

**T.C.
ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**STZ İLE TİP 1 DİYABET OLUŞTURULAN SIÇANLARDA *Cyclotrichium
niveum* EKSTRAKTININ BAZI BİYOKİMYASAL PARAMETRELER
ÜZERİNE ETKİSİ**

İSMAİL GENÇ

BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

2017

T.C.
ADİYAMAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**STZ İLE TİP 1 DİYABET OLUŞTURULAN SIÇANLARDA *Cyclotrichium*
niveum EKSTRAKTININ BAZI BİYOKİMYASAL PARAMETRELER
ÜZERİNE ETKİSİ**

İsmail GENÇ

Yüksek Lisans Tezi

Biyoloji Anabilim Dalı

Bu tez 03/02/2017 tarihinde aşağıdaki jüri üyeleri tarafından oybirliği/oyçokluğu ile kabul edilmiştir.

Yrd. Doç. Dr. Mehmet GÜVENÇ

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Mehmet TUZCU

ÜYE (BAŞKAN)

Yrd. Doç. Dr. Ahmet ÖZKAYA

ÜYE

Prof. Dr. Ramazan GÜRBÜZ

Enstitü Müdürü V.

Bu çalışma Adıyaman Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir.

Proje No: FB EYL/2014-0006

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaktan yapılan bildirişlerin, çizelge ve fotoğrafların kaynak gösterilmeden kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

STZ İLE TİP 1 DİYABET OLUŞTURULAN SIÇANLARDA *Cyclotrichium niveum* EKSTRAKTININ BAZI BİYOKİMYASAL PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİSİ

İsmail GENÇ
Adıyaman Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Biyoloji Anabilim Dalı

Danışman : Yrd. Doç. Mehmet GÜVENÇ
Yıl:2017 Sayfa sayısı:57

Jüri : Yrd. Doç. Dr. Mehmet GÜVENÇ
: Yrd. Doç. Dr. Mehmet TUZCU
: Yrd. Doç. Dr. Ahmet ÖZKAYA

Bu çalışmada, STZ ile Tip 1 diyabet oluşturulan ratlarda *Cyclotrichium niveum*'un koruyucu etkileri araştırıldı. Yağ asitleri, glutatyon (GSH), ADEK vitamin düzeyleri belirlendi. Çalışmada 200-250 gr ağırlığında rastgele seçilen 28 adet yetişkin erkek *Wistar albino* sıçan 4 gruba ayrıldı. Her grupta 7 sıçan olacak şekilde ayarlandı. Kontrol grubu standart diyetle beslendi. Diyabet grubuna STZ uygulaması 55 mg/kg STZ uygulandı. D +DN grubu karışımı 55 mg/kg STZ + 4 ml/kg DN, 4 ml/kg oragastrik olarak verildi. DN grubu sıcak suda (100 ml), kurutulmuş 20 gr CN bitkisi demlemeye bırakıldı. 4 ml/kg oragastrik olarak verildi. Karaciğer dokusunda palmitik asit (16:0) düzeyinin STZ ve STZ+DN gruplarında azalma olduğu saptandı (p<0.001). Alfa linolenik asit (18:3, n- 3) düzeyinde kontrole göre STZ ve STZ+DN grubunda azalma tespit edildi (p<0.01). Dokosaheksaenoik asit (22:6, n-3) yağ asidi düzeyinde kontrol gruplarına göre STZ ve STZ+DN grup düzeylerinde istatistiksel olarak artış meydana geldiği gözlemlendi (p<0.001). Karaciğer dokusunda Retinol ve K₂ vitaminlerinin STZ ve STZ+DN gruplarının kontrole göre anlamlı şekilde arttığı görüldü (p>0.05). Kontrole göre vitamin D₃ ve Alfa-tokoferol düzeylerinin STZ ve STZ+DN gruplarında belirgin bir şekilde azaldığı saptandı (p<0.001). Glutatyon (GSH) düzeyinin ise kontrole göre tüm guruplarda azaldığı görüldü (p<0.001). Deney sonuçlarımıza göre, STZ ile diyabet oluşturulan sıçanlarda *Cyclotrichim niveum* ekstraktının ADEK vitaminleri, yağ asitleri ve glutatyon (GSH) üzerine farklı düzeylerde etkileri olduğu tespit edildi.

Anahtar Kelimeler: STZ, GSH, Oksidatif Stres, Yağ Asiti Bileşimi, α -tokoferol.

ABSTRACT

MSc THESIS

EFFECT OF *Cyclotrichium niveum* EXTRACT ON SOME BIOCHEMICAL PARAMETERS OF STZ INDUCED TYPE 1 DIABETIC RATS

İSMAIL GENÇ

Adiyaman University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Biology

Supervisor: Asst. Prof.Dr. Mehmet GÜVENÇ
Year: 2017 Number of pages:57

Jury : Asst. Prof. Dr. Mehmet GÜVENÇ
: Asst. Prof. Dr. Mehmet TUZCU
: Asst. Prof. Dr. Ahmet ÖZKAYA

In this study, protective effects of *Cyclotrichium niveum* were investigated in rats with STZ type 1 diabetes. Fatty acids, glutathione (GSH), ADEK vitamin levels were determined. In the study, 28 adult male Wistar albino rats randomly selected at a weight of 200-250 gr were divided into 4 groups. Each group was set to have 7 rats. The control group was fed with the standard diet. STZ administration 55 mg / kg STZ was administered to the diabetes group. The D+DN group mixture was given 55 mg/kg STZ+ 4 ml/kg DN, 4 ml/kg orogastric. The DN group was left in the hot water (100 ml) to brew 20 grams of dried CN plant. 4 ml/kg was given orally. It was found that palmitic acid (16:0) level in the liver tissue decreased in STZ and STZ + DN groups ($p < 0.001$). There was a decrease in the STZ and STZ + DN groups compared to control at the level of alpha linolenic acid (18: 3 n-3) ($p < 0.01$). There was a statistically significant increase in the levels of STZ and STZ + DN groups in docosahexaenoic acid (22: 6, n- 3) fatty acid groups compared to the control groups ($p < 0.001$). It was observed that STZ and STZ+DN groups of retinol and K₂ vitamins increased significantly in liver tissue compared to the control ($p > 0.05$). The levels of vitamin D₃ and Alfa-tocopherol in STZ and STZ + DN groups decreased significantly ($p < 0.001$) in comparison with the control group. The levels of glutathione (GSH) in all groups were decreased when compared to control group ($p < 0.001$). According to our experimental results, it was determined that adducts of *Cyclotrichim niveum* extract had effects on fatty acids and glutathione (GSH) at different levels in rats STZ induced diabetes.

Key words: STZ, GSH, Oxidative Stress, Fatty Acid Composition, α -tocopherol.

TEŐEKKÖR

Bu tez çalıŐmasının baŐından sonuna kadar her aŐamasında bana yardımcı olan, deneyim, tecrübe ve bilgilerini titizlikle aktaran danışman hocam Yrd. Doç. Dr. Mehmet GÜVENÇ'e, yüksek lisans eğitimin süresince tüm laboratuvar imkânlarını sunan Adıyaman Üniversitesi Biyoloji Bölümü Başkanlığına, Yrd. Doç. Dr. Mehmet TUZCU'ya, Doç. Dr. A. Zafer TEL'e, Doç. Dr. Cemal ORHAN'a, Doç. Dr. M. Zülfü YILDIZ'a çalışma arkadaşlarım Tülay YELTEKİN'e, İbrahim DOĞAN'a, Merve Kevser FURKAN'a ve eğitim hayatım boyunca bana her konuda destek olan sevgili aileme; TeŐekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	viii
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Tarihçe.....	2
1.2. Diyabet'in Çeşitleri.....	3
1.2.1. Tip 1 diyabet.....	3
1.2.2. Tip 2 diyabet.....	5
1.2.3. Gestasyonel diyabet.....	6
1.2.4. Diyabetin teşhis ve komplikasyonları.....	6
1.3. İnsülin.....	7
1.3.1. İnsülinin fonksiyonu.....	8
1.3.2. Karbonhidrat metabolizmasına etkisi.....	8
1.3.3. Yağ metabolizmasına etkisi.....	8
1.3.4. Protein metabolizmasına etkisi.....	8
1.4. Serbest Radikaller.....	9
1.5. Oksidatif Stres.....	11
1.6. Deneysel Diyabet.....	12
1.7. Antioksidanlar.....	13
1.7.1. Antioksidanların sınıflandırılması.....	15
1.7.1.1. Enzimatik antioksidanlar.....	15
1.7.1.2. Enzimatik olmayan (nonenzimatik) antioksidanlar.....	15
1.8. Lipofilik Vitaminler.....	15
1.8.1 E Vitamini (α -Tokoferol).....	15
1.8.1.1. E vitamininin gereksinim ve kaynakları.....	16
1.8.1.2. E vitamininin antioksidan özelliği.....	16
1.8.1.3. E vitamininin toksisitesi.....	17
1.8.1.4. E vitamininin yetersizliği.....	17
1.8.2. A Vitamini (Retinol).....	18
1.8.3. D Vitamini.....	18

1.8.3.1. D vitamininin hücrel etkileri.....	19
1.9. Yağ Asitleri.....	20
1.9.1. Esansiyel yağ asidi metabolizması ile diyabet arasındaki ilişki.....	21
1.10. <i>Cyclotrichium Niveum</i>	22
1.11. Glutasyon (GSH).....	23
1.12. Çalışmanın Amacı.....	24
2. MATERYAL VE METOD.....	25
2.1. Materyal.....	25
2.2. Kimyasal Maddeler ve Organik Çözücüler.....	26
2.3. ADEK Vitaminlerinin Analiz Metodu.....	26
2.4. Lipitlerin Ekstraksiyonu.....	27
2.5. Yağ Asidi Metil Esterlerinin Hazırlanması.....	27
2.6. Yağ Asidi Metil Esterlerinin Gaz Kromatografik Analizi.....	28
2.7. Glutasyon Tayini.....	29
2.7.1. Deney hayvanları haftalık grup ortalama ağırlıkları.....	29
2.7.2. Hayvanlarda deney süresince gözlenen açlık kan şekerleri.....	29
3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	30
4. BULGULAR.....	31
4.1. Yağ Asidi Parametreleri.....	31
4.2. Lipofilik Vitamin Parametreleri ve GSH Düzeyleri.....	34
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	36
KAYNAKÇA.....	43
ÖZGEÇMİŞ.....	57

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1.1. Serbest radikallerin hücredeki başlıca zararları	10
Çizelge 1.2. Reaktif oksijen türleri	10
Çizelge 2.1. Deney hayvanlarına verilen yemin bileşimi	25
Çizelge 2.2. Deney hayvanları haftalık grup ortalama ağırlıkları	29
Çizelge 2.3. Hayvanlarda deney süresince gözlenen açlık kan şekerleri değerleri	29
Çizelge 4.1. Yağ asidi kompozisyonu.....	31
Çizelge 4.2. Lipofilik vitamin parametreleri ve GSH düzeyleri	35

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Tip 1 diyabette görülen metabolik düzensizlikler	4
Şekil 1.2. Tip 1 diyabetin patolojisi	5
Şekil 1.3. İnsan insülin molekülünün kimyasal yapısı	7
Şekil 1.4. STZ'nin kimyasal yapısı	12
Şekil 1.5. Vitamin E (α -tokoferol) kimyasal yapısı	15
Şekil 1.6. Retinol, retinal ve retinoik asit moleküllerinin kimyasal yapısı.....	18
Şekil 1.7. Vitamin D ₂ ve D ₃ oluşumu, vitamin D ₃ 'ün 1,25-dihidroksikolekalsiferole dönüşü	19
Şekil 1.8. Memelilerdeki esansiyel olmayan yağ asitlerinin metabolik yolu	20
Şekil 1.9. Memelilerdeki esansiyel yağ asitlerinin metabolik yolu.....	21
Şekil 1.10. <i>Cyclotrichium niveum</i>	22

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADA	: Amerikan Diyabet cemiyeti
ALX	: Alloxan
CN	: <i>Cyclotrichium niveum</i>
DN	: Dağnanesi
GC	: Gaz Kromatografisi
GSH	: Glutasyon
GSH-Px	: Glutasyon peroksidaz
H ₂ O ₂	: Hidrojen Peroksit
MDA	: Malondialdehit
MUFA	: Tekli doymamış yağ asitleri
PUFA	: Çoklu doymamış yağ asitleri
ROT	: Reaktif oksijen türleri
SCD	: Stearoyl-CoA desaturaz
STZ	: Streptozotosin
TBA	: Tiyobarbitürik asit
TCA	: Trikloroasetik asit
ΣUSFA	: Toplam doymamış yağ asiti
ΣSFA	: Toplam doymuş yağ asiti
16:0	: Palmitik asit
16:1, n-7	: Palmitoleik asit
18:0	: Stearik asit
18:1, n-9	: Oleik asit
18:2, n-6	: Linoleik asit
18:3, n-6	: γ-Linoleik asit
20:4, n-6	: Araşidonik asit
22:6, n-3	: Deoksaheksaenik asit

1. GİRİŞ

21. Yüzyıl'da fiziksel aktivitenin azalması yaşam ve beslenme tarzının değişmesiyle birlikte diyabet, obezite, nonalkolik karaciğer yağlanması gibi metabolik hastalıklar, özellikle gelişmiş toplumlarda hızla artış göstermektedir. Bu hastalıkların içerisinde yaygın olarak görülen ise diyabettir. Diyabet (Diabetes mellitus, DM), Dünya Sağlık Örgütü (WHO, DSÖ) tarafından çok çeşitli etiyolojilerin neden olduğu insülin sentezi yetersizliği, fonksiyonu (direnci) ya da her iki mekanizmada birden görülen bozulmalardan ortaya çıkan karbonhidrat, yağ veya protein metabolizmasındaki düzensizliklere defektlere bağlı olarak gelişen kronik hiperglisemi ile birlikte görülen metabolik bir hastalık olarak belirtilmektedir (WHO 1999, Altuntaş, 2001).

Diyabet, dünyada sık rastlanan epidemik bir hastalıktır ve özellikle hayat kalitesi üzerine olumsuz bir etkiye yol açabilmektedir.

DM, gelişmiş ülkelerdeki beş ana ölüm sebeplerinden biri olarak dünyada sık görülen kronik hastalıkların başında gelir. Aynı zamanda bu endokrin hastalık gelişmiş ülkelerde yaygın olmaya başlamıştır. 2000'li yıllarda dünyada yaklaşık olarak 320 milyon, ülkemizde yaklaşık 5 milyon diyabetli hasta varken 2013'te dünyada görülme sıklığı % 8.3 ve öngörülen 382 milyon taşıyıcısı ülkemizde yaklaşık olarak 7 milyon diyabet hastası olduğu tahmin edilmekte ve bu sayının 2035'te % 8,8 ve 592 milyon taşıyıcıya ulaşacağı öngörülmektedir (Güvenç 2004, Güvenç 2008, Guariguata 2014).

Diyabet, insülin hormon salgısının ve insülin etkisinin kısmi veya tamamen eksikliği sonucu hiperglisemi ile insülin hareketindeki lezyonlar, insülin salgılanmasında yetersizlik veya insüline verilen yanıtta azalma sonucu karbohidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozukluklar görülmektedir (Altuntas 2001, Conget 2002, Anonymous 2006, Burtis 2008).

