

Ovariektomize ve Diabetik Ratlarda E vitamini ve 17-β Estradiolün Bazı Hematolojik Parametreler Üzerine Etkileri

Mehmet ÇAY
Mustafa TAMSER

Fırat Üniversitesi
Veteriner Fakültesi,
Fizyoloji Anabilim Dalı
Elazığ-TÜRKİYE

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, postmenopozal diabetiklerde lipid peroksidasyon ve glikozilasyondaki artış, kanın şekilli elamanlarını olumsuz etkileyeceği ve bundan dolayı vasküler bozukluklara neden olacağı bildirilmiştir. Bu çalışmada, ovariektomili ve diabetli ratlarda estradiol (E₂) ve E vitamininin bazı hematolojik değerler üzerindeki etkileri araştırıldı. Bu amaçla, 200 g ağırlığında 70 adet Wistar albino dişi ratlardan, 7 grup oluşturuldu. Bunlar; 1. kontrol grubu, 2. Ovariektomi + diabet grubu, (ovariektomili ratlara, 45 mg/kg streptozotocin intraperitoneal verilerek diabet oluşturuldu), 3. Ovariektomi + diabet+E₂ grubu, 4. Ovariektomi + diabet+ E₂+E vitamini grubu, 5. Ovariektomi grubu, 6. Ovariektomi+E₂ grubu, 7. Ovariektomi+E₂+E vitamini grubuna ayrıldı. 28 gün süreyle 3., 4., 6. ve 7. gruplara 17-β Estradiol (40 µg/kg/gün) derialtı, 4. ve 7. gruplara E vitamini (100 mg/kg/gün) intraperitoneal uygulandı. Çalışma sonunda, ratlardan alınan EDTA'lı kan örneklerinden bazı kan parametrelerine bakıldı. Elde edilen verilere göre, 5. grup ile 2. grup kıyaslandığında diabetin etkisine bağlı olarak akyuvar sayısı, hematokrit (p<0.001) ve ortalama alyuvar hacmi (MCV) değerlerinde (p<0.01) önemli bir artış gözlemlendi. İkinci grup ile 3. ve 4. grup kıyaslandığında E₂ ve E vitaminin etkisine bağlı olarak hematokrit ve MCV (p<0.05) değerlerinde anlamlı bir azalma görüldü. Üçüncü grup ile 4. grup kıyaslandığında E vitaminin etkisine bağlı olarak hematokrit ve MCV (p<0.05) değerlerinde anlamlı bir azalma görüldü. Beşinci grup ile 6. grup kıyaslandığında, hematokrit değeri ve MCV (p<0.01) değerlerinde anlamlı bir azalma görüldü. Tüm gruplarda alyuvar sayısı, hemoglobin miktarı, ortalama alyuvar hemoglobini (MCH), ortalama alyuvar hemoglobin konsantrasyonunda (MCHC) önemli farklılık bulunmadı. Çalışma sonuçlarına göre, ovariektomili ve diabetli ratlara E₂ ve E vitamini uygulanması artmış akyuvar, hematokrit ve MCV seviyesini normal sınırlara getireceği ifade edilebilir.

Anahtar Kelimeler: Diabet, ovariektomi, hematolojik parametreler, estradiol ve E vitamini.

Effects of vitamin E and 17-β Estradiol on Some Haematologic parameters in Ovariectomized and Diabetic Rats

Recent studies suggest that increased levels of lipid peroxidation and glycosylation affect blood cells negatively and consequently cause to vascular impairments in postmenopausal diabetics. This study was carried out to investigate the effects of estradiol (E₂) and vitamin E on some haematological parameters in rats with ovariectomy and diabetes. For this purpose, 70 female Wistar albino rats of 200 g body weight were allocated to 7 groups, i.e. 1. Control group, 2. ovariectomy+diabetes group, ovariectomized rats were made diabetes by intraperitoneal administered streptozotocin (45 mg/kg body weight). group 3. ovariectomy+diabetes+E₂ group, 4. ovariectomy+diabetes+E₂+Vitamin E group, 5. ovariectomy group, 6. ovariectomy+E₂ group, 7. ovariectomy+E₂+Vitamin E. Groups (3,4,6,7) were administered 17-β estradiol subcutan (40 µg/kg/day), groups (4,7) vitamin E (dl-α-tocopheryl acetat) intraperitoneal (100 mg/kg/day) for 28 days. Blood samples were collected from rats into tubes with EDTA, in order to determination some blood parameters. According to the findings of this study, when compared with group 5, leukocyte count (WBC) (p<0.001), hematocrit value (p<0.01), and mean corpuscular volume (MCV) (p<0.001) were found to increase significantly in group 2 due to the effects of diabetes. When compared with group 2, the hematocrit value and MCV (p<0.05) decreased significantly in groups 3 and 4 due to the effects of E₂ and vitamin E. When compared with group 3, hematocrit value and MCV (p<0.05) decreased significantly in group 4 due to the effects of vitamin E. When compared group 5, hematocrit value and MCV (p<0.01) decreased significantly in group 6. No statistically significant differences were found in erythrocyte count, mean corpuscular hemoglobin (MCH), mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC) and hemoglobin amount in all groups.

