.6779.756>
- Satman, I., Bayirlioglu, S., Okumus, F., Erturk, N., Yemenici, M., et al (2023). Estimates and forecasts on the burden of prediabetes and diabetes in adult and elderly population in Türkiye. *European Journal of Epidemiology*, 38(3), 169-180. <https://doi.org/10.1007/s10654-022-00960-8>

- Satman, I., Beyhan, O., Tutuncu, Y., Kalaca, S., Gedik, S., et al (2013). Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *European Journal of Epidemiology*, 28(2), 169-180. <https://doi.org/10.1007/s10654-013-9771-5>
- Satman, I., Yilmaz, T., Sengül, A., Salman, S., Salman, F., et al (2002). Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey results of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care*, 25(9), 1551-1556. <http://diabetesjournals.org/care/article-pdf/25/9/1551/590186/dc0902001551.pdf>
- Shen G. X. (2010). Oxidative stress and diabetic cardiovascular disorders: roles of mitochondria and NADPH oxidase. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 88(3), 241-248. <https://doi.org/10.1139/Y10-018>
- Shi Y, Yang W, Tang X, Yan Q, Cai X, et al. (2021). Keshan disease: a potentially fatal endemic cardiomyopathy in remote mountains of china. *Front Pediatr*, 9, 576916.
- Shivananjappa, M. M., & Muralidhara (2012). Taurine attenuates maternal and embryonic oxidative stress in a streptozotocin-diabetic rat model. *Reproductive Biomedicine Online*, 24(5), 558-566. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2012.01.016>
- Siddiqui, I. (2018, June 20). *The conducting system of heart*. Slideshare. <https://www.slideshare.net/idris01/the-conducting-system-of-heart-102686283>
- Singh, R., Devi, S., & Gollen, R. (2015). Role of free radical in atherosclerosis, diabetes and dyslipitaemia: larger-than-life. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 31(2), 113-126. <https://doi.org/10.1002/DMrr.2558>
- Srikanth, K. K., & Orrick, J. A. (2022). Biochemistry, Polyol Or Sorbitol Pathways. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Srinivasan, K., & Ramarao, P. (2007). Animal models in type 2 diabetes research: an overview. *The Indian Journal of Medical Research*, 125(3), 451-472.
- Stapleton, S. R., Garlock, G. L., Foellmi-Adams, L., & Kletzien, R. F. (1997). Selenium: potent stimulator of tyrosyl phosphorylation and activator of MAP kinase. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1355(3), 259-269. [https://doi.org/10.1016/s0167-4889\(96\)00140-1](https://doi.org/10.1016/s0167-4889(96)00140-1)
- Steinbrenner, H., Speckmann, B., Pinto, A., & Sies, H. (2011). High selenium intake and increased diabetes risk: experimental evidence for interplay between selenium and carbohydrate metabolism. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, 48(1), 40-45. <https://doi.org/10.3164/jcbrn.11-002FR>
- Tancredi, M., Rosengren, A., Svensson, A. M., Kosiborod, M., Pivodic, A., et al (2015). Excess mortality among persons with type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine*, 373(18), 1720-1732. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504347>
- Thomson, C. D., Chisholm, A., McLachlan, S. K., & Campbell, J. M. (2008). Brazil nuts: an effective way to improve selenium status. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 87(2), 379-384. <https://doi.org/10.1093/ajcn/87.2.379>
- Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. (2022). *Diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu 2022*. https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/diabetes-mellitus_2022.pdf
- Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M. T., Mazur, M., et al (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 39(1), 44-84. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2006.07.001>
- Vinceti, M., Filippini, T., Cilloni, S., Bargellini, A., Vergoni, A. V., et al (2017). Health risk assessment of environmental selenium: Emerging evidence and challenges (Review). *Molecular Medicine Reports*, 15(5), 3323-3335. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.6377>
- Vodošek Hojs, N., Bevc, S., Ekart, R., & Hojs, R. (2020). Oxidative stress markers in chronic kidney disease with emphasis on diabetic nephropathy. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 9(10), 925. <https://doi.org/10.3390/antiox9100925>
- Vural, P., Kabaca, G., Firat, R. D., & Degirmencioglu, S. (2017). Administration of selenium decreases lipid peroxidation and increases vascular endothelial growth factor in streptozotocin induced diabetes mellitus. *Cell Journal*, 19(3), 452-460. <https://doi.org/10.22074/cellj.2017.4161>