Lipid ve protein oksidasyonu ile serbest radikallerin artması sonucunda proteinler, lipidler ve nükleik asitlerle reaksiyona girerek membran yapısının bozulmasına, genetik mutasyonlara, proteinlerde yapısal veya fonksiyonel değişikliklere sebep olur. (Vincent 2004). Bunun sonucu olarak büyük ve küçük vasküler lezyonlar içeren çeşitli komplikasyonlar gelişir (Duckworth 2001).

Özellikle peroksid düzenlenmesindeki ve geçiş metalleri metabolizmasındaki bu bozukluklar, hastalığın meydana gelmesinde ve uzun dönem komplikasyonlarında önemli etkiye sahiptirler (Shoff vd. 1993). Vücutta serbest radikal üretiminin artmasıyla, antioksidan savunma mekanizmalarının yetersiz kalması ve proteinlerin glikozilasyonu ile birlikte özellikle zayıf kontrollü diyabetlerde ateroskleroz, retinopati, hipertansiyon gibi diyabet komplikasyonları gelişir (Water vd. 1991).

Hiperglisemi ile birlikte glikoz oksidasyonu, proteinlerin nonenzimatik (enzimatik olmayan) glikasyonun artmasıyla proteinler oksidatif yıkıma uğrar. Oksidatif yıkımla beraber antioksidan savunma sisteminin yetersiz kalması sonucu serbest radikallerin artmasıyla diyabetes mellituslu bireylerde oksidatif stres oluşur (Kuyvenoven ve Meinders 1999, West 2000). Oksidatif stresin oluşmasıyla prooksidan (öncül oksidanların) ve antioksidanlar arasındaki denge prooksidanlar lehine bozulur (Yu, 1994). Dokuları ve hücreleri oksidatif bozukluklardan, antioksidan etkisi gösteren enzimatik olan ve olmayan antioksidan maddeler korur. Antioksidanların hücredeki düzeylerine fizyolojik, patolojik ve besinsel birçok faktör etki eder. Bazı antioksidan enzimler, glutasyon (GSH) ve diğer tiyol kaynakları hücresel oksidasyon ve redüksiyon (redox) olaylarında önemli bir faktör olarak rol oynarlar (Ji 1995).

1.1. Tarihçe

Diyabet, ilk kez M.Ö 1500 yılında Ebers papirüslerinde belirtilmiş ve burada bol su içme ve bol idrardan bahsedilmektedir. Diyabet, eski Yunanca'da "sifon" anlamında kullanılmaktadır ve aşırı idrar yapılmasını ifade etmektedir. Diyabet, yine eski Yunanca'da "bal" anlamına gelen "mel" kelimesinden türemiştir (Hatemi 1996). Milattan 150 yıl önce, ilk defa "diabetes" adını kullanan Areteustur (Hatemi 1996).

M.S. 7. Yüzyılda Mısırlı, Hintli ve Çinliler tarafından diyabet hastalarında idrarın şekerli olduğu tespit edilmiş ve "Lemahudmeha-ballı idrar" tanımlaması yapılmıştır. Ünlü Türk hekimi İbn-i Sina; diyabet hastalarının idrarındaki tortuda bal tadını belirlemiş ve diyabetiklerde ilk kez gangreni tanımlamıştır (Erdoğan 2003).

İbn-i Sina diyabet teşhisi ve tedavisi hakkında "İbn el-Isehezzar" adlı bir kitap yayınlamıştır. Bu kitap M.S. 900-1500 tarihleri arasında tüm dünyada okullarda tıp dersi kitabı olarak okutulmuş ve kabul görmüştür.

İleriki yıllarda laboratuvar tekniklerinde gelişmeler olmuştur. Onaltıncı yüzyılda Thomas Willis idrarda şeker ölçümünü gerçekleştirmiş, Claude Bernard ise ilk kan şekeri tayini yapmıştır.

2000'li yıllarda immünolojik ve genetik çalışmalarla yeni kazanımlar elde edilirken, hastalığın engellenebilmesi ve tedavisi yönünde araştırmalar devam etmektedir (Yenigün 2001, Başkal 2003).

1.2. Diyabet'in Çeşitleri

Diyabetin çeşitli tipleri vardır. Diyabetin bütün formları ya dolaşımdaki insülin yoğunluğunun azalmasından (insülin yetersizliği) ya da hedef dokuların insüline yanıt vermedeki azalmadan (insülin rezistansı) kaynaklanmaktadır.

Dünyada en çok kabul gören Diyabet sınıflaması Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından önerilendir ve Diyabet üç ana sınıfta toplanmaktadır.

Bu sınıflamaya göre:

- I. Tip-1 Diyabet: İnsülin Bağımlı Tip
- II. Tip-2 Diyabet: İnsülin Bağımsız Tip
- III. Gebelik diyabeti (Gestasyonel diyabet) (Shuman 1998, Huysal 1999).

1.2.1. Tip 1 Diyabet

Diyabetin bu türü beta hücrelerinin otoimmün olarak hasar görmesi sonucu meydana gelen genç tipi diyabet, primer diyabet ya da ketoza yatkın diyabet gibi isimlerle bilinmektedir.

Tip-1 diyabette langerhans adacıklarındaki beta hücrelerinin yıkıma uğramasıyla beta hücrelerinin sayıları azalır ve bu azalmaya bağlı olarakta kandaki insülin seviyesi düşmekte ya da durmaktadır. Sonuçta kandaki insülin seviyesi düşmekte ve bu tip hastalar insüline bağımlı hale gelmektedir.

Adacık hücre harabiyetinden birbirine bağımlı üç mekanizma sorumludur. Bunlar genetik eğilim, otoimmünite ve çevresel faktörlerdir (Kumar vd. 2005).

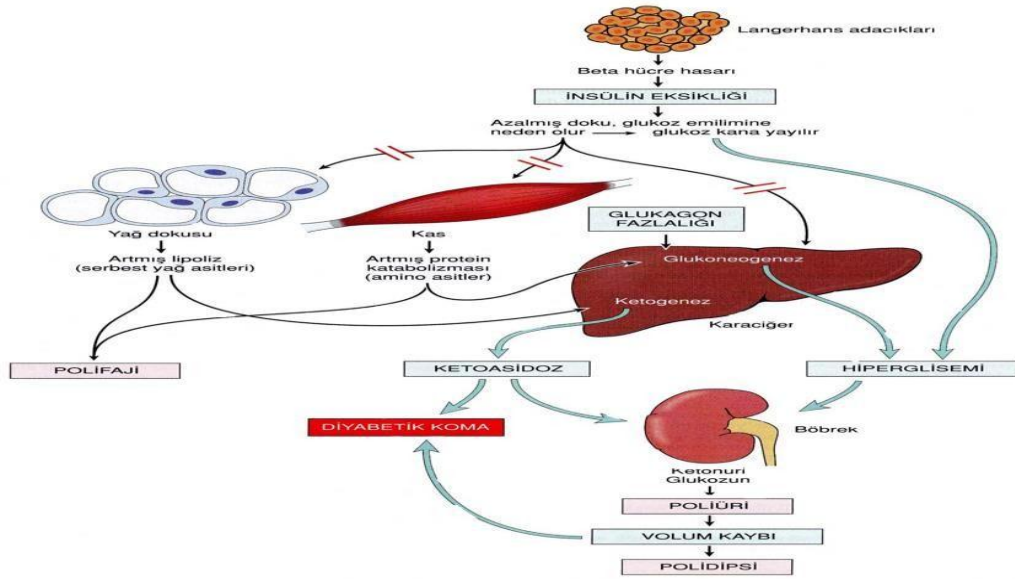
Tip 1 diyabetliler tüm diyabetlilerin yaklaşık %5-15 kısmını oluşturmakta ve yapılan epidemiyolojik çalışmalarla her yıl ortalama 50.000 yeni tip 1 diyabetli hasta bu rakamlara eklenmektedir. Bu diyabet türünde polidipsi, poliüri, kilo kaybı gibi şikâyetler çok belirgindir ve hiperglisemi ile ketoasidoz koması çok karşılaşılan yan etkileri arasında yer almaktadır (Mavi vd. 1997, Evans vd.1999).

Polidipsi (aşırı su içme): Poliüriden kaynaklanan dehidratasyona bağlı olarak gelişmektedir.

Poliüri (sık idrar yapma): Glukozun ozmotik aktivitesi nedeni ile renal tübüllerden suyun reabsorbsiyonun olmaması sonucu ortaya çıkmaktadır.

Polifaji (aşırı yeme): İnsülin yetersizliğinden dolayı kandaki şeker hücre içine girememekte bunun neticesinde de hücrelerden beyine sürekli açlık sinyali gönderilmektedir. Sık yemek tüketilmesine rağmen şeker hücre içine alınamadığı için açlık hissi sürekli devam etmektedir. Vücut yenilen besinleri enerjiye dönüştürememekte ve sonuç olarak halsizlik ve kilo kaybı sorunları ortaya çıkmaktadır.

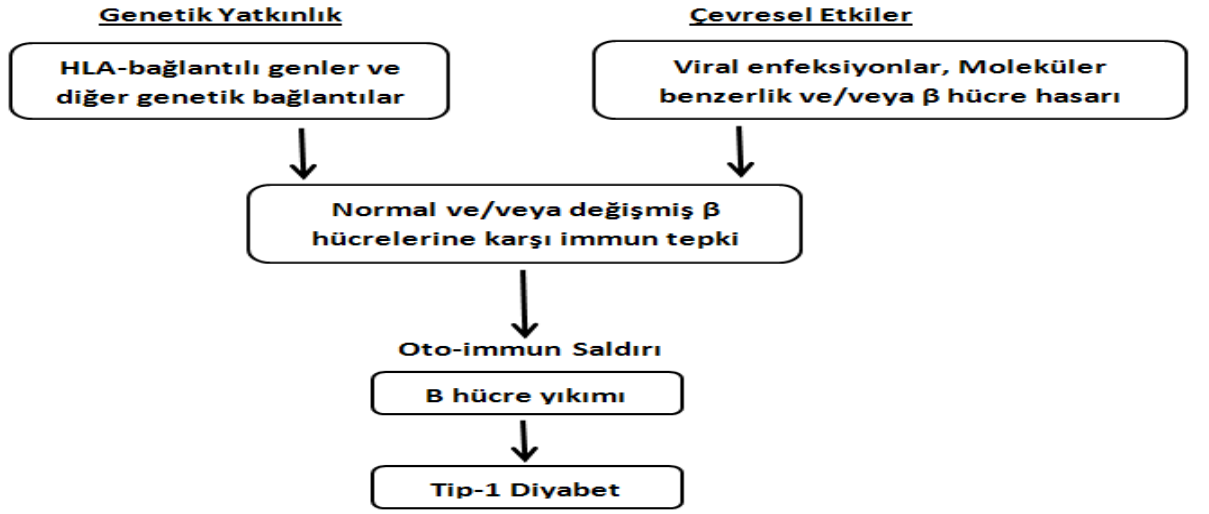
Hiperglisemi pankreasın endokrin kısmını oluşturan langerhans adacıklarındaki insülin sentezinden sorumlu β hücrelerinin harabiyeti sonucu ortaya çıkan şiddetli insülin azalması veya bitmesi ile kanda glukoz seviyesinin artışı olarak adlandırılan metabolik bir durumdur (Eiselein vd. 2004).



Şekil 1.1 Tip 1 Diyabette görülen metabolik düzensizlikler (Kumar vd. 2005).

Tip 1 diyabette primer bozukluk pankreasın beta hücrelerinden insülin sekresyonunun (salgılanmasındaki) azalmasıdır (Samreen, 2009). Pankreas beta hücre kitlesinin hasarlanması ve %80–90 kaybı ile insülin sekresyon (salgılanma) kapasitesi yetersiz hale geçmekte ve hepatik glukoz üretimi düzenlenememektedir.

Klinik semptomatik hipergliseminin başlangıcında dolaşımdaki insülin seviyesi azdır. Bu dönemde yüksek doz ekzojen insülin tedavisi gereklidir. Çünkü bu hastalarda sadece insülin eksikliği değil, insülin direnci de vardır (Gürbüz, 2005).



Şekil 1.2. Tip 1 diyabetin patolojisi (Kangralkar, 2010).

1.2.2. Tip 2 Diyabet

Diyabet dünya çapında yaygın olan tipidir ve prevalansı (yaygınlığı) gittikçe artmaktadır (Fagot, 2000). Tip 2 diyabet genellikle aşırı kilo ve insülin direnci içeren farklı faktörlerden oluşan (heterojen) bir hastalıktır (Samreen, 2009). Karaciğer, kas ve adipoz dokuda insülin duyarlılığının azalması sonucu oluşan ve beta hücre fonksiyon bozukluğu ile karakterize edilir (Gürbüz, 2005).

Tip 2 diyabetin doğal gelişiminde 3 faz vardır. Birinci fazda insülin direncinin varken henüz plazma glukozu normaldir. Bu dönemde hiperinsülinemi vardır. İkinci fazda insülin direnci daha da ilerlemiştir.

Üçüncü fazda ise insülin direncinde bir farklılık olmamasına rağmen insülin salgısı azalmaktadır ve açlık hiperglisemisi ile DM oluşmaktadır (Samreen, 2009).

Tip 2 diyabet Uluslararası Diyabet Federasyonu göre, gelişmiş ülkelerde %85–95 ve gelişmekte olan ülkelerde ise daha da yüksek bir oranda görüldüğü belirtilmektedir.

Diyabetin gelişimi uzun süreçler alabilir. Tip 2 diyabet yetişkin diyabeti ve insülin bağımsız diyabet olarak adlandırılan diyabet şeklidir (Samreen, 2009).

1.2.3. Gestasyonel Diyabet

Önceden diyabeti olmayan bazı kadınlarda gebeliğin özellikle 3. Trimester döneminde gelişebilen geçici bir metabolik hastalıktır. Hormonal değişiklikleri aşırı kilo ve kalıtsal (ailede görülen) diyabet bu hastalığa katkıda bulunur. Amerikan Diyabet Derneğine göre, gebe kadınların yaklaşık %4'ünde gestasyonel diyabet gelişir. Gestasyonel diyabet, anne ve bebek için preeklampsi, erken doğum, makrozomi (büyük boy bebek), bebekte sarılık ve solunum güçlüğü gibi sorunlara yol açabilir (Samreen, 2009).

1.2.4. Diyabetin Teşhis Ve Komplikasyonları

Diyabetin tanı ölçütleri aşağıdaki gibi sıralanmaktadır (ADA 2006);

1. Diyabet teşhisi konulan kişilerde, rastgele ölçülen plazma glukoz düzeyinin 200 mg/dl-1 ve üstünde olması.
2. Açlık plazma glukoz düzeyinin 126 mg/dl-1 ve üstünde olması (en az 8 saat açlık sonrası).
3. Oral glukoz tolerans testi sırasında ikinci saat plazma glukoz düzeyinin 200 mg/dl-1 ve üzerinde olması.