In conclusion the results of the study suggest that the administration of E₂ and vitamin E to ovariectomized and diabetic rats can return the increased WBC, hematocrit value and MCV to normal levels.

Key Words: Diabetes, ovariectomy, haematological parameters, estradiol and Vitamin E.

Giriş

Diabetes mellitusta oluşan kronik komplikasyonların etiyopatogenezinde, hipergliseminin rol aldığı birçok çalışma ile bildirilmiş (1, 2), ancak hipergliseminin hangi mekanizmalar ile bu etkileri oluşturduğu netlik kazanmamıştır. Bu konuda temel olarak

Geliş Tarihi : 04.07.2007
Kabul Tarihi : 06.02.2008

Yazışma Adresi Correspondence

Mehmet ÇAY
Fırat Üniversitesi
Veteriner Fakültesi,
Fizyoloji Ana Bilim Dalı
23119
Elazığ-TÜRKİYE

mca@firat.edu.tr

proteinlerin non-enzimatik glikozilasyonu, poliöl yolundaki metabolik artış, glikoz otooksidasyonu ve hemodinamik değişiklikler gibi mekanizmalar ele alınmıştır. Diabetik hastalarda, glikozillenmeden dolayı oluşmuş AGE (ilerlemiş glikozilasyon son ürünleri), alyuvar membran proteinlerine geriye dönüşümsüz olarak bağlanır ve sonuç olarak membran fosfolipitlerinin asimetrik kaybına neden olur. Bu anormal alyuvarlar, damar endoteliumuna bağlanarak önemli komplikasyonlara neden olurlar. Diabetiklerde, antioksidan savunma mekanizmalarında önemli azalma meydana gelir (3-6). E vitamini, biyolojik sistemlerde en önemli antioksidanlardan biridir. En önemli görevi serbest radikallerin dejeneratif etkilerine karşı hücre zarlarının korunmasını ve böylece hücre bütünlüğünü sağlamaktır (7-10). E vitamini gibi antioksidanlar, diabetiklerde enzimatik olmayan glikozillenmenin ilk aşaması olan maillard reaksiyonunu engelleyerek, proteinlerin glikozillenmesini azaltır (11). Estradiol (E₂), aromatik zincirindeki hidroksil gruplarından bir hidrojen atomunu, okside olmuş E vitamini radikaline verir ve E vitaminini yenileyerek etkin hale getirir. (12). Ayrıca E₂, dolaşımında lipoproteinlerle E vitamininin taşınması, dağılımı ve dokular tarafından alınması üzerinde önemli etkileri olduğu ve serum, doku ve lipoproteinlerdeki E vitamini konsantrasyonunu artırdığı bildirilmektedir (13-15). Ovariektomili diabetiklerde E₂ ve E vitamininin hematolojik değerlere olan etkisiyle ilgili literatür bilgileri sınırlı olduğundan dolayı, bu çalışmamızda ovariektomize ve diabetik ratlara E₂ ve E vitamini vermekle hematolojik değerler üzerinde etkisinin olup olmadığı, şayet E₂'den kaynaklanan bir etki varsa, bunu E vitamininin ne düzeyde etkilediğinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmada, ortalama canlı ağırlıkları 200 g olan, 3 aylık toplam 70 adet dişi Wistar albino cinsi ratlar kullanıldı. Yem Materyali olarak Elazığ Yem Fabrikası'ndan temin edilen rat yemi (yem bileşimi tablo 1'de gösterilmiştir) kullanıldı. Yem ve su ad libitum olarak sağlandı. Ratlar, her grupta 10 adet olmak üzere 7 gruba ayrıldı. Birinci grup hariç diğer gruplardaki ratlara ovariektomi yapıldı. Bu amaçla; genel anestezi altındaki ratların alt abdomen bölgesinden insizyon ile batına girilerek, fallop tüpleri ile overler bulundu. Absorbe olabilen katküt ile bilateral tüpler bağlanarak overler çıkarıldı. İşlem tamamlandıktan sonra ratların batını katküt ile suture edilerek kapatıldı. 2., 3. ve 4. gruplardaki ratlarda diabet oluşturuldu. Bunun için, ovariektominin 10-15 günlük iyileşme dönemi sonunda, her bir rata 45 mg/kg tek doz STZ (Sigma Chemical Co., Louis Missouri), Fosfat-Sitrat tamponunda (0.1 M, pH: 4.5) çözülürülerek intraperitoneal (ip.) olarak uygulandı. Enjeksiyondan üç gün sonra, ratların kuyruk ucundan alınan kan örneklerinden glikoz düzeyleri (prestige glucometer) ölçülerek, glikoz düzeyi 200 mg/dl üzerindeki ratlar, diabetik olarak kabul edildi. Gruplarda yapılan diğer uygulamalar ve gruplar aşağıda belirtilmiştir.