- Yamamoto, W. R., Bone, R. N., Sohn, P., Syed, F., Reissaus, C. A., et al (2019). Endoplasmic reticulum stress alters ryanodine receptor function in the murine pancreatic β cell. *The Journal of Biological Chemistry*, 294(1), 168–181. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA118.005683>
- Yang, H., Jin, X., Kei Lam, C. W., & Yan, S. K. (2011). Oxidative stress and diabetes mellitus. *Clinical Chemistry And Laboratory Medicine*, 49(11), 1773–1782. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2011.250>
- Yang, H., Yang, X., Ning, Z., Kwon, S. Y., Li, M. L., et al (2022). The beneficial and hazardous effects of selenium on the health of the soil-plant-human system: An overview. *Journal of Hazardous Materials*, 422, 126876. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2021.126876>
- Yaribeygi, H., Sathyapalan, T., Atkin, S. L., & Sahebkar, A. (2020). Molecular mechanisms linking oxidative stress and diabetes mellitus. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020, 8609213. <https://doi.org/10.1155/2020/8609213>
- Yumnamcha, T., Guerra, M., Singh, L. P., & Ibrahim, A. S. (2020). Metabolic Dysregulation and Neurovascular Dysfunction in Diabetic Retinopathy. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 9(12), 1244. <https://doi.org/10.3390/antiox9121244>
- Zaccardi, F., Webb, D. R., Yates, T., & Davies, M. J. (2016). Pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus: a 90-year perspective. *Postgraduate Medical Journal*, 92(1084), 63–69. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2015-133281>
- Zhang, C., Zeng, Q., Liu, X., He, Q., Zhang, J., et al (2023). Association of blood selenium levels with diabetes and heart failure in american general adults: a cross-sectional study of NHANES 2011-2020 pre. *Biological Trace Element Research*, 10.1007/s12011-023-03933-4. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s12011-023-03933-4>
- Zhang, Z., Chang, C., Zhang, Y., Chai, Z., Li, J., et al (2021). The association between serum selenium concentration and prognosis in patients with heart failure in a Chinese population. *Scientific Reports*, 11(1), 14533. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-93873-7>
- Zhang, Q., Zhou, X., Zhang, J., Li, Q., & Qian, Z. (2022). Selenium and vitamin B₆ cosupplementation improves dyslipidemia and fatty liver syndrome by SIRT1/SREBP-1c pathway in hyperlipidemic Sprague-Dawley rats induced by high-fat diet. *Nutrition Research (New York, N.Y.)*, 106, 101–118. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2022.06.010>
- Zhongwei, L., Haitao, Z., Kunlun, C., Xiaolin, N., Guang, Y., et al (2013). ASSA13-03-38 Selenium ameliorate myocardial fibrosis in diabetic rats through inhibiting GPx-ROS-Smad-CTGF signalling pathway. *Heart*, 99(Suppl 1), A25-A26.
- Zhou, J., Li, C., Gu, G., Wang, Q., & Guo, M. (2018). Selenoprotein N Was Required for the Regulation of Selenium on the Uterine Smooth Muscle Contraction in Mice. *Biological Trace Element Research*, 183(1), 138–146. <https://doi.org/10.1007/s12011-017-1130-z>
- Zhou, X., Yu, L., Zhao, Y., & Ge, J. (2022). Panvascular medicine: an emerging discipline focusing on atherosclerotic diseases. *European Heart Journal*, 43(43), 4528–4531. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac448>
- Zhu, H., Wang, X., Meng, X., Kong, Y., Li, Y., et al (2022). Selenium supplementation improved cardiac functions by suppressing DNMT2-mediated GSH-PXI promoter DNA methylation in AGE-induced heart failure. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2022, 5402997. <https://doi.org/10.1155/2022/5402997>
- Zhu, Y., Shu, T., Lin, Y., Wang, H., Yang, J., et al (2011). Inhibition of the receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) protects pancreatic β -cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 404(1), 159–165. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2010.11.085>
- Wang, C., Yang, S., Zhang, N., Mu, Y., Ren, H., et al (2014). Long-term supranutritional supplementation with selenate decreases hyperglycemia and promotes fatty liver degeneration by inducing hyperinsulinemia in diabetic db/db mice. *PloS One*, 9(7), e101315. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101315>
- Wang, F. H., Peng, X., Chen, Y., Wang, Y., Yang, M., et al (2019). Se Regulates the Contractile Ability of Uterine Smooth Musclevia Selenoprotein N, Selenoprotein T, and Selenoprotein Win Mice. *Biological Trace Element Research*, 192(2), 196–205. <https://doi.org/10.1007/s12011-019-1647-4>
- Wang, S. Q., Niu, X. L., Liu, Z. W., Zhu, Y. H., & Gao, D. F. (2013). Selenium deficiency is associated with endoplasmic reticulum stress in a rat model of cardiac malfunction. *Biological Trace Element Research*, 156(1-3), 196–201. <https://doi.org/10.1007/s12011-013-9834-1>