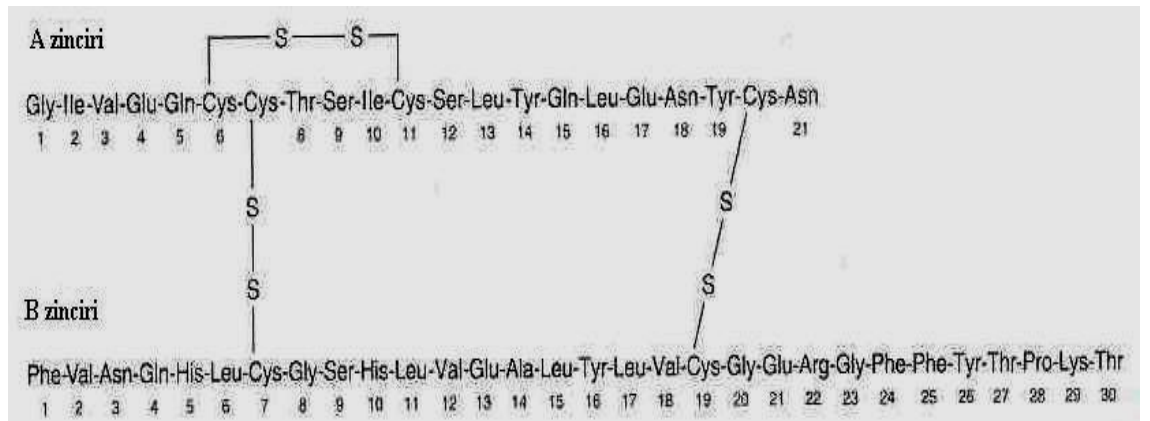
Kan şeker düzeyinin kontrol edilememesi kısa ve uzun dönemlerde kalıcı sağlık sorunlarına neden olabilmektedir. Diyabet damarların yanında sinirler ve diğer dokularında hasar görmesine sebebiyet verebilir, bu hasarlar komplikasyon olarak tanımlanmaktadır.

Bu komplikasyonlar hem Tip 1 ve Tip 2 diyabette gözlenmektedir. Diyabet klinik olarak polidipsi (aşırı su içme), poliüri (sık idrar yapma), polifaji (aşırı yeme), pruritis (kaşıntı) ve kilo kaybı gibi komplikasyonlarla bilinmektedir (Güven vd., Durna 2002).

Düşük kan şekeri (Hipoglisemi), yüksek kan şekeri (hiperglisemi), diyabetik koma (Ketoasidoz), laktik asidoz (laktik asit birikimi), bakteriyel veya fungal enfeksiyonlar akut komplikasyonları oluşturmaktadır. Kronik bozukluklar ve düzensizlikler arasında kardiyovasküler bozukluklar, körlük ve görme bozukluğu (retinopati), böbrek hasarı (nefropati), nöropati ve impotans (cinsel güçsüzlük) sayılmaktadır (Atkinson ve Eisenbarth 2001, Fiallo-Scharer ve Eisenbarth 2004, Haller vd. 2005).

1.3. İnsülin

İnsülin kimyasal olarak birbirine disülfid bağlarıyla bağlanmış iki polipeptid zincirinden oluşan 51 aminoasitli ve moleküler ağırlığı 6000 dalton olan polipeptid yapısında olan bir hormondur (Şekil 1.2). Aktif insülin 21 aminoasiti kapsayan bir A zinciri ile 30 aminoasiti kapsayan bir B zinciri ile meydana gelmektedir (Champe Harvey 1997).



Şekil 1.3. İnsan insülin molekülünün kimyasal yapısı (Guyton ve Hall 1996).

1.3.1. İnsülinin Fonksiyonu

Anabolik hormon olan insülin vücutta karbonhidrat, yağ ve proteinlerin depolanmasını sağlarlar. Kan glukoz düzeyine bağlı bir şekilde salgılanan ve düşüklüğünde diyabet oluşması, karbonhidrat metabolizmasına etkisi kadar yağ ve protein metabolizması için de önem arz eder (Yılmaz 1999).

1.3.2. Karbonhidrat Metabolizmasına Etkisi

İnsülinin en belirgin özelliği kan glukoz düzeyini düşürmesidir. Bu etki: Glukozun ekstrasellüler sıvılardan hücre içine girişini sağlar ve karaciğer tarafından ekstrasellüler sıvıya daha çok glukoz geçişini engelleyerek sağlar (Guyton ve Hall 1996).

1.3.3. Yağ Metabolizmasına Etkisi

İnsülin vücut dokusunda glikoz tüketimini artırmasından dolayı yağların tüketimi kendi kendine azaltır. Bu yağ koruyucu bir etki olarak tanımlanabilmektedir. Bununla beraber insülin yağ asit sentezini de hızlandırmaktadır. Bu olay enerji kaynağı olarak tüketilecek miktardan daha fazla glikoz alınması durumunda ve tamamıyla karaciğer hücreleri içinde görülür (Guyton ve Hall 1996).

1.3.4. Protein Metabolizmasına Etkisi

Karbonhidrat ve yağlarda olduğu gibi, aminoasitlerin kana absorbe olmasından sonra protein şeklinde depolanmaları insüline bağlıdır. İnsülin, büyüme hormonunun yaptığı etkiye benzer şekilde, aminoasitlerin hücrelere transportunu kolaylaştırmaktadır. Ribozomlarda mRNA'nın çeviri aşamasını hızlandırılmış bir şekilde protein sentezini çoğaltmaktadır. Sonuç olarak aminoasitler hücrelerde protein olarak depolanmasını sağlamaktadır.

İnsülin, özellikle kas hücrelerinde lizozomlar yolu ile protein katabolizmasını inhibe etmektedir. Karaciğerde de glikoneojenezi hızlandıran enzim aktivesini azaltan glikoneojenez hızını düşürerek protein katabolizmasını inhibe ederek, protein depolanmasını artmasına sebep olur (Guyton ve Hall 1996).

1.4. Serbest Radikaller

Serbest radikaller; atomik veya moleküler yörünge de bir veya daha fazla sayıda eşleşmemiş “elektron” bulunduran basit bir molekül, atom veya iyondur. Başka bir deyişle serbest radikaller, negatif yüklü elektron sayısının, pozitif yüklü proton sayısı ile eşit olmadığı moleküllerdir (Akkuş 1995, Yanbeyi 1999).

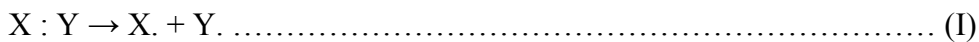
Canlı bireydeki serbest radikallerin en önemli kaynağı oksijendir. Serbest oksijen radikalleri (SOR) normal hücre metabolizması sırasında ortaya çıkan yan ürünlerdir ve başlıca hedef molekülleri çoklu doymamış yağ asitleri, proteinler, karbonhidratlar ve nükleik asitlerdir (Arıcıoğlu 1994, Kanter 1995).

Protein yapısında olan özellikle prolin, histidin, arginin, sistein ve metiyonin amino asitleri serbest radikallerin hasarına açıktır. Serbest radikaller hücresel yapılara etki ederek yapılarını bozarlar ve hücre hasarına yol açarlar. Memeli hücre membranları peroksidatif hasara karşı çok duyarlı olan büyük miktarda çoklu doymamış yağ asidi (PUFA) içermektedirler (Onat vd. 2002).

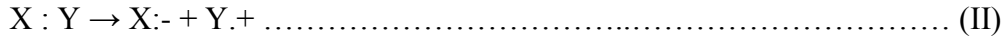
Herhangi bir nedenden oluşan serbest radikaller, hücre çekirdeğinde öncelikle DNA ile tepkimeye girer. Nükleik asit yapısında olan baz değişimleri veya DNA zincirinin kopması sonucu kromozomal yapıda değişikliklere sebebiyet vermektedirler. Bu etkileri sonucu serbest radikallerin pek çok hastalığın oluşmasında ana etken olduğu zemin oluşturduğu düşünülmektedir (Onat vd. 2002).

Serbest radikaller 3 yolla meydana gelirler (Bast ve vd. 1997, Akkuş 1995, Cheeseman ve Slater 1993).

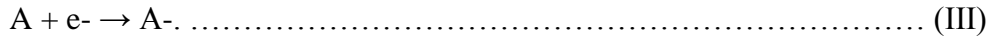
1. Kovalent bağlı bir molekülün her bir parçasında ortak elektronlardan birisinin kalarak homolitik olarak bölünmesi (Homolitik ayrılma ile radikal oluşumu):



2. Bir molekülden tek bir elektronun kaybı veya bir molekülün heterolitik olarak bölünmesi (Heterolitik ayrılma ile iyon oluşumu):



3. Bir moleküle tek bir elektronun eklenmesi veya transferi ile (Elektron transferi ile radikal oluşumu):



Çizelge 1.1. Serbest radikallerin hücredeki başlıca zararları (Yanbeyi 1999).

Doymamış yağlar	Kolesterol ve yağ asitlerinde oksidasyon Lipidlerde çapraz bağlanmalar Organel ve hücrelerde çapraz bağlanmalar
Karbonhidratlar	Polisakkaritlerin depolimerizasyonu
Nükleik asit bazları	Hidroksilasyonlar Mutasyonlar, kimyasal modifikasyonlar Şekerlerde benzer reaksiyonlar
Kükürtlü amino asitler	Protein denatürasyonu ve çaprazlama Enzimlerde inhibisyon
Proteinler	Peptid zincirlerinde kopma Denatürasyon
Nükleik asitler	Tek ve çift iplikçik kırılmaları Proteinlerde çapraz bağlar Baz içermeyen bölgeler
Hyaluronik asit	Sinoviyal sıvı akışkanlığında değişme

Çizelge 1.2. Reaktif oksijen türleri (Onat vd. 2002).

Radikaller		Radikal Olmayanlar	
Süperoksit anyon radikali	(O ₂ ⁻)	Hidrojen peroksit	(H ₂ O ₂)
Hidroksil radikali	(HO [*])	Lipit hidroperoksit	(LOOH)
Peroksil radikali	(ROO [*])	Hipohalöz asit	(HOX)
Alkoksil radikali	(RO [*])	N-Halojenli aminler	(R-NH-X)
Semikinon radikali	(HQ [*])	Singlet oksijen	(¹ O ₂) ₂
Organik radikaller	(R [*])	Ozon	(O ₃)
Organik peroksit radikali	(RCOO [*])	Azot dioksit	(NO ₂)

1.5. Oksidatif Stres

Oksidatif stres, prooksidan ve antioksidanlar arasındaki dengesizlik sonucu meydana gelir ve oluşumu patogenizide pek çok ciddi dejeneratif hastalıklarda önemli rol oynadığı düşünülmektedir (Sowndhararajan vd. 2013). Biyolojik sistemler sürekli olarak oksidatif strese maruz kalırlar (Brito vd. 2012).

Organizma, orta seviye de oluşan oksidatif stresi tolere edebilir. Şiddetli oksidatif stres ise lipit, protein ve DNA da sayısız hastalıklara sebep olur (Sakaç ve Sakaç, 2000). Genellikle hücrede fonksiyon bozukluğuna, ileriki aşamalarda hücre ölümüne sebep olmaktadır (Bonfont vd. 2002).

Oksidatif stresin biyolojik yapılar üzerinde zarar verici etkileri vardır. Düşük molekül ağırlıklı redükthanlar (glukoz, doymamış yağ asitleri gibi) in vivo geçiş metallerinin katalizörlüğündeki oksidasyon sonucu hidrojen peroksit ve lipit peroksitleri oluşturmak kaydıyla oksidatif strese katkıda bulunmaktadır (Gutteridge 1995).

Oksidatif stres lipit peroksidasyonunda artma veya enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidan sistemlerdeki değişme ile tanımlanır (Kanbagle ve vd. 2002). Hiperglisemi gibi stres durumlarında yüksek glukoz fazla miktarda serbest radikal oluşumuna ve oksidatif strese sebebiyet verir (Allen vd. 2005).

Glukoz miktarının artması ve diyabetik istenmeyen durumların meydana gelmesi ile diğer metabolik anormalliklerin ortaya çıkmasında ROT'un önemli bir etkisi olduğu düşünülmektedir (Kowluru vd. 2006).

Diyabet oluşumunda ROT çeşitli dokularda artış gösterir ve diyabetik komplikasyonların gelişmesine neden olur (Kaneto vd. 2005). Yeterli korunma olmadığında ya da antioksidan savunma sistemi yetersiz olduğunda ROS hücre organellerinin lipit, protein, karbonhidrat ve DNA'sına zarar vererek bozulmasına neden olur (Kanbagle ve dig., 2002). Diyabet sonucu oluşan bu serbest radikaller dokularda önceden olan savunma mekanizmasını yok ederek bazı patolojik durumların oluşmasına ve dokuda "oksidatif stres" olarak bilinen zarara neden olur (Jang vd. 2000, Berryman vd. 2004).

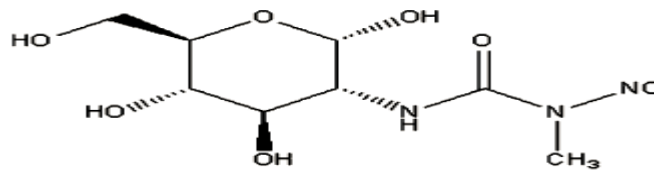
1.6. Deneysel Diyabet

Diyabet gibi karmaşık bir hastalığın meydana getirdiği fizyolojik ve patolojik değişimlerin anlaşılması ve potansiyel tedavi mekanizmalarının geliştirilebilmesi için deneysel hayvan modelleri kullanılmaktadır. Diyabetin her bir tipine farklı bir şekilde hayvan modelleri geliştirilmiştir. Diyabetin sebep olduğu doku hasarını ortaya çıkarabilmek veya diyabetin tedavisine alternatif yaklaşımlar getirebilmek amacıyla alloksan (ALX) ve streptozotosin (STZ) kullanılarak deney hayvanlarında diyabet oluşturulabilir (Anderson 1983). Deney hayvanlarına streptozotosin uygulanması ile oluşturulan diabetes mellitusta streptozotosinin etkisiyle pankreasın bozulmasına bağlı olarak türlü biyokimyasal değişiklikler meydana gelmektedir (Hellweg vd. 1992).

Yapılan araştırmalarda deneysel olarak oluşturulan diyabet ratlarda ve diyabetik hastalarda serbest oksijen radikallerinin ve lipid peroksidasyonunun önemli ölçüde arttığı ve oksidatif stresin diyabet etiyojisinde ve ilerlemede rolü olduğu söylenmiştir (Coskun vd. 2005).

Tip 1 diyabet modeli oluşturulması, kimyasal yolla çok sık bir şekilde kullanılan bir yöntemdir. Deneysel yolla diyabet oluşturmak amacıyla kullanılan kimyasallar 3 farklı katagoride toplanabilir;

- 1- Spesifik olarak β hücre hasarı oluşturanlar,
- 2- İnsülin üretiminin ve salgılanmasının geçici bir şekilde inhibe edilmesine sebep olanlar,
- 3- Hedef organlardaki insülinin etkisini azaltanlar. İlk kategorideki kimyasallar çoğunlukla tercih edilmektedir. Çünkü bu ajanlarla uzun süreli yapılan çalışmalarda kullanılmak üzere değişken olarak kalıcı diyabet oluşturulabilmektedir. Deney hayvanlarında kalıcı diyabet oluşturabildiği ilk rapor edilen bu sınıftaki ajan sıklık üre molekülü benzeri Alloxan"dır (Dunn vd. 1944).