Tablo 1. Rat yemi bileşimi.

Yem maddesi	Yüzde (%)
Buğday	30
Mısır	15
Arpa	10
Kepek (Buğday)	5
Soya Küspesi	30
Balık Unu	6.5
Limestone (Mermer Tozu)	2
Tuz	1
Methionin	0.25
*Vitamin ve Mineral Karışımı	0.25

* Vitamin A, D₃, E, K₃, B₁, B₂, B₆, B₁₂ ve C, nicotinamide, folic acid, d-biotin, choline chloride, mangan, demir, çinko, bakır, iyot, kobalt ve selenyum.

1. Kontrol grubu: Diabet ve ovariektomize yapılmamış ratlara, plasebo olarak ip. serum fizyolojik verilmiştir.

2. Ovariektomi + diabet grubu: Ovariektomili ratlarda, yukarıda belirtildiği gibi STZ ile diabet oluşturuldu.

3. Ovariektomi + diabet + estradiol grubu: Ovariektomi ve diabetli ratlara, 40 µg/kg/gün dozunda 17-β estradiol derialtı uygulandı.

4. Ovariektomi + diabet + estradiol + E vitamini grubu: Ovariektomili ve diabetli ratlara, 40 µg/kg/gün dozunda 17-β estradiol derialtı ve 100 mg/kg/gün dozunda E vitamini (dl-α-tocopheryl acetate) ip. uygulandı.

5. Ovariektomi grubu: Sadece ovariektomi yapılan ratlara, plasebo olarak ip. serum fizyolojik verildi.

6. Ovariektomi + estradiol grubu: Ovariektomili ratlara, 40 µg/kg/gün dozunda 17-β estradiol derialtı uygulandı.

7. Ovariektomi + estradiol + E vitamini grubu: ovariektomili ratlara, 40 µg/kg/gün dozunda 17-β estradiol derialtı ve 100 mg/kg/gün dozunda E vitamini ip. uygulanmıştır.

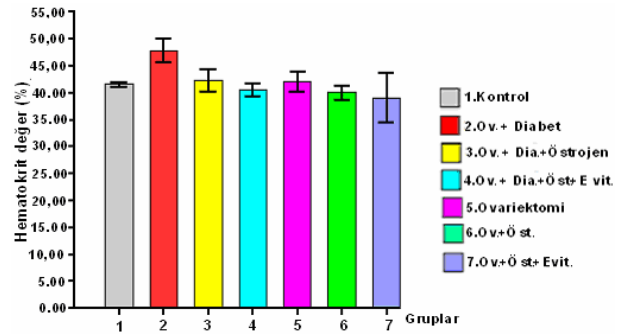
Uygulamalar 28 gün süre ile yapılmıştır. Kan örnekleri, 12 saatlik açlığı takiben eter anestezi altında, kalpten punksiyon ile EDTA'lı tüplere alındı. Alınan örneklerden akyuvar ve alyuvar sayısı, hemoglobin miktarı, hematokrit, MCV, MCH ve MCHC değerleri kan sayım cihazında (Advia 120 Hematology System, Germany) ticari kit (Bayer Health Care, France) kullanılarak tespit edildi.