- Wang, X. D., Vatamaniuk, M. Z., Wang, S. K., Roneker, C. A., Simmons, R. A., et al (2008). Molecular mechanisms for hyperinsulinaemia induced by overproduction of selenium-dependent glutathione peroxidase-1 in mice. *Diabetologia*, 51(8), 1515–1524. <https://doi.org/10.1007/s00125-008-1055-3>
- Wang, X. L., Yang, T. B., Wei, J., Lei, G. H., & Zeng, C. (2016). Association between serum selenium level and type 2 diabetes mellitus: a non-linear dose-response meta-analysis of observational studies. *Nutrition Journal*, 15(1), 48. <https://doi.org/10.1186/s12937-016-0169-6>
- Weinstein, A. R., Sesso, H. D., Lee, I. M., Cook, N. R., Manson, J. E., et al (2004). Relationship of physical activity vs body mass index with type 2 diabetes in women. *JAMA*, 292(10), 1188–1194. <https://doi.org/10.1001/jama.292.10.1188>
- Whitehead, M., Wickremasinghe, S., Osborne, A., Van Wijngaarden, P., & Martin, K. R. (2018). Diabetic retinopathy: a complex pathophysiology requiring novel therapeutic strategies. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 18(12), 1257–1270. <https://doi.org/10.1080/14712598.2018.1545836>
- Wrobel, J. K., Power, R., & Toborek, M. (2016). Biological activity of selenium: Revisited. *IUBMB Life*, 68(2), 97–105. <https://doi.org/10.1002/iub.1466>
- Xing, X., Xu, M., Yang, L., Shao, C., Wang, Y., et al (2023). Association of selenium and cadmium with heart failure and mortality based on the national health and nutrition examination survey. *Journal of Human Nutrition and Dietetics : The Official Journal of the British Dietetic Association*, 36(4), 1496–1506. <https://doi.org/10.1111/jhn.13107>



8.EKLER

8.1. EK 1 Etik Kurul Kararı



T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
KONÜDAM Deneysel Tıp Uygulama ve
Araştırma Merkezi Müdürlüğü



Karar Sayısı: 2023 – 036

Karar Tarihi: 14.06.2023

Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Kararı

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Fizyoloji ABD'den Doç. Dr. Z. Işık SOLAK GÖRMÜŞ ve Dyt. Gülnur AKDOĞAN' nın " **Selenyumun Diyabetik Ratlarda Kardiyak Doku Üzerine 3 Boyutlu Etkileri**" başlıklı tez projesi 8 üyenin katılımı ile değerlendirildi.

Projede 4 grupta toplam 34 adet sıçan kullanılacağı ve anestezi altında servikal dislokasyon ile sakrifiye edileceği bildirilmiştir.

Necmettin Erbakan Üniversitesi KONÜDAM Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesindeki ilgili maddelerde belirtilen başvuru sahibinin sorumlulukları ve hayvan deneyleri ile ilgili etik ilkeler saklı kalmak koşulu ile projenin hazırlanmasında yönerge ilkelerine uyulduğu ve çalışmanın deneysel kısmını gerçekleştirecek araştırmacıların deney hayvanları kullanım sertifikasına sahip olduğu dikkate alınarak projenin hayvan kullanım etiği açısından "**Uygun**" olduğuna oybirliği ile karar verilmiştir.

Prof. Dr. Mehmet Tuğrul YILMAZ
Başkan