Şekil 1.4. STZ'nin kimyasal yapısı (Szkudelski 2001).

Glukoz molekülünün katı halde yapısındaki konumuna göre α ve β izomerlerinin karışımı şeklindedir. Katı halde stabil değildir ve dondurulmuş olarak saklanması gerekmektedir, ışıktan korunmalıdır.

İdeal olarak optimum stabilitesi için pH 4-4.5 olmalıdır. Streptozotosin pankreas β hücrelerine direk etkisiyle toksiktir. Yapısında bulunan bir glukoz molekülü sayesinde plazma membranındaki glukoz taşıyıcılarına bağlanır ve hücre içine girerek toksisite gösterir, glukozla uyarılan insülin salıverilmesini bloke eder (Virdi vd. 2003).

STZ antioksidan enzim sisteminin bulunmadığı pankreas hücrelerini oksidan etkisi ile bozarak insülin salınımını azaltır (Like 1976).

1.7. Antioksidanlar

Antioksidanlar birçok yiyecekte bulunur ve vücutta serbest radikallerin etkisini inhibe için çeşitli mekanizmalar ile çalışır. Yağda ve de suda çözünebilen antioksidanla muamele gören hücrelerin hem yağ hem de suda çözünen bölümlerinde radikallere karşı saldırı başlar. Antioksidanların farklı organlarda farklı etkilere sahip olduğu bilinmektedir, çünkü her dokunun farklı olan fizyolojik çevresinde farklı mekanizmalar işlemektedir (Berryman vd. 2004).

Canlı hücrelerde mevcut olan lipit, karbohidrat, protein ve DNA gibi okside olabilen maddelerin serbest radikaller tarafından oksidasyonunu durdurabilen veya geciktirebilen maddelere antioksidan denir (Halliwell 1994).

Antioksidanlar, oksidatif hasarı engeller, sınırlandırır veya kısmen tamir ederler (Kenneth vd. 1998). Vücut, oksidatif stres sonucunda oluşabilecek olan hasarları önlemek için antioksidan vitaminler, glutatyon (GSH), antioksidan enzimlerden oluşan bir antioksidan savunma sistemi ile donatılmıştır. Genel olarak antioksidanlar serbest radikalleri ve tek oksijeni direkt olarak yakalar ve etkisini inhibe ederler (Gutteridge 1995).

Reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumunu ve bunların oluşturduğu hasarı önlemek adına birçok savunma mekanizmaları vardır. Bu mekanizmalar antioksidan savunma sistemleri ya da antioksidanlar olarak bilinirler.

Süperoksit radikalleri enzimatik dismutasyonla temizlenirken, antioksidan olarak bilinen lakin nonenzimatik bileşikler de organizmada oksijen radikallerinin temizlenmesinde rol oynarlar (Onat vd. 2002).

Bu kimyasal bileşiklerin en önemlileri A, E ve C vitaminleridir. Enzimler oksidanları tutarak daha zayıf bir moleküle dönüştürmektedirler. Vitaminler ve flavanoidler gibi bileşikler, oksidanlara bir hidrojen aktararak oksidanları inhibe ederler. Oksidanların oluşturduğu hasarı onaran antioksidanlar da bulunmaktadır. Ağır metaller, hemoglobin, seruloplazmin ve E vitamini oksidanları bağlayarak fonksiyonlarını engellerler (Onat vd. 2002)

Antioksidanlar, oksidanları 4 farklı mekanizma ile etkisiz hale getirirler. (Young 2001, Gökpınar 2006).

Scavenging (temizleme) etkisi: Oksidanları daha zayıf bir moleküle dönüştürerek etkisiz hale getirirler. Antioksidan enzimler ve mikromoleküller bu yolla etki eder.

Quencher (baskılama) etkisi: Oksidanlara bir hidrojen aktararak etkisizleştirirler. Vitaminler ve flavonoidler ise etkilerini bu yolla gösterirler.

Repair (onarma) etkisi: Oksidatif hasar görmüş biyomolekülleri onarmadır.

Chain breaking (zincir koparma) etkisi: Oksidanları kendilerine bağlayarak çalışmasını engellemedir. Bazı ağır metaller, hemoglobin, seruloplazmin ve E vitamini ise etkilerini bu şekilde etki gösterirler (Young 2001, Gökpınar 2006).

Antioksidanlar oksijen konsantrasyonunu azaltmak ve hidroksil radikallerini temizlemek suretiyle lipid peroksidasyonunun başlamasını engelleyebilirler. Bundan başka geçiş metal iyonlarını bağlayıp etkisizleştirerek lipid peroksitlerin alkol gibi nonradikal ürünlere dönüşümünde etkin rol oynarlar. Antioksidanlar enzimatik ve enzimatik olmayan (non-enzimatik) antioksidanlar olmak üzere iki genel gruba ayrılırlar (Young 2001).

1.7.1. Antioksidanların Sınıflandırılması

1.7.1.1. Enzimatik Antioksidanlar

Asıl antioksidan savunmada yer alan glutatyon-s-transferaz, superoksit dizmutaz (SOD), glutatyon peroksidaz katalaz, glutatyon redüktaz ve stokrom oksidaz gibi enzimler hücre içi serbest radikal toplayıcı enzimatik antioksidanlardır. Bakır (Cu), selenyum (Se) ve çinko (Zn) gibi elementler bu enzimlerin işlevleri için gereklidir.

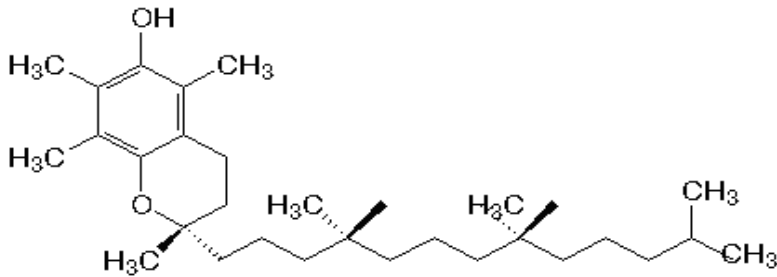
1.7.1.2. Enzimatik Olmayan (nonenzimatik) Antioksidanlar

Nonenzimatik antioksidanlarda suda çözünen ve lipofilik enzimatik olmayan antioksidanlar olarak ikiye ayrılır. Vitamin C (Askorbik asit) , ürik asit, transferrin gibi antioksidanlar suda çözünen nonenzimatik antioksidanlar iken vitamin E, karotenoidler, melatonin lipofilik enzimatik olmayan antioksidanlara örnek verilebilir. (Güvenç 2008).

1.8. Lipofilik Vitaminler

1.8.1 E Vitamini (α -Tokoferol)

Doğal Vit E dört tokoferol ve dört tokotrienol içeren sekiz molekülü bir yapıya sahiptir. En çok çalışılan α - tokoferol'dur.



Şekil 1.5. E Vitamini (α -tokoferol) kimyasal yapısı (Clarke vd. 2008)

Vitamin E hücre membranlarında çoklu doymamış yağ (PUFA) asitlerini korumak için ROO[•]ları ile hızlı bir şekilde reaksiyona girerler, yani hücre membranlarının korunması için yağda çözünür bir antioksidan olarak gereklidir (Traber ve Packer 1995, Clarke vd. 2008). İlk olarak, E vitamini eksikliği premature ve düşük doğum ağırlığına sahip bebeklerde görülmüştür.

İkinci olarak da, yağ malabsorption sendromu (sistik fibroz, kronik karaciğer hastalıkları ve bağırsağın cerrahi olarak kesilmesi gibi) ve bazı hematolojik hastalıklarda (b-talasemi, orak hücre anemisi ve glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği gibi) kendini göstermektedir (Clarke vd.2008).

1.8.1.1. E Vitamininin Gereksinim Ve Kaynakları

E vitamini tabiatta geniş bir şekilde bulunur. Tohumlarda, çoğu yeşil bitkilerde ve bitkisel yağlar bulunmaktadır. Baklagil tohumu, yer fıstığı, badem, pamuk yağı, soya yağı ve keten tohumunda yer almaktadır (Vahip vd. 1998, Kalaycıoğlu 2006).

Günlük ihtiyaç kişinin vücut boyutlarına, fizyolojik durumuna göre ve aldığı besinlerde bulunan uzun zincirli yağların oranına göre değişmektedir. E vitamini günlük ihtiyaca göre yetişkin erkeklerde 10 mg, kadınlarda 8 mg ve çocuklarda 3-10 mg arasında değişmektedir (Samur 2008).

1.8.1.2. E Vitamininin Antioksidan Özelliği

Antioksidan özelliği en yüksek olan tokoferol çeşiti α -tokoferoldur. A-Tokoferol lipofilik özellik göstermesinden dolayı membran spesifik bir antioksidan olup, plazma membranı, mitokondri ve mikrozom gibi membrandan zengin hücre kısımlarında bulunmaktadır. Çok güçlü bir antioksidan olarak, zar fosfolipitlerinin yapısındaki doymamış yağ asitlerini serbest radikallerin etkisine karşı ilk olarak bir koruma hattını oluşturur.

Çift bağlara sahip olan doymamış yağ asitleri, oksijen ile reaksiyona girerek mitokondri, mikrozom ve hücre içi zarların yapısına ve metabolizmasına zarar veren peroksit ve hidroperoksitleri doyurarak peroksit radikallerinin etkisini gidererek peroksit oluşumunu engelleyerek peroksil radikalini ortadan kaldırır ve lipit peroksidasyon zincir reaksiyonlarını sonlandırır (Yang vd. 2006, Kanter vd. 2007).

Bundan dolayı zincir kırıcı (Chain Breaking) antioksidan olarak bilinir. E vitamini, süperoksitlenmiş hidroksil radikallerinin, tek oksijeni indirger ve nitrik oksit ile reaksiyona girer (Kanter vd. 2007).

E vitamini, hücre ve organellerin membran lipitleri üzerindeki etkisi nedeniyle membranları oksidatif hasara karşı korur ve bundan dolayı genellikle membran stabilitesini sağlar (Xia Zhou vd. 2007).

1.8.1.3. E Vitamininin Toksisitesi

E vitamini insanlarda ve hayvanlarda fazla olması toksik etkiye neden olmamaktadır. E vitamini gereğinden fazla alındığında birkaç gün içerisinde dışkı ve idrarla vücuttan uzaklaştırılır. Diğer yağda eriyen vitaminler gibi depolanmaz. Çok yüksek dozları bulantı ve ishal yapabilir.

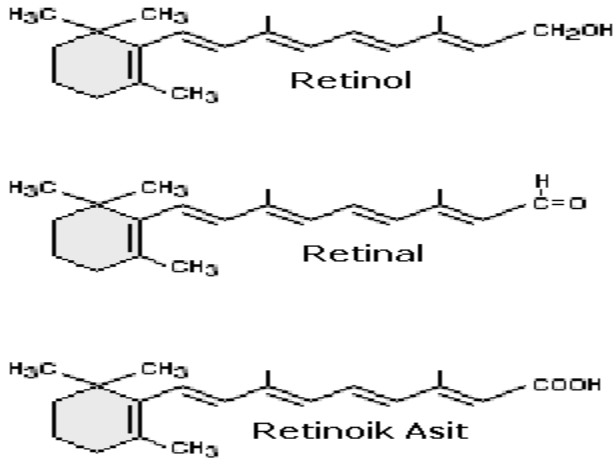
Yapılan hayvan deneylerinde yüksek dozda verilen E vitaminin büyümei durdurduğu, kasları zayıflattığı, alyuvar sayısını azalttığı ve kemikleşmeyi yavaşlattığı görülmüştür (Kanter vd. 2007, Gajera vd. 2008).

1.8.1.4. E Vitamininin Yetersizliği

Hayvanlarda kısırlık, fetusun gelişmemesi, kanama, beyin dokusunun yumuşaması, kas hastalıkları, karaciğer bozuklukları gibi hasarlar gösterilmiştir. İnsanlarda ise E vitamininin kandaki düzeyi ölçülerek bazı hastalıklarda miktarının az olduğu tespit edilmiştir. Akne, anemi, enfeksiyon, bazı kanser türleri, diş eti hastalıkları, safra kesesi taşı, sinir-kas hastalıkları, Alzheimer tipi sorunları olan kişiler bu duruma örnek oluşturmaktadır (Kierszenbaum 2006).

1.8.2. A Vitamini (Retinol)

Vitamin A siklohekzenil halkası taşıyan bir poliizopren bileşigidir. A vitamininin serbest hali, yani retinol, balık karaciğeri yağı, tereyağı ve yumurta sarısında bol olarak bulunurlar. Retinol molekülünün ucundaki alkol grubu vücutta okside olarak aldehide (retinal) veya karboksilik grup ile karşılıklı olarak yer değıştirerek retinoik asit haline dönüşmektedirler (Köksal 2001).



Şekil 1.6. Retinol, retinal ve retinoik asit moleküllerinin kimyasal yapısı (Bates 1995).

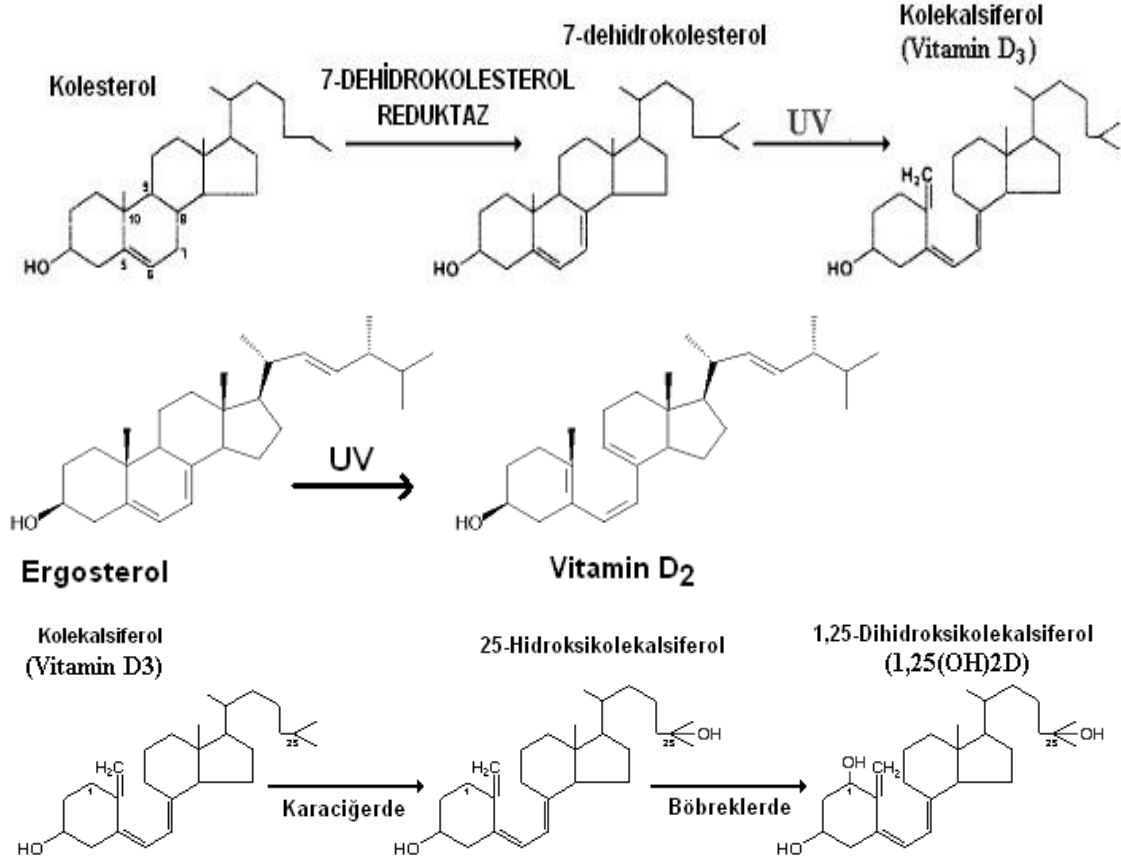
A vitamini eksikliğinde epitel hücrelerinin farklılaşması ve gelişmesi bozulmaktadır (Champe ve Harvey 1997)

Retinol ve retinal, normal üreme için temeldirler. Erkeklerde spermatogenezi destek verirler ve kadınlarda fetüsün rezorpsiyonunu inhibe ederler. Retinoik asit görme ve üreme fonksiyonunda etkisizdir ancak, büyüme ve epitel hücrelerinin farklılaşmasında etkindirler. Bundan dolayı doğumdan itibaren yalnızca retinoik asit şeklinde A vitamini verilen hayvanlar kör ve kısırdırlar (Champe ve Harvey 1997).