Çalışma bulgularının istatistiksel analizleri SPSS (11.5) bilgisayar programında yapıldı. Alyuvar ve akyuvar sayıları, hematokrit değeri, hemoglobin miktarı, MCV, MCH ve MCHC değerlerinin grup ortalamaları arasındaki farklılıklar parametrik test varsayımları yerine geldiği için,

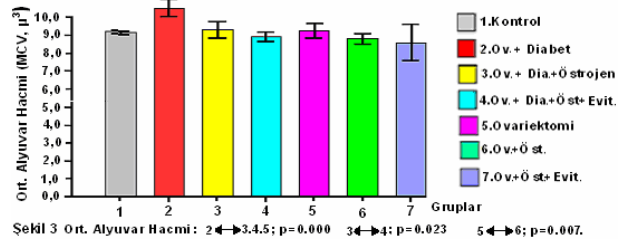
tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanılmıştır. Gruplar arasında fark bulunduğu ise farklılığın hangi gruptan kaynaklandığı LSD testi ile incelendi. Ayrıca bağımsız iki grup için "t" testi yapıldı. Anlamlılık düzeyi olarak $p < 0.05$ ve daha küçük değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Grafiklerde sadece istatistiksel olarak anlamlı olan grup karşılaştırmalarının "p" değerleri verilmiştir.

Bulgular

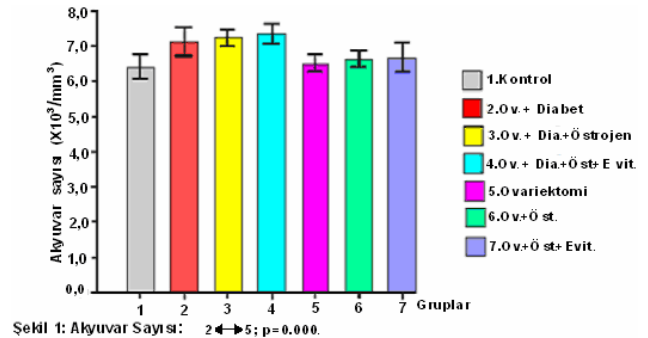
Gruplara ait, akyuvar ve alyuvar sayısı, hemoglobin miktarı, hematokrit değeri, MCV, MCH ve MCHC değerleri Tablo 2'de gösterilmiştir. Buna göre 2. grup ile 5. grup, kıyaslandığında (tablo 2; şekil 1, 2, 3), diabete bağlı olarak akyuvar sayısı ($p < 0.001$), hematokrit ($p < 0.01$) ve MCV ($p < 0.001$) değerlerinde anlamlı artış görüldü. İkinci grup ile 3. ve 4. grup kıyaslandığında (tablo 2; şekil 2, 3) E_2 'nin ve E vitamininin etkisine bağlı olarak hematokrit ($p < 0.01$) ve MCV ($p < 0.001$) değerlerinde anlamlı bir azalma bulundu. Üçüncü grup ile 4. grup kıyaslandığında (tablo 2; şekil 2, 3) E vitamininin etkisine bağlı olarak hematokrit ve MCV ($p < 0.05$) değerlerinde önemli düzeyde azalma görüldü. Beşinci grup ile 6. grup kıyaslandığında (tablo 2; şekil 2, 3) E_2 'nin etkisine bağlı olarak hematokrit ve MCV ($p < 0.01$) değerlerinde anlamlı bir azalma tespit edildi. Alyuvar sayısı, hemoglobin miktarı, MCH ve MCHC değerlerinde gruplar arası önemli bir farklılık bulunmadı.



Şekil 2 Hematokrit değeri: 2 ↔ 3,4,5; $p = 0.003$ 3 ↔ 4; $p = 0.020$ 5 ↔ 6; $p = 0.007$.



Şekil 3 Ort. Alyuvar Hacmi: 2 ↔ 3,4,5; $p = 0.000$ 3 ↔ 4; $p = 0.023$ 5 ↔ 6; $p = 0.007$.



Şekil 1: Alyuvar Sayısı: 2 ↔ 5; $p = 0.000$.