1.8.3. D Vitamini

Yağda ve organik çözücülerde çözünen vitamin D, suda çözünmez. Sterollerden türeyen vitamin D'nin kolekalsiferol (vit D₃) ve ergokalsiferol (vit D₂) olmak üzere iki tipi bulunmaktadır.

Vitamin D₂'nin provitamini ergosterol, vitamin D₃'ün ise 7-dehidrokolesterol'dür. Vitamin D₂, bitki ve mayalarda, vitamin D₃ ise hayvansal dokularda bulunmaktadır. Hayvansal dokularda bulunan D₃ kolesterolden, bitkisel olan vitamin D₂ ise ergosterolden sentezlenmektedirler (Kalaycıoğlu vd. 2000).



Şekil 1.7. Vitamin D₂ ve vitamin D₃ oluşumu, vitamin D₃'ün 1,25-dihidroksikolekalsiferole dönüşümü (Anonim 2008).

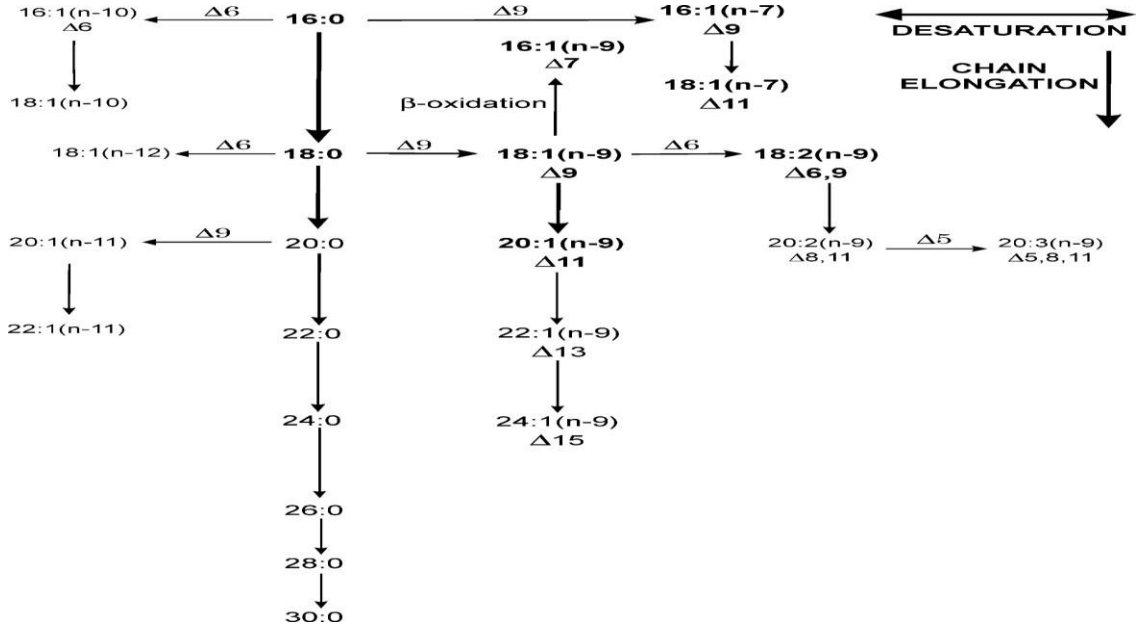
1.8.3.1. D Vitamininin Hücresel Etkileri

Vitamin D bağırsak, kemik, böbrek ve paratiroid bezlerdeki vitamin D reseptörlerine bağlanırlar. Bağırsaktan kalsiyum absorpsiyonunu uyarırlar, kemik rezorpsiyonu ve oluşumunu düzenlerler, distal renal tubulden kalsiyum geri emilimini artırır ve parathormon salgısını kontrol eder. Ayrıca immün yanıtı, üremeyi ve hücresel farklılaşmayı düzenler (Patricia 2006).

1.9. Yağ Asitleri

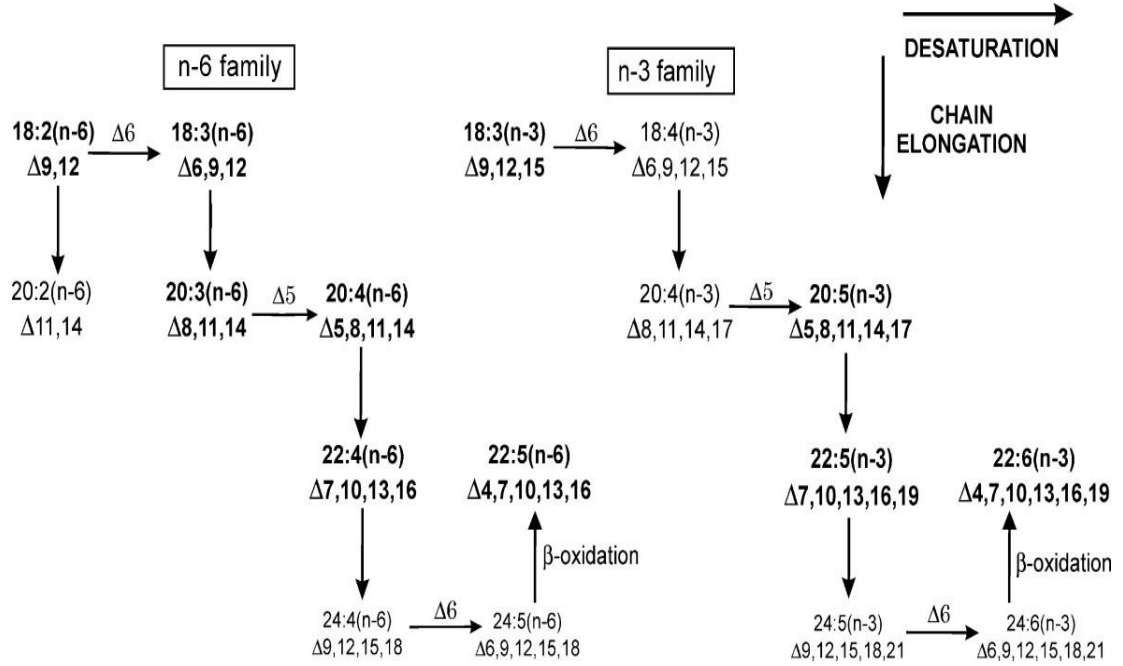
Yağlar, birim ağırlıkta en yüksek enerjiyi veren, insan ve hayvan diyetlerinde önemli olan bir bileşendir. Yağlar, çoğu organda toplam hücre kütlelerinin %2'sini meydana getirmektedirler. Bunla beraber yağlar beyinde önemli yapısal bileşenleri olan yağ asitleri ile nöral membranın toplam kütlelerinin yaklaşık %50'sini oluştururlar (Elsheerby 2013).

Yağ asitleri, böbrek korteksi, karaciğer ve miyokard, dinlenme sırasındaki iskelet kasları gibi vücuttaki birden fazla dokular için başlıca enerji kaynağıdır. Yüksek düzeyde plazma yağ asidi kanser, diyabet ve obezite gibi çeşitli hastalıklarla ilişki içindedirler (Barnett vd.2013).



Şekil 1.8. Memelilerdeki esansiyel olmayan yağ asitlerinin metabolik yolu (Tvrzicka vd. 2002).

18:1, n-9 yağ asitlerinin desaturasyonu (Δ6, Δ5) ve uzama reaksiyonları ile 20:3, n-9 yağ asidi üretilmekte olup bu esansiyel çoklu doymamış yağ asitleri, insan vücudunda üretilmeyip dışarıdan alınması gereken besinler ve yağ asitleridir. PUFA'nin iki temel unsuru vardır. Bunlar n-6 için linoleik asit (18:2,n-6) ve n-3 için α-linolenik asit (18:3,n-3)'tür (Tvrzicka vd. 2002).



Şekil 1.9. Memelilerdeki esansiyel yağ asitlerinin metabolik yolu (Tvrzicka vd. 2002).

Yağ asitleri, tüm biyolojik dönemlerde depolama ve enerjinin aktarılması, yalıtım ve mekanik koruma gibi önemli etkilere haizdir. Biyolojik membrandaki yağ asitlerinin bileşimi, özellikle yağ asidi içeriği, akışkanlık, membran kalınlığı ve membranla ilişkili proteinlerin fonksiyonu (iyon kanalları, reseptörler, enzimler, taşıyıcılar) gibi membran içeriğini de etkilemektedir. 20 karbonlu eikosatrienoik asit (20:3, n-6), arasidonik asit (20:4, n-6), eikosapentaenoik asit (20:5, n-3) gibi yağ asitleri eikosanoid sentezi için substrat oluşturmaktadır. Plazma lipoproteinlerinin başlıca lipid sınıflandırılması, yağ asidi sentezinin oranı, diyetle alınan yağ asitleri, metabolik organizmanın talepleri ve onların bir dizi enzimatik olmayan (nonenzimatik) yıkımların sayısı gibi çeşitli metabolik işlevlerden etkilenmektedir (Tvrzicka vd. 2002).

1.9.1. Esansiyel Yağ Asidi Metabolizması ile Diabet Arasındaki İlişki

1950 „li yıllarda yapılan çalışmalarda diyabetik hayvanlarda linoleik aside (18: 2, n-6) düzeyinin kontrol gurubuna göre daha düşük olduğu ve diyabetik hayvanlarda Δ6 desaturaz enziminin yetersiz olduğu ortaya konmuştur.

Linoleik asid (18:2, n-6) metabolizmadaki etkisini yoğun bir şekilde gama linoleik asit (18:3, n-6) ve daha ileri metabolitleri olan eikosatrienoik (20:3, n-6).Araşidonik (20:4, n-6) asitlere dönüşerek sergiler. Δ 6 desaturaz enzimi düzeyinin azalmasıyla linoleik asid'in (18:2, n-6) aktivitesi ve düzeyide düşer(Erşan Y. 2003). Δ -6 desaturaz ve Δ -5 ve Δ -4 desaturaz enzimleri linoleik asid (18: 2, n-6) ile birlikte α -linoleik asidi'de (18: 3, n-3) ileri metabolitlere (20: 5 (EPA) ve dokosaheksaenoik asit 22:6 (DHA) dönüşümünü sağlar. Bu enzimlerin eksikliğinde diyabetlilerde yeteri kadar linoleik asid olsa da ileri metabolizma ürünlerinin düzeyi düşer. Uygun dozda İnsülin uygulaması yapılmadığında özellikle esansiyel yağ asidi düşüşüne bağlı olarak retina, böbrekler, kardiovasküler sistem ve periferel sinir sistemi hasara uğrar. Kontrol edilemeyen diyabete gözde katarakt, diyabetin 7 yılından sonra nefropati gelişirken, ileri düzeylerde kardiyovasküler problemlerle beraber ölüme neden olabilmektedir. Çeşitli çalışmalarda, diyabetik hayvanların diyetine linoleik asid (18:2, n-6) ilave edilmesiyle kataraktın tamamıyla önlendiği ve gelişiminin durduğu ve retinopatiji önlediği ortaya konmuştur (Erşan Y. 2003).

1.10. Cyclotrichium Niveum

Cyclotrichium niveum bitkisi, 20-25 cm beyaz-tomentelloz sapsız glandlara sahip ağacimsi kök, ovat-elliptik 8-14x4-9 mm dendroit yapıda yapraklar, tüpten kısa 1,5-2 mm düz ve düz-subulat yapıda brakteler, 4-6 mm dendriodal subbilabiata üst dişler 0,5-1 mm, alt dişler 1-1,5 mm kaliks, 7-9 mm korolla yapılarına sahiptir (Değirmenci 2010).



Şekil 1.10. *Cyclotrichium niveum* (Değirmenci 2010).

Cyclotrichium, Labiatae ailesine üye bir bitkidir. Türkiye florasında beş türü bulunmakta olup bunlar; *Cyclotrichium niveum*, *Cyclotrichium origanifolium*, *Cyclotrichium leucotrichum*, *Cyclotrichium stamineum* ve *Cyclotrichium glabrescens*'dir. *Cyclotrichium niveum* ve *Cyclotrichium origanifolium* Türkiye'ye özgü endemik türlerdir. *Cyclotrichium niveum*, halk arasında „dağ nanesi“ olarak bilinmektedir (Gulcin vd. 2008).

Cyclotrichium niveum yıllık bir bitki olup, çay olarak tüketilir. Sivas'ta, grip, mide bulantısı ve kas ağrısı şikayetlerin de halk tıbbına uygun olarak kullanılır. Bunun yanı sıra Türk mutfağında çorba ve diğer yiyeceklerde lezzet ve koku verici özelliğinden dolayı geniş bir kullanım alanına sahiptir (Baytop 1997).

Son yıllarda *C. niveum*, in kimyasal bileşimi üzerine çalışmalar yapılmıştır. *C. niveum*'in ana maddelerinde pulegon ve izomentol esas maddeleri olarak kabul edilmiştir. Ayrıca diğer *C. niveum türlerinde* flavonoidler ve triterpenoidlerin tespiti yapılmıştır (Gulcin vd. 2008).

Baser vd. (1994) tarafından yapılan çalışmada *C. niveum*'un ilk kez esansiyel yağları tespit edilmiştir (Baser vd. 1994). *C. niveum*'un esansiyel yağının içinde ana madde olarak 32.5 – 56.1 g/100 pulegon ve 33.8– 35.4 g/100 oranında izomentol bulunmaktadır (Gulcin vd. 2008).

Yapılan literatür araştırmalarında *C. niveum* ile ilgili genel olarak çok az çalışma yapıldığı tespit edilmiş olup *in vitro* olarak bazı biyokimyasal parametrelerin ölçümü yapıldığı görülmüştür. Bu endemik bitkinin *in vitro* olarak antioksidan, antimikrobiyal ve antifungal aktivitelerinin olduğu belirtilmiştir (Gulcin vd. 2008).

1.11. Glutatyon (GSH)

Lipofilik ve suda çözünen enzimatik olmayan antioksidanlar olarak iki gruba ayrılmaktadırlar. Lipofilik enzimatik olmayan antioksidanlara örnek olarak E vitamini, karotenoidler ve melatonin verilebilirken; suda çözünen enzimatik olmayan antioksidanlara C vitamini, glutatyon, ürik asit, seroplasmin, transferin, haptoglobulin verilebilir (Çimen 2008).

Bitkiler, hayvanlar ve mikroorganizmalarda bulunan GSH, aynı zamanda en bol bulunan intrasellüler tiyoldür (Kidd 1997).

GSH çoğu memeli hücresinde en önemli antioksidandır. Tripeptit yapıdaki bu antioksidan γ -Glutamat (Glu)-Sistein (Sys)-Glisin (Cys)'den oluşmakta olup, önce γ -peptit bağıyla sistein ve glutamatın bağlanması sonrasında ise bu zincire GSH sentaz tarafından glisinin eklenmesiyle oluşur (Anderson 1998).

Memeli hücreleri 0.2-10 mM düzeyinde GSH içerir (Anderson 1998). Bunun yanında karaciğerin GSH içeriği böbrek ve testislerin yaklaşık 2 katı, akciğerin ise yaklaşık 3 katı daha fazladır. GSH'nın ana depo organı karaciğerdir. GSH en yüksek oranda karaciğerin hepatositlerinde (10 mM) tespit edilmiştir (Lomaestro 1995).

Glutasyon karaciğerde glisin, glutamin ve sistein olmak üzere 3 amino asitten oluşur. Sistein, etkin glutasyon şeklinde, GSH sentezinin sınırlandırıcı adımıdır. Glutasyonun 3 ana işlevi bulunmaktadır; Bunlardan birincisi; Glutasyon güçlü bir antioksidan olup hücreleri serbest radikallerin oluşturacağı hasara karşı korur ve vitamin E ve C'nin yenilenmesini sağlar. Böylece antioksidan süreçlerinde kullanılmış antioksidanlar tekrar aktif hale gelir. İkincisi; Glutasyon, lenfoproliferasyon için beyaz kan hücreleri tarafından enerji kaynağı olarak kullanılır. Bu sayede glutasyon, bakteriyel ve viral enfeksiyonlara karşı gösterilen direncin artmasına yardımcı olur. Üçüncüsü; GSH doğal bir temizleyici olup karaciğerde yüksek konsantrasyonda bulunur. 1934'ün başlarında temel psikiyatrik bozuklukların kandaki GSH konsantrasyonunun azalmasına neden olduğu belgelenmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda depresif kadınların kanında GSH konsantrasyonunun önemli ölçüde azaldığı bulunmuştur (Maes vd. 2011).

1.12. Çalışmanın Amacı

Streptozotocin (STZ) uygulanarak Tip – I şeker hastalığı oluşturulan *Wistar* sıçanlara *C. niveum* ekstraktının oral olarak uygulanması sonucu, karaciğer, dokularındaki lipofilik vitaminler, yağ asitleri ve GSH düzeyleri üzerindeki etkilerini incelemek çalışmanın başlıca amacıdır.

Kontrol grubu, diyabetik grup ve diyabetik grup + bitki ekstraktı bileşimlerinin uygulaması yapılan grupların dokusundaki, lipofilik vitaminler, yağ asitleri ve gsh düzeylerindeki değişimler bulunarak, uygulanan *cyclotrichium niveum* bitki ekstraktının etkileri ortaya çıkartılacaktır.

2. MATERYAL VE METOD

2.1. Materyal

Bu çalışma Adıyaman Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü 20.08.2014 tarih 2014/22-04,05 no'lu yönetim kurulu kararı ile kabul edilmiştir. Bu FBEYL/2014-0006 no'lu proje Adıyaman Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) koordinasyon birimi tarafından desteklenmiştir.

Çalışmanın etik kurulu Fırat Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu (FÜHADEK) başkanlığından 03.12.2014 tarihli ve 2014/24-230 karar no ile onay alındıktan sonra, standart deneysel hayvan çalışmaları etik kurallarına uygun olarak Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkez (FÜDAM)'nde yapılmıştır. Araştırmada 28 adet yetişkin, 200-250 gr ağırlığında erkek *Wistar albino* sıçan kullanılmıştır.

Sıçanlar standart koşullarda $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$ sıcaklıkta, % 60-65 düzeyinde nem ve havalandırılmalı odalarda; 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık olarak şartların sağlandığı şartlarda, her gün altları temizlenen kafeslerde beslenmiştir. Araştırmada kullanılan rasyonunun bileşimi aşağıdaki tablo da verilmiştir. Yemler, özel çelik kaplarda ve su ise paslanmaz çelik bilyeli biberonlarda normal çeşme suyu olarak verilmiştir. Araştırma 7 hafta sürmüştür.

Çizelge 2.1. Deney Hayvanlarına Verilen Yemin Bileşimi

Buğday	10
Mısır	21
Arpa	14
Kepek	8
Soya küspesi	25
Balık unu	8
Et-kemik unu	4
Melas	4
Tuz	1

Çalışmada her grupta 7 sıçan olacak şekilde şöyle gruplandırılmıştır.

1. Kontrol grubu (K) : Kontrol grubu normal içme suyu ile beslendi.
2. Diyabet grubu (D) 55 mg/kg STZ: Diyabet grubuna STZ uygulaması Güvenç (2009) uyguladığı metoda göre yapıldı.
3. Dağ nanesi ekstraktı grubu (DN) 4 ml/kg: Dağ nanesi grubuna *Cyclotrichium niveum* bitkisinin ekstraktı Pandanaboina vd. (2012) belirttiği metoda benzer şekilde hazırlanmıştır. Sıcak suda (100 ml), kurutulmuş 20 gr CN bitkisi demlemeye bırakılmıştır. Karışım soğuduktan sonra süzülerek elde edilen CN ekstraktı 4 C⁰'de kapalı kaplarda saklanarak 4ml/kg olarak oragastrik olarak verildi.
4. Diyabet+Dağ nanesi grubu (D+DN) 55 mg/kg STZ + 4 ml/kg DN: Sıcak suda (100 ml), kurutulmuş 20 gr CN bitkisi demlemeye bırakıldı. Karışım soğuduktan sonra süzülerek elde edilen CN ekstraktı 4 C⁰'de kapalı kaplarda saklanarak 4ml/kg olarak oragastrik olarak verildi.

Deney protokolünün 7. Haftası tamamlandığında sıçanlar bir gecelik açlığı takiben anestezi altında dekapite edilerek karaciğer doku örnekleri alındı. Dokular izotonik fizyolojik su ile yıkanarak aliminyum folyo içerisine alınarak etiketlendi ve analize kadar -80 C°de bekletildi.

2.2. Kimyasal Maddeler ve Organik Çözücüler

Streptozotocin (STZ), DL- α -tokoferol (vitamin E), redüklenmiş glutatyon, thiobarbiturik asit (TBA), süfürük asid, metanol, n-hekzan, izopropanol, susuz sodyum sülfat, yağ asidi metil esteri standartları (doymuş ve doymamış türleri), lipit sınıfı standartları (steroller), Sodyum sitrat, EDTA, Orto-fosforik asit, Dinitrobenzoik asit (DTNB), Buthylated Hydroxy Tolien (BHT).

2.3. ADEK Vitaminlerinin Analiz Metodu

ADEK vitaminlerin analizleri için 1 gr karaciğer dokusu tartılıp üzerine 3/2 (60/40,v/v) oranında hazırlanan hekzan/izopropanol çözeltisinden 5 ml eklenerek homojenizatör cihazı ile homojenize edildi.

Homojenize edilen doku 15 ml'lik santrifüj tüplerine alınarak 6000 rpm, 4 °C'de 10 dakika santrifüj edilerek doku pelletinden ayrıldı. Süpernatant kısmın çözücüsü 45 °C'de uçurulmuştur ve 1 ml asetonitril/metanol karışımı (50/50) ile çözülerek otosampler viallerine alınarak HPLC cihazında analiz edildi.

ADEK vitaminlerinin analizleri için 3/2 (60/40) oranında asetonitril/metanol çözeltisi mobil faz olarak hazırlandı. Mobil fazın 1 dakikada akış miktarı 1 ml/dakika olarak belirlendi. Kolon sıcaklığı 40 °C de tutulmuştur (Bragagnolo vd. 2003).

Analiz için supelcosil LC 18 (150 x 4.6 mm, 5 µm) kolon kullanıldı. Analiz UV dedektörde yapıldı ve dalga boyu; Vitamin E için 202 nm, retinol (vitamin A) için 326 nm olarak belirlendi. Analiz sonucunda bulunan ADEK vitaminlerin miktarı µg/g olarak hesaplandı.

Cihazda pompa olarak LC-10ADVP, UV dedektör olarak SPD-10AVP, kolon fırını olarak CTO-10ASVP, otosampler olarak SIL-10ADVP, degasser olarak DGU-14AVP üniteleri (Shimadzu, Kyoto Japan) kullanıldı. Analiz sonucunda bulunan moleküllerin miktarı µg/g olarak hesaplandı.

2.4. Lipitlerin Ekstraksiyonu

Karaciğer dokusu içindeki lipitlerin ekstraksiyonu Hara ve Radin metoduna göre yapılmıştır (Hara 1978). Bunun için 1 gr karaciğer dokusu 3/2 (v/v) oranında 5 ml hekzan izopropanol çözeltisi içinde 30 sn süre ile homojenizatörde homojenize edildi. Her örnek homojenize edileceği zaman homojenizasyon kabı ve homojenizatör 2 ml hekzan izopropanol çözeltisi ile yıkanarak temizlendi. Daha sonra 10 dakika 5000 rpm'de santrifüj edilerek doku örneklerinin süpernatant kısmı alınarak ağzı kapalı deney tüplerine konuldu.

2.5. Yağ Asidi Metil Esterlerinin Hazırlanması

Lipitlerin yapısında bulunan yağ asitlerinin gaz kromatografik analizlerinin yapılabilmesi için kararlı yapıya sahip olan metil esterleri türevlerine dönüştürülmesi için Christine metodu uygulandı (Christie 1992).

Metil esteri türevlerini hazırlamak için: Hekzan/izopropanol fazı içindeki lipit ekstraktı 20 ml'lik deney tüplerine alınıp, üzerine 5 ml % 2'lik metanolik sülfirik asit ilave edilip vorteksle karıştırıldı.

Karışım 55 C°'lik etüvde 15 saat uçmaya bırakıldı. Daha sonra tüpler etüvden alınarak oda sıcaklığına kadar soğutuldu ve 5 ml % 5'lik NaCl (sodyum klorür) ilave edilerek vorteksle karıştırıldı.

Oluşan yağ asidi metil esterleri 5 ml hekzan ile ekstrake edildi ve hekzan fazı pipetle alınarak 5 ml % 2 lik KHCO₃ ile muamele edildi ve fazların ayrılması için 10 saat bekletildi. Daha sonra metil esterlerini içeren karışımın, 45 °C'de azot akımı altında çözücüsü uçuruldu, sonra 1 ml hekzan ile çözülerek 2 ml'lik ağzı kapalı autosamplar içine alınarak gaz kromatografisinde analiz edildi.

2.6. Yağ Asidi Metil Esterlerinin Gaz Kromatografik Analizi

Lipit ekstraktı içindeki yağ asitleri metil esterlerine dönüştürüldükten sonra SHIMADZU GC-2010 Plus Serisi (Serial number: C118050068535A) gaz kromatografisi ile analiz edildi.

Bu analiz için 25 m uzunluğunda, 0,25 µm iç çapında ve PERMABOND 25 mikron film kalınlığına sahip Machery-Nagel (Germany) kapiller kolon kullanıldı. Analiz sırasında kolon sıcaklığı 120-220 °C arasında programlandı. Enjeksiyon sıcaklığı 240 °C ve dedektör sıcaklığı 280 °C olarak tutuldu. Kolon sıcaklık programı 120 °C'den 220 °C'ye kadar ayarlandı. Sıcaklık artışı 200 °C'ye kadar 5 °C /dk ve 200 °C'den 220 °C'ye kadar 4 °C /dk olarak belirlendi. 220 °C'de 8 dakika tutuldu ve toplam süre 35 dakika olarak belirlendi. Taşıyıcı gaz olarak azot gazı kullanıldı.

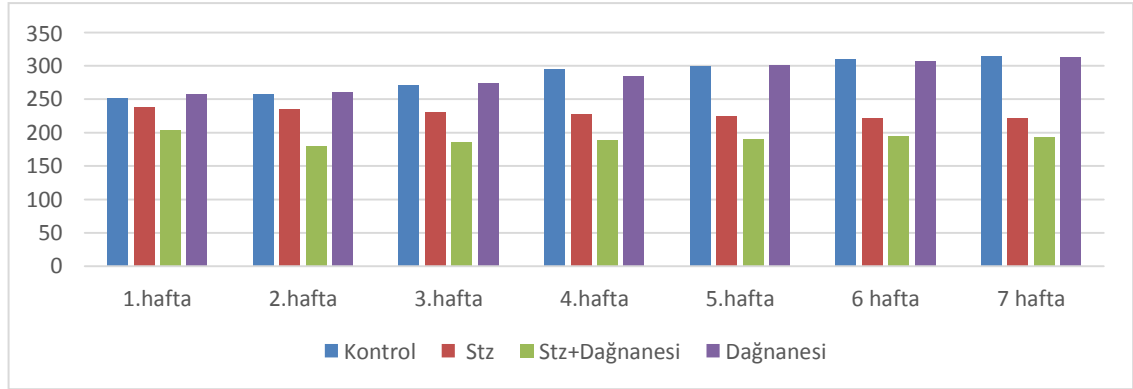
Analiz sırasında örneklere ait yağ asidi metil esterlerinin analizinden önce, standart yağ asidi metil esterlerine ait karışımlar enjekte edilerek, her bir yağ asidinin alıkonma süreleri belirlendi. Bu işlemden sonra gerekli programlama yapılarak örneklere ait yağ asidi metil esterleri karışımlarının analizi yapıldı. Sonuçlar toplam yağ asitleri içinde her bir yağ asidi için % miktar olarak belirlendi. Hesaplamalar GC Solution 2.3 programı kullanılarak yapıldı.

2.7. Glutasyon Tayini

Glutasyon tayini Sedlak ve Lindsay metodundan modifiye edilerek UV spektrofotometrede 412 nm dalga boyunda saf suya karşı okunarak analiz edildi (Sedlak ve Lindsay1968). Analiz için örnekler % 50 TCA ile çöktürülüp, +4°C, 1000 rpm ve 5 dakika santrifüj edilerek 0,5 ml supernatantı alınarak üzerine 2 ml Tris-EDTA tamponu (0,2 M, pH=8,9) ve 0,1 ml 0,01 M 5,5"-ditiyo-bis-2-nitrobenzoik asit eklendi. Daha sonra bu karışım oda sıcaklığında 5 dakika bekletildi ve spektrofotometrede 412 nm dalga boyunda saf suya karşı ölçüldü. Sonuçlar µmol/g olarak hesaplandı.