Tablo 2. Tüm gruplara ait hematolojik değerler (X ± SD)

Gruplar	Akyuvar sayısı (x10 ³)	Alyuvar sayısı (x10 ⁶)	Hemoglobin (g/dl)	Hematokrit (%)	Ort. Alyuvar Hacmi (MCV) (µ ³)	Ort. Alyuvar Hem. (MCH) (pgr)	Ort. Alyuvar Hem. Yoğun. (MCHC) (%)
1. Kontrol	6,42 ± 0,35	7,54 ± 0,36	14,70 ± 0,14	41,58 ± 0,32	55,14 ± 3,00	19,49 ± 1,60	35,35 ± 2,04
2. Ovar.+Diabet	7,13 ± 0,41	7,46 ± 0,00	14,60 ± 0,16	47,85 ± 1,52	64,14 ± 4,21	19,57 ± 1,61	34,51 ± 1,60
3. Ovar.+Diabet+ E ₂	7,24 ± 0,22	7,54 ± 0,01	14,70 ± 0,10	42,27 ± 1,55 ^a	56,06 ± 3,03 ^b	19,49 ± 1,60	34,77 ± 1,54
4. Ovar.+Diabet+ E ₂ +E vitamini	7,36 ± 0,29	7,61 ± 0,26	14,80 ± 0,14	40,46 ± 0,90 ^{a,c}	53,16 ± 3,00 ^{b,c}	19,44 ± 1,62	36,57 ± 2,01
5. Ovariektomi	6,51 ± 0,23 ^b	7,35 ± 0,35	14,70 ± 0,21	42,10 ± 1,29 ^a	57,27 ± 3,04 ^b	20,00 ± 2,02	34,91 ± 1,52
6. Ovar.+E ₂	6,65 ± 0,21	7,38 ± 0,32	14,80 ± 0,26	40,02 ± 0,95 ^{c,d}	54,22 ± 2,91 ^{c,d}	20,04 ± 2,04	36,98 ± 2,05
7. Ovar.+E ₂ + E vitamini	6,68 ± 0,40	7,47 ± 0,25	14,8 ± 0,19	39,00 ± 3,28	52,20 ± 2,97	19,81 ± 2,01	37,94 ± 2,09

^{a,b}: 2. grup ile kıyaslandığında ^a: $p < 0.01$, ^b: $p < 0.001$

^c: 3. grup ile kıyaslandığında $p < 0.05$

^d: 5. grup ile kıyaslandığında $p < 0.01$

Tartışma

Diabette oluşan hiperglisemi, birçok kronik komplikasyonların nedenleri arasında yer almaktadır (1,2). Ayrıca diabetiklerde antioksidan savunma mekanizmalarında önemli azalma meydana gelmektedir (3-6). Akyuvarlar, vücudun savunma sistemini oluşturan ve enfeksiyonlarda sayıları artan kan hücreleridir. Diabetik hastalarda yüksek kan glikoz seviyesi ve insülin yetmezliği bazı mikroorganizmaların üremesini ve enfeksiyonların şiddetini artırır. Bu durum akyuvarların artışına neden olur (16). Yapılan çalışmalarda, glikoz tolerans bozukluğu bulunan kadınlarda akyuvar sayısının artmış olduğu (17), ayrıca diabetik hastalarda diabetik olmayanlara göre akyuvar sayısının artmış olduğu bildirilmektedir (18, 19). Çalışmamızın tüm gruplarına ait akyuvar sayıları incelendiğinde (tablo 2, şekil 1) ovariektomili + diabetli 3. grubun sadece ovariektomili 5. gruba göre akyuvar sayısındaki artışın, anlamlı bulunması ($p<0.001$) diabetin ekisini göstermektedir.