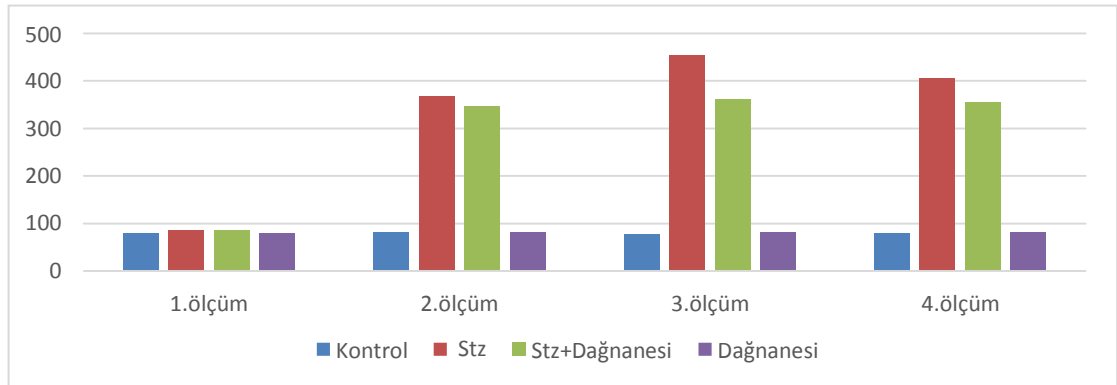
2.7.1. Deneysel hayvanlar haftalık grup ortalamaları

Çizelge 2.2. Deneysel hayvanlar haftalık grup ortalamaları



2.7.2. Hayvanlarda deney süresince gözlenen açlık kan şekerleri

Çizelge 2.3. Hayvanlarda deney süresince gözlenen açlık kan şekerleri değerleri



3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel değerlendirmeler SPSS 16.0 FOR WINDOWS paket programı kullanılarak yapıldı. Gruplar arasındaki karşılaştırmalar için ONE WAY ANOVA testi uygulandı ve Gruplar arasındaki farklılıklar LSD testi uygulaması ile belirlendi ve standart sapma olarak standart error alındı. $p < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Yağ Asidi Parametreleri

Palmitik asit (16:0) ve palmitoleik asit (16:1, n-9) yağ asitlerinde kontrole göre STZ, STZ+DN ve DN gruplarında istatistiksel olarak azalma olduğu görüldü ($p < 0.001$, $p < 0.05$, $p > 0.05$).

Heptadekanoik asit (17:0) ve Stearik asit (18:0) yağ asidi gruplarında STZ ve STZ+DN grupları kontrole göre istatistiksel olarak artış gösterirken DN gruplarında gruplarında azalma tespit edildi ($p > 0.05$, $p < 0.05$, $p < 0.01$).

(17:1) kontrole göre diğer üç grupta önemli düzeyde azalma olduğu saptandı ($p < 0.001$). Linelelaidik asit (18:2, n 6-t) ve elaidik asit (18:1, n-9t) gruplarında STZ ve STZ+DN grup düzeylerinde kontrole göre artış gözlenirken DN grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmedi ($p < 0.001$, $p < 0.05$, $p > 0.05$, $p < 0.01$). Oleik asit (18:1, n-9c) grubunda kontrole göre STZ ve STZ+DN gruplarında azalma saptanırken DN de anlamlı bir değişiklik gözlenmedi ($p < 0.001$, $p < 0.05$, $p > 0.05$). Linoleik asit (18:2, n-6c) grubunda kontrole göre gruplarda artma gözlenirken istatistiksel olarak değişiklik gözlenmedi ($p > 0.05$).

Çizelge 4.1. Yağ asidi kompozisyonu (%)

Yağ asitleri	Kontrol	Stz	Stzdağnesi	Dağnesi
16:0	23,47±0,56	19,44±0,20 ^d	22,35±0,05 ^d	21,19±0,3 ^b
16:1, n-7	1,25±0,06	0,14±0,00 ^d	0,11±0,00 ^d	1,24±0,03 ^a
17:0	1,08±0,15	1,33±0,02 ^b	1,17±0,02 ^a	0,98±0,02 ^a
17:1, n-9	0,66±0,01	0,20±0,00 ^d	0,18±0,00 ^d	0,55±0,02 ^d
18:0	18,35±0,51	19,60±0,09 ^c	19,52±0,07 ^b	17,59±0,27 ^a
18:1, n-9t	0,61±0,03	0,71±0,02 ^b	0,74±0,02 ^c	0,62±0,03 ^a
18:1, n-9c	7,59±0,09	6,31±0,01 ^b	4,90±0,73 ^d	7,67±0,19 ^a
18:2, n-6t	0,13±0,00	0,21±0,01 ^d	0,22±0,00 ^d	0,12±0,01 ^a
18:2, n-6c	19,41±0,23	19,58±0,27 ^a	19,60±0,17 ^a	18,82±0,43 ^a

Çizelge 4.1. Yağ asidi kompozisyonu (%) (Devamı)

18:3,n-6	0,31±0,02	0,30±0,00 ^a	0,29±0,00 ^a	0,27±0,02 ^a
20:0	0,15±0,06	0,11±0,00 ^a	0,12±0,00 ^a	0,05±0,00 ^a
18:3,n-3	0,41±0,02	0,27±0,01 ^c	0,27±0,00 ^c	0,35±0,04 ^a
21:0	0,01±0,00	0,01±0,00 ^a	0,01±0,00 ^a	0,01±0,00 ^a
20:2	0,30±0,02	0,47±0,02 ^d	0,50±0,00 ^d	0,24±0,01 ^b
20:3,n-3	0,45±0,03	0,81±0,01 ^d	0,68±0,03 ^d	0,38±0,03 ^a
22:0	0,10±0,00	0,05±0,00 ^d	0,13±0,00 ^b	0,07±0,01 ^c
20:3,n-6	0,13±0,00	1,02±0,00 ^d	1,13±0,15 ^d	0,54±0,03 ^c
20:4,n-6	18,65±0,25	19,92±0,14 ^b	19,17±0,24 ^a	21,51±0,74 ^d
23:0	0,16±0,00	0,028±0,00 ^d	0,025±0,00 ^d	0,14±0,00 ^a
22:2	0,25±0,01	0,08±0,00 ^d	0,06±0,00 ^d	0,18±0,02 ^d
20:5,n-3	0,00±0,00	0,04±0,00 ^d	0,04±0,00 ^d	0,01±0,00 ^a
24:0	0,49±0,01	0,59±0,01 ^d	0,60±0,01 ^d	0,48±0,01 ^a
24:1,n-9	0,19±0,00	0,14±0,00 ^d	0,13±0,00 ^d	0,19±0,00 ^a
22:6,n-3	4,90±0,13	7,25±0,18 ^d	8,68±0,31 ^d	4,74±0,19 ^a
Monosat	10,36±0,13	7,50±0,17 ^d	7,00±0,07 ^d	10,21±0,41 ^a
Polisat	44,92±1,07	50,20±0,18 ^d	50,99±0,08 ^d	47,16±0,88 ^b
Omega 3t	5,85±0,10	8,11±0,07 ^d	9,71±0,51 ^d	5,50±0,15 ^a
Omega 6t	34,42±4,46	41,40±0,09 ^b	40,68±0,52 ^a	41,22±0,84 ^a
Omega3t/Omega6t	0,14±0,00	0,20±0,00 ^d	0,23±0,01 ^d	0,12±0,00 ^b
16:1,n7/16:0	0,05±0,00	0,00±0,00 ^d	0,00±0,00 ^d	0,05±0,00 ^a
18:3,n6/18:2,n6	0,01±0,00	0,01±0,00 ^a	0,01±0,00 ^a	0,00±0,00 ^a
22:6,n3/20:4,n6	0,26±0,00	0,35±0,00 ^d	0,44±0,00 ^d	0,21±0,00 ^d
20:4,n6/20:5,n3	1292±218	5985±99 ^c	4805±52 ^c	1988±165 ^c

a: p > 0.05; b: p < 0.05; c: p < 0.01; d: p < 0.001

Gamalinoleik asit (18:3, n-6) ve Arařhidik asit (20: 0) yağ asitlerinde STZ ve STZ+DN ve DN grup düzeylerinde kontrole göre azalma tespit edilirken istatistiksel bakımdan anlamlı bir değişiklik görülmedi ($p > 0.05$). Alfa linolenik asit (18:3 n- 3) yağ asidinde STZ ve STZ+DN grubunda azalma tespit edilirken kontrole göre DN grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmedi ($p > 0.05$, $p < 0.01$). Henicosanoic asit (21:0) yağ asidi grubunda kontrole göre 3 grupta da istatistiksel olarak farklılık gözlenmedi ($p > 0.05$).

Eikosadienoik asit (20:2, n-6) grubunda kontrole göre STZ ve STZ+DN grubunda artış gözlenirken DN grubunda istatistiksel olarak azalma gözlenmedi ($p < 0.001$, $p < 0.05$). Eikosatrienik asit (20:3 n-3), trikosanoik asit (23:0), lignoserik asit (24:0), dokosaheksaenoik asit (22:6, n-3) yağ asidi gruplarında kontrol gruplarına göre STZ ve STZ+DN grup düzeylerinde istatistiksel olarak artış meydana geldiği gözlenirken DN gruplarında anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p > 0.05$, $p < 0.001$).

Behenik asit (22:0) grubunda kontrole göre STZ ve DN grubunda azalma tespit edilirken STZ ve STZ+DN grubunda artış tespit edildi ($p < 0.001$, $p < 0.05$). Eikosatrienoik asit (20:3, n 6) da kontrole göre bütün gruplarda istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu saptandı ($p < 0.01$, $p < 0.001$).

Araşidonik asit (20:4, n-6) yağ asidi grubunda STZ ve STZ +DN ve DN grup düzeylerinde kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu gözlendi ($p < 0.001$, $p < 0.05$, $p > 0.05$).

Dokosadienoik asit (22:2) ve nervonik asit (24:1, n-9) gruplarında kontrol grubuna göre STZ ve STZ +DN ve DN grup düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma tespit edilirken, 24:1 n-9 DN grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik tespit edilmedi ($p > 0.05$, $p < 0.001$).

Eikosadienoik asit (20:5 n-3) de kontrole göre STZ ve STZ+DN grup düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı artış tespit edilirken DN grubunda anlamlı artış tespit edilmedi ($p > 0.05$, $p < 0.001$).

Monosat“da kontrole göre STZ ve STZ+DN“de önemli düzeyde azalma gözlenirken DN grubunda değişiklik gözlenmedi ($p < 0.001$, $p > 0.05$). Polisat, STZ, STZ+DN ve DN kontrole göre artma gözlendi ($p < 0.001$, $p > 0.05$).

Omega 3t'te kontrol grubuna göre STZ ve STZ+DN grupları anlamlı bir şekilde artarken DN grubunda farklılık gözlenmedi ($p < 0.001$, $p > 0.05$). Omega 6t, STZ, STZ+DN ve DN gruplarında kontrol grubuna göre artış gözlemlendi ($p < 0.05$, $p > 0.05$). Om.3t/Om.6t, kontrole göre STZ ve STZ+DN gruplarında artma tespit edilirken, DN grubunda istatistiksel olarak anlamlı azalma görüldü ($p < 0.001$, $p < 0.05$). 16:1, n-7/16:0, STZ ve STZ+DN grup düzeylerinde kontrole göre önemli derecede azalma olurken, DN düzeyinde önemli değişiklik görülmedi ($p < 0.001$, $p > 0.05$). 18:3, n-6/18:2, n-6, STZ ve STZ+DN ve DN gruplarında kontrole göre anlamlı bir değişiklik gözlenmedi ($p > 0.05$). 22:6,n-3/20:4,n-6 yağ asidi oranında STZ ve STZ+DN gruplarında artış gözlenirken, DN grubunda istatistiksel olarak azalma gözlemlendi ($p < 0.001$). 20:4,n-6/20:5,n-3 yağ asidinde STZ ,STZ+DN ve DN grup düzeylerinde kontrole göre artış gözlemlendi ($p < 0.001$).

4.2. Lipofilik Vitamin Parametreleri ve GSH Düzeyleri

Vitamin gruplarında retinolün kontrol grubu ile karşılaştırıldığında STZ, STZ+DN ve DN gruplarında istatistiksel olarak anlamlı artış gözlemlendi ($p < 0.05$, $p < 0.01$). K₂ vitamin grubunda kontrole göre STZ, STZ+DN grup seviyelerinde önemli bir artış gözlenirken DN grup seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmedi ($p < 0.05$, $p < 0.001$). Vitamin D₂ grubunda STZ de artma meydana gelirken, STZ+DN ve DN gruplarında istatistiksel olarak önemli fark gözlenmedi ($p > 0.05$, $p < 0.05$).

Kontrole göre vitamin D₃ STZ ve STZ+DN grup düzeylerinin anlamlı bir şekilde azaldığı saptanırken DN grup düzeyinde önemli artış gözlenmedi ($p > 0.05$, $p < 0.001$). Alfa-tokoferol düzeyinin kontrol grubuna göre STZ+DN grubunun anlamlı şekilde azaldığı görülürken STZ ve DN grubunda istatistiksel olarak önemli değişiklik göstermediği tespit edildi ($p > 0.05$, $p < 0.05$).

Çizelge 4.2. Lipofilik vitamin parametreleri ve GSH düzeyleri

	Kontrol	Stz	Stz+Dağnanesi	Dağnanesi
Retinol µg/g	0,78±0,01	1,43±0,21 ^b	1,84±0,17 ^c	1,44±0,25 ^b
K2 µg/g	2,49±0,11	2,95±0,09 ^b	3,31±0,18 ^d	2,51±0,07 ^a
Vitamin D₂ µg/g	0,20±0,00	0,64±0,10 ^b	0,53±0,05 ^a	0,33±0,17 ^a
Vitamin D₃ µg/g	9,08±0,30	6,55±0,15 ^d	5,86±0,21 ^d	8,64±0,22 ^a
Alfa-tokoferol µg/g	40,44±0,17	34,82±0,1 ^d	27,91±0,19 ^d	31,45±0,13 ^d
GSH (µmol/g)	0,41±0,03	0,25±0,02 ^d	0,28±0,03 ^d	0,23±0,02 ^d

a: $p > 0.05$; b: $p < 0.05$; c: $p < 0.01$; d: $p < 0.001$

GSH, Kontrole göre STZ, STZ+DN ve DN gruplarında önemli düzeyde düşüş tespit edilmiştir. STZ grubuna göre STZ+DN grubunda artma, DN gurubunda bir azaldığı görüldü ($p < 0.001$).

5.TARTIŞMA VE SONUÇ

İnsulin ya da oral antihyperglisemik ilaçlarla diyabetin kontrol edilebilmesi söz konusu ise de bu tedavilerin ekonomik açıdan dünyada ve ülkemizde yarattığı problemin büyüklüğü de göz önüne alındığında, alternatif tedavi metotlarının araştırılması zorunlu hale gelmiştir. Bundan dolayı diyabet ve komplikasyonlarını azaltmak için alternatif tıp ile beraber özellikle bitkisel tedavi metotları ve bitki araştırmaları sayısı hızla artış göstermektedir (Kağa 2006).