Hematokrit değer plazma hacmine, alyuvar şekil ve büyüklüğüne bağlı olduğu göz önüne alındığında kan sıvısının azaldığı durumlarda hematokrit değer artar (16). Diabette idrarla fazla su kaybı, glikozillenme ve oksidasyon alyuvar ve diğer şekilli elamanların şekil ve büyüklüklerini etkiler. Buna bağlı olarak da hematokrit değerinde artışlar olur (20). Yapılan çalışmalarda, yüksek hematokrit seviyesine sahip kişilerin koroner kalp hastalığına yakalanma riskinin arttığı, hematokritteki bu artışın nedenlerinden biride diabet olduğu bildirilmiştir (20, 21). Çalışmamızda, hematokrit değerler incelendiğinde (tablo 2, şekil 2), ovariektomili grup ile kıyaslandığında, ovariektomili+diabetli grubun hematokrit değer artışının, istatistiksel olarak anlamlı olması ($p<0.01$) diabetin etkisine bağlı olabileceği düşüncesini akla getirmektedir. Choi ve ark. da (17); yaptıkları çalışmada, glikoz toleransı bozulan diabetik kadınlarda hematokrit değerinin artmış olduğunu belirtmişlerdir. Bodis ve ark. yaptıkları çalışmada, postmenopozal kadınlara HRT (hormon replasman tedavi) tedavisiyle plazma viskozitesi, hematokrit değer ve fibrinojen miktarının azaldığını belirtmişlerdir (22). Ayrıca E_2 'nin kemik iliğinde eritropoezi inhibe ettiği böylece alyuvar sayısını ve hemoglobin miktarını azaltarak hematokrit değeri düşürdüğü ifade edilmiştir (23,24) Çalışmamızda ovariektomili+diabetli 2. gruba, E_2 verilen 3. grup ve sadece ovariektomili 5. grup ile ovariektomi+ E_2 verilen 6. grup ($p<0,01$) kıyaslandığında hematokrit değerinin azalarak normale yaklaşması bildirimlerle (22,23,24) paralellik arz etmektedir. Estradiol seviyesinin azaldığı menopoz döneminde plazma viskozitesi, hematokrit ve fibrinojen miktarının arttığı buna bağlı olarak koroner kalp hastalığına yakalanma riskinin fazla olduğu bildirilmiştir (23, 25). Ilavazhagan ve ark. (26); yaptıkları çalışmalarda E vitamininin, hipoksik ratların artmış hematokrit ve bozulmuş alyuvar şeklini normale getirdiğini ifade etmişlerdir. E_2 ise, dolaşımda lipoproteinlerle E vitamininin taşınması, dağılımı ve dokular tarafından alınması üzerindeki etkilerinden dolayı serum, doku ve lipoproteinlerdeki E vitamini konsantrasyonunu artırdığı bildirilmektedir (13-15)

Ratlara sadece E_2 verilmesi yada E_2 'nin E vitaminini korumasından dolayı, E_2 ile birlikte E vitamini de verilmesinin daha etkili olabileceği, düşüncesiyle yaptığımız çalışmada 2. gruba, E_2 ile E vitaminini birlikte verdiğimiz 4. grubu kıyasladığımızda hematokrit değerinin normal değere doğru anlamlı ($p<0.01$) azalması, düşüncemizi destekler niteliktedir.

Glikoz miktarı artan diabetik hastalarda yapılan çalışmalarda, glikozillenme ve oksidasyon nedeniyle alyuvarların şekil ve büyüklüğünün artmasına bağlı olarak MCV değerinin arttığı bildirilmiştir (27, 28). Diabetiklerde artmış MCV seviyesinin (28-30), insülin tedavisiyle normal seviyeye geldiği belirtilmiştir (18). Ayrıca diabetik hastalardaki erken ölüm için risk faktörleri arasında yüksek MCV seviyesinin olduğunu bildirilmiştir (31). Çalışmamızda, MCV değerleri incelendiğinde (tablo 2, şekil 3) sadece ovariektomili 5. grup ile ovariektomi+diabetli 2. grup kıyaslandığında MCV seviyesindeki anlamlı artış ($p<0.001$) diabetin etkisine bağlı olabilir. E vitamini önemli antioksidanlardan biridir. En önemli görevi serbest radikallerin dejeneratif etkilerine karşı hücre zarlarının korunmasını sağlamaktır (7-10). Alyuvarların oksidasyonunu ve deformasyonunu engelleyebilir (26). Ayrıca diabetiklerde enzimatik olmayan glikozillenmeyi engelleyerek kanda bulunan proteinlerin glikozillenmesini azaltır (11). E_2 , aromatik zincirindeki OH gruplarından bir H atomunu, okside olmuş E vitamini radikale vermesiyle E vitaminini yenileyebilir ve konsantrasyonunu artırabilir (12). E_2 'nin gerek serum gerekse diğer dokularda E vitamini konsantrasyonunu artırması nedeniyle, sadece E_2 verilmesi veya ikisinin kombine kullanılmasının daha etkili olabileceği düşüncesiyle, yaptığımız çalışmada ovariektomili diabetli 2. gruba kıyasla, E_2 verilen 3. grup ile E_2 +E vitamini birlikte verilen 4. grupta önemli bir fark görüldü ($p<0.001$). Ayrıca 3. grup ile 4. grup ($p<0.05$), 5. grup ile grup 6 ($p<0.01$) kıyaslandığında MCV değerlerinde anlamlı azalma görüldü. Bu da MCV'nin normal değerlere doğru anlamlı azalması düşüncemizi destekler niteliktedir.

Diabetiklerde ve menopozdaki kadınlarda yapılan çalışmalarda alyuvar sayısı, hemoglobin miktarı MCH, ve MCHC değerlerinde istatistiksel anlamda bir fark bildirilmemiştir (32). Ayrıca, ineklerin östrüs siklusunun farklı dönemleri boyunca yapılan karşılaştırmada alyuvar sayısı, hemoglobin miktarı, MCH ve MCHC değerlerinde istatistiksel anlamda bir fark olmadığı bildirilmiştir (33). Postmenopozal kadınlara uygulanan HRT tedavisi ile alyuvar sayısındaki artışın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı (32), ayrıca Çay ve ark. yaptıkları çalışmada E vitamini ve selenyum verilen ratların (10), Leonart ve ark. E vitamini erilen insanların, alyuvar sayılarında istatistiksel anlamda bir farklılık gözlenmediğini bildirmişlerdir (34). Çalışmamızda, gruplar arasında alyuvar sayısı ve hemoglobin miktarı, MCH ve MCHC değerleri açısından önemli bir fark olmadığı görülmüştür.

Sonuç olarak akyuvar sayısı, hematokrit ve MCV değerlerindeki anlamlı artışın diabetin etkisine bağlı olabileceğini ve diabetin bu olumsuz etkisine karşı E_2 veya E_2 +E vitamini birlikte verilmesiyle bu değerlerin

normale dönebileceğini gözlemledik. Bu nedenle, ovariektomize ve diabetik veya sadece ovariektomize ratlara estradiol uygulanması bozulan kan tablosuna yararlı olabileceği söylenebilir. E₂'nin bu olumlu etkisine

E vitaminin de önemli katkı sağlaması nedeniyle E₂ ve E vitaminin birlikte kullanılması daha yararlı olacağı ifade edilebilir.

Kaynaklar

1. Yenigün M, Altuntaş Y. Her yönüyle diabetes mellitus. 2. baskı, İstanbul: Nobel, İ2001.
2. Persky Adam M et al. Protective effect of estrogens against oxidative damage to heart and skeletal muscle in vivo and in vitro. (44463). P.S.E.B.M. 2000 223: 59-66.
3. Ertüngealp E., Seyisoğlu H. Menopoz ve osteoporoz. İstanbul: 2000.
4. Aksakal M, Çay M, Nazıroğlu M. Ratlarda E vitaminin alveoler ve peritoneal makrofajların fagositik aktivitesi üzerindeki etkisi. F.Ü. Sağlık Bil. Dergisi 1997; 11(2) 183-189.
5. Üstündağ B, Çay M, Özercan İ.H, Nazıroğlu M, İlhan N. streptozotocinle deneysel diabet oluşturulmuş ratlarda vitamin E'nin kan glukoz düzeyi ve nefropatik komplikasyonlar üzerindeki etkisi. Fırat Tıp Dergisi 1996; 1(2): 73-78.
6. Costa da Vieira VA, Vianna LM. Effect of α -tocopherol supplementation on blood pressure and lipidic profile in streptozotocin-induced diabetes mellitus in spontaneously hypertensive rats. Clinica Chimica Acta 2005; 351: 101-104.
7. Basu TK, Temple NJ & Garg ML. Antioxidants in human health and disease. CABI Publishing 1999.
8. Aydılek N. Testeron ve E vitaminin tavşanlarda bazı pıhtılaşma faktörleri lipid peroksidasyonu ve lipid değerleri üzerine etkileri. Doktora Tezi, Elazığ: Fırat Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2002.
9. Young V, Garza C. DRI (Dietary Reference Intakes) for vitamin C, vitamin E, selenium, and Carotenoids. National Academy Press Washington, 2000.
10. Çay M., Nazıroğlu M. Effects of intraperitoneally - administered vitamin e and selenium on the blood biochemical and haematological parameters rats. Cell Biochem 1999; 17(2): 143-148.
11. Ceriello et al. Vitamin E reduction of protein glycosylation in diabetes New prospect for prevention of diabetic complications? Diabetes Care 1991; 14(1): 68-72.
12. Wen Y et al. The effects of hormone replacement therapy on vitamin E status in postmenopausal women. Maturitas 1997; 26: 121-124.
13. Clemente C et al. α -Tocopherol and β -carotene serum levels in post-menopausal women treated with transdermal estradiol and oral medroxyprogesterone acetate. Horm. Metab. Res 1996; 28: 558-561.
14. M. Huang et al. Low concentrations of 17 β -estradiol reduce oxidative modification of low-density lipoproteins in the presence of vitamin C and vitamin E. Free Radical Biology & Medicine 1999; (27): 438-441.
15. Shwaery GT et al. Antioxidant protection of LDL by physiological concentrations of 17 β -estradiol. 17 β -Estradiol requirement for estradiol modification. Circulation 1997; 95: 1378-1385.
16. Yılmaz B. Fizyoloji Canlılık olaylarıyla ilgili fiziksel ve kimyasal kurallar, beden sıvıları, kan, bağışıklık, alerji, lenf, kemik iliği ve kan dolaşımı Ankara:2000.
17. Choi KM et al. Comparison of serum concentrations of C-reactive protein, TNF- α , and interleukin 6 between elderly Korean women with normal and impaired glucose tolerance. Diabetes Research and Clinical Practice 2004; 64: 99-106.
18. Gustavasson Gunnar Carl, Agardh Carl-David. Markers of infliation in patients with coronary artery disease are also associated with glycosylated haemoglobin A_{1c} within the normal range European Heart Journal 2004; 25: 2120-2124
19. Persson SU et al. Reduced number of circulating monocytes after institution of insulin therapy—relevance for development of atherosclerosis in diabetics? Angiology 1998; 49(6): 423-23.
20. Brown DW et al. Hematocrit and the risk of coronary heart disease mortality. American Hearth Journal 2001; 142: 657-663.
21. Beatriz Y et al. Blood pressure and hematocrit in diabetes and the role of endoehelial responses in the variability of viscosity 2006; (29): 1523-1528.
22. Bodis J et al. Estrogen: an instrument or the conductor of the orchestra? Human Reproduction 2003; 18(8): 1561-1563.
23. Drake JR, Fitch CD. Status of vitamin E as an erythropoietic factor. Am J Clin Nutr 1980; 33(11): 2386-93.
24. Bleiberg İ, Perah G. Sex hormones and the regulation of erythroid spleen colonies development of fetal liver origin. Blood 1975; (4) 45.
25. Gelmini G et al. Effect of ovariektomy on blood and plasma viscosity, fibrinogen and whole blood filterability. Maturitas 1989; (11)3: 199-207.
26. İlavazhagan G et al. Effect of vitamin E supplementation on hypoxia-induced oxidative damage in male albino rats. Aviat Space Enverion Med 2001; 72 (10): 899-903.
27. Bock HA et al. Real and artefactual erythrocyte swelling in hyperglycaemia. Diabetologia. 1985; 28(6): 335-8.
28. Manodori AB, Kuypers FA. Altered red cell turnover in dabetic mice. J Lab Clin Med 2002; (3): 140.
29. Tirelli et al. Changes in mean erythrocyte volume and 2,3-diphosphoglycerate in two groups of diabetic subjects. Boll Soc Ital Sper. 1983; 59(11): 1749-54.
30. James A et al. Inaccuracy in automated measurement of hematocrit and corpuscular indices in the presence of severe hyperglycemia. Blood;1981; (6): 57.
31. Balkau B et al. Risk factors for early death in non-insulin dependent diabetes and men with known glucose tolerance status. BMJ;1993; 31.

32. Nazıroğlu M, ŐimŐek M, ŐimŐek H, Aydilek N, Őzcan Z, Atılgan R The effects of hormone replacement therapy combined with vitamins C and E on antioxidant levels and lipid profiles in postmenopausal women with Type 2 diabetes. *Clinica Chimica Acta* 2004; 344: 63-71.
33. Yıldız MF. Sağlıklı postmenopozal kadınlarda çeŐitli hormon replasman tedavisi yŐntemlerinin serum yŐksek duyarlıklılı C-reaktif protein dŐzeylerine etkilerinin araştırılması. Fırat Őniversitesi Tıp FakŐltesi Kadın Hastalıkları ve Dođum Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi. Elazığ: Fırat Őniversitesi Sağlık Bilimleri EnstitŐsŐ 2004.
34. Leonart MS et al. Effect of vitamin E on red blood cell preservation. *Braz J Med Biol Res* 1989; 22(1): 85-86.