Diyabetin sebep olduğu tahmin edilen hastalıkların insidansı yüksek olduğundan araştırmacılar için bu hastalık iyi bir araştırma konusu olmaktadır. Asırlardır araştırmacılar diyabet için çeşitli denemeler yapmış ve çeşitli ilaçlar üretmişlerdir. Fakat maalesef yapılan çalışmalar ve kullanılan ilaçlar diyabete vesekonder etkilerine tam bir çare bulunamamıştır. İnsanoglu kullandığı ilaçlarla birlikte sürekli tabiattaki çeşitli bitki türlerini de duyumsal ve çeşitli tavsiyelerle tedavi amaçlı olarak asırlardan beri kullanmışlardır. Alternatif tıp olarak çoğu zaman kullanılan bitkiler için Dünya Sağlık Örgütü'nün onay verdiği diyabete olumlu tesirlerinin bulunduğu ve türlü diyabet araştırmalarında incelenen 2000'e yakın bitki bulunmaktadır (Kağa 2006).

Bunlar arasında papatya (Kağa 2006), tarçın, kimyon başta olmak üzere böğürtlen (Jouad ve ark. 2002), diş budak ağacı (Maghrani vd. 2004), hint hurması (Maiti vd. 2004), ısırgan otu (Farzami vd. 2003), karaman kimyonu ve gebre otu (Eddouks vd. 2004), kudret narı (acaip elma) (Viridi vd. 2003), mayasıl otu (Hilaly ve Lyoussi 2001), madagaskar menekşesi ve zencefil (Kar vd. 2002), meryem otu (Esmaili ve Yazdanparast 2004), soğan ve sarımsak (El-Demerdash vd. 2004), çam çırası suyu (özellikle Osmaniye bölgesinde yaygın) (Demir ,Yılmaz 2013), lahana (Grover vd. 2001) .

Buna benzer birçok bitki üzerinde yapılan araştırmaların tamamında genel olarak diyabet oluşturulan ratlarda, çeşitli bitkileri özütleri diyetle verilerek gösterdikleri antihyperglisemik etkiler araştırılmıştır.

Diyabette hücrelerin gereksinim duyduğu glikozun oluşturulabilmesi için meydana gelen lipolizis ve glikoneogenesis, vücut ağırlığında azalmaya sebep olmaktadır. Bu sebeple kilo kaybı diyabette en çok rastlanan neticelerdendir (Quinn vd. 2002, Sindhu vd. 2004).

Stearoyl-CoA desaturazlar (SCD) karaciğerde sentezlenir. Δ^9 -desaturaz (stearil-CoA-desaturaz (SCD), Δ^6 -desaturaz (Δ^6D) ve Δ^5 -desaturaz (Δ^5D) enzimleri uzun zincirli doymuş yağ asitlerinin karbon atomları arasına çift bağ girişini sağlayarak doymuş yağ asitlerinden tekli doymamış yağ asitlerinin sentezini sağlarlar. Palmitik asitten palmitoleik, stearik asitten oleik asit sentezlerler. (Nakamura vd. 2004, Toshimitsu vd. 2007). (20:4, n-6) ve (22:6, n-3) yağ asitleri deasaturasyonla (18:2, n-6) ve (18:3, n-3) yağ asitlerinden D6 ve D5 desaturaz enzimleri tarafından sentezlenir (Youdim vd. 2000).

(C16:1, n-7) in (C16:0) a oranı ,(C18:1, n-9) in (C18:0)' a oranı D9 dasaturasyon indeksi olarak kullanılır. (Lee, K.N., ve ark. 1998). (20:4, n-6) ve (22:6, n-3) yağ asitleri deasaturasyonla (18:2, n-6) ve (18:3, n-3) yağ asitlerinden D6 ve D5 desaturaz enzimleri tarafından sentezlenir (Youdim , K.A. , ve ark. 2000). (C16:1, n-7) in (C16:0) a oranının artması yağlanmanın, azalması ise yağ oranının azaldığının göstergesidir. Bizim çalışmamızda da bu oranın düşmesi diyabetin etkilerinin ileri düzeyde etkili olduğunun göstergesi olarak kabul edilebilir.

Güvenç (2008) ve Zengin vd. (2015) yaptığı çalışmalarda çalışmamızla uyumlu olarak karaciğer dokusunda kontrol grubuna göre diyabetik grupta palmitik asitin (16:0) ve (16:1, n-9) azaldığı aynı zamanda Ersan (2003)'nin yaptığı çalışmada da aksine (16:0) yağ asidinin arttığı, (16:1, n-9) yağ asidi düzeyinin değişmediği bildirilmiştir. DN+STZ gurubumuzda da palmitik ve palmiteolik asit düzeyini istatistiksel olarak anlamlı azaldığı artırdığı gözlenmiştir.

Bu sonuçlardan maddelerin lipit biyosentezinde görevli olan asetil CoA karboksilaz ile yağ asiti sentetaz enzimlerinin aktivitesi üzerine etkili olduğunu düşünülmektedir. Çünkü yağ asidi sentezinde palmitik asit son ürün oluşumunu gerçekleştiren yağ asiti sentetaz enziminin son ürünüdür. Palmitik asitin azalması ise sentez olayının azalmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Cheul Kim Y. 1999, Nitambi J. 2004).

Gamalinoleik asit (18:3, n-6) ve Araşidik asit (20:0) yağ asitlerinde STZ ve STZ+DN ve DN grup düzeylerinde kontrole göre anlamlı değişiklik görülmemiştir (p > 0.05). Sonuçlarımız Ersan (2003) ve Güvenç (2008) ile uyumlu olduğu gözlenmiştir.

Kontrole göre diyabet grubunda elaidik asit (18:1, n-9t) düzeyinin Alfa linolenik asit (18:3 n-3) yağ asitlerinin düzeyindeki azalış Güvenç (2008) ile uyumludur.

Ersan yaptığı çalışmada Stearik asit (18:0), linoleik asit(18:2, n-6c) gruplarında STZ ve STZ+DN grupları kontrole göre azaldığını bildirmesine rağmen (Güvenç M. 2008) arttığını bildirmiş ve bizim çalışmamızda da hem STZ, hemde STZ+DN gruplarında kontrole göre artış göstermiştir. Ayrıca kontrol gurubuna göre linoleik asitte (18:2 n-6t) artma, araşidonik asitte (20:4) azalma saptanmıştır. Bulgumuz Ersan (2003) sonuçları ile paralellik arz etmektedir. Araşidonik asit, linoleik asitten delta 6 desaturaz yoluyla sentezlenen bir yağ asitidir. Linoleik asit arttığı halde araşidonik asit miktarının artmaması sentez dışında başka faktörlerin olduğu sonucuna götürmektedir.

Araşidonik asit miktarının azalması eikosenoid biyosentezinin artışından kaynaklanmaktadır. Araşidonik asit miktarındaki azalış ise eikosenoidlerin (20:1 n-9) sentezinden kaynaklanmaktadır. Delta 6 desaturasyonunun başka bir son ürünü olan dokosaheksaenoik asit (22:6, n-3) STZ ve STZ+DN gruplarında artığı gözlenmiştir.

Yapılan çalışmalarda dokosaheksaenoik asitin hastalık şartlarında miktarının arttığı gözlenmiştir. Bunun nedeni de sentezde görevli olan enzimin hastalık faktörlerinden etkilendiği düşünülebilir (Brener R.R. 2000). Ayrıca yapılan bir çalışmada dokosaheksaenoik asitin araşidonik asite oranının kardiyovasküler hastalıklarda düştüğü ileri sürülmüştür (Nishizaki vd. 2016). Çalışmamızda STZ ve STZ+DN gruplarında bu oranın arttığı ve DN grubunda bu oranın azaldığı, DN „nin tek başına kullanılmasının koroner sendrome riskini artıracığından kullanımının uygun olmadığı görülmektedir.

Yapılan başka bir çalışmada ise yalnızca asetil transferaz aktivitesinde streptozotosin ile inkübasyondan sonra önemli olmayan değişiklikler saptanmıştır. Streptozotosin enjeksiyonunu takiben 3. ve 6. Haftalarda ratların beyin korteksi ve hipotalamusunda glukojen konsantrasyonunda artma ve glikolitik enzim erkinliklerinde ise belirli bir azalma tespit edilmiştir (Valera vd. 1993).

Vitamin gruplarında retinolün kontrol grubu ile karşılaştırıldığında STZ ve STZ+DN ve DN gruplarında istatistiksel olarak anlamlı artış gözlendi ($p < 0.05$, $p < 0.01$). K₂ vitamin grubunda kontrole göre STZ, ve STZ+DN grup seviyelerinde önemli bir artış gözlenirken DN grup seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmedi ($p < 0.05$; $p < 0.001$).

Vitamin D₂ grubunda STZ de artma meydana gelirken, STZ+DN ve DN gruplarında istatistiksel olarak önemli fark gözlenmedi ($p > 0.05$, $p < 0.05$).

Kontrolle göre vitamin D₃, STZ ve ve STZ+DN grup düzeylerinin anlamlı bir şekilde azaldığı saptanırken DN grup düzeyinde önemli artış gözlenmedi ($p > 0.05$, $p < 0.001$). Alfa-tokoferol düzeyinin kontrol grubuna göre STZ+DN grubunun anlamlı şekilde azaldığı görülürken STZ ve DN grubunda istatistiksel olarak önemli değişiklik göstermediği gözlemlendi ($p > 0.05$, $p < 0.05$).

Demir ve Yılmaz (2013) yaptığı çalışmada varılan sonuçlara göre K grubu ile karşılaştırıldığında STZ-DM grubunda vitamin K₂, vitamin D₃, α -tokoferol, retinol, kolesterol ve sterol miktarı önemli seviyede ($p < 0.001$) artmıştır. Yaptığımız çalışmada kontrole göre retinol, K₂, alfa tokoferol ve vitamin D₃ bulguları yapılan bu çalışma ile paralellik gösterirken Vitamin D₂ bulgularımız ise bu çalışma ile uyumlu olmadığı görülmüştür.

GSH, Kontrolle göre STZ, STZ+DN ve DN gruplarında önemli düzeyde düşüş tespit edilmiştir ($p < 0.001$). Daha önce yapılan çalışmalarda da diyabette glutasyon düzeyinin düştüğü ve bu düşüşün hücrelerde glukoz yetersizliği sonucu glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği ile pentozfosfat yolunun düzenli işleme işi sonucu glutasyon reduktaz enziminin kofaktörü olan NAPH⁺'in yeterli düzeyde sentezlenmemesine ve bunun sonucu olarak GSH düzeyinin düştüğü ileri sürülmüştür. (Başaraner 1999, Ersan 2003 ve Tekkes 2006).

Tip I ve tip II diyabetli hastalarda serum α -tokoferol, vitamin A ve vitamin C seviyelerini inceledikleri araştırmalarda, α -tokoferol ve vitamin A seviyelerinin her iki grupta da kontrol grubuna göre düştüğünü, vitamin C seviyelerinin sabit kaldığı bildirilmiştir (Merzouk vd. 2003).

Tip I diyabetli insanlarda vitamin A konsantrasyonlarının kontrol grubuna göre düşmesine rağmen insüline bağımlı olmayan diyabetli insanlarda vitamin A konsantrasyonlarının sabit kaldığını, bu nedenle de diyabette vitamin A'nın önemini gösteren daha ileri seviye çalışmaların yapılmasının gerekliliği belirtmektedir (Basu ve Basualdo 1999).

Yapılan çalışmada yüksek antioksidan özelliğe sahip olduğu bilinen vitamin E'nin vücutta düşük seviyede bulunma durumunun tip I diyabet için potansiyel bir risk etkeni oluşturduğu görüşü öne sürülmüştür.

Yapılan *in vitro* çalışmalarla vitamin E'nin periferel doku ve hücreleri serbest radikallerin yol açtığı tahribata karşı koruyarak, insülin etki ve salgılanmasının sistemli bir şekilde gerçekleştirilmesini sağladığı gösterilmiştir (Tajiri ve Grill 1999, Knekt vd. 1999).

Vitamin D'nin kalsiyum metabolizması ve kemik üzerine tesirleri dışında fizyolojik tesirleri olduğu bilinmektedir. Kas ve pankreatik β hücrelerde vitamin D reseptörleri eksprese edilmektedir. Gebeliğin insülin direncini başlatması ve insülin sekresyonu yanıtı olmaması sonucu gestasyonel diyabet oluşmaktadır.

1.25 dihidroksi vitamin D, β hücrelerindeki vitamin D reseptörüne bağlanarak hücre içi ve dışındaki kalsiyum dengesini düzenler. Vitamin D, dokularda insülin reseptör ekspresyonunu ikaz ederek ve hücre içi kalsiyum dengesini kontrol ederek, insülin cevabını kolaylaştırır. Vitamin D eksikliği ve gestasyonel diyabet arasında bağlantı olduğunu gösteren gözlemler bulunmaktadır (Zhang vd. 2003).

Althunibat vd. (2010), yaptıkları araştırmalarda kan şeker seviyelerinin kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde arttığını ve 0.6 mg/ml vanadate uygulamasının kan şekeri düzeyini önemi ölçüde azalttığını, *Punica granatum* ekstresinin ise sabit kaldığı kanıtlanmıştır. Xue vd. (2009) yaptığı çalışmada *Achyranthes bidentata*'nın polisakaritleri diyabetik Sprague-Dawley cinsi sıçanların diyetine katılmış ve sonuçta kan şekeri düzeyini düşürdüğü rapor edilmiştir.

Yapılan başka bir araştırmada, Diyabetli hayvanlara arjulonik asit uyguladıklarında ise kan şeker düzeyinin azaldığını ve diyabet üzerinde olumlu etkilerinin bulunabileceğini kaydetmişlerdir. Bu çalışmada araştırmacılar, kontrol grubunda ilk gün, üçüncü, onuncu ve onyedinci günde kan glikoz değerlerini ölçmüşler ve istatistiksel bakımdan önemli bir değişiklik bulamamışlar ($p>0.05$) (Manna vd. 2009).

Diyabette zeytin yaprağı ekstraktının içinde bulunan tekli doymamış yağ asitlerinin, kan şekerlerini düşürücü tesirinin olduğu birçok çalışmayla kanıtlanmıştır Zeytinyağının, diyabetli hastalarda kandaki şeker oranını % 12 oranında düşürdüğü tespit edilmiştir (Visioli ve Galli 1995).

Oleuropeinin kan şekerinin azalmasını kolaylaştırdığı ve pankreas tarafından salgılanan insülini ikaz ettiği belirtilmektedir. Ayrıca zeytinyağının içerdiği, oleik asitin pankreas enzimlerinin çalışmasını düzenlediği bildirilmiştir (Visioli ve Galli 1995).

Yapılan çalışmalarla, flavonoidler ve polifenoller gibi vitamin olmayan anti-oksidadanların harcanmasının, diyabet hastalarında serbest radikal oluşumunu ve oksidatif stresi engellediği gösterilmiştir (Vlahov 1992).

Zeytin ağacı ve zeytin ürünlerinin içerdiği fenolik bileşiklerin doku koruyucusu olarak önemli biyokimyasal tesirlere sahip olduğu kabul edilmektedir (Visioli ve Galli 1994). Zeytin yaprağı ekstraktında bulunan faal fenolik bir bileşik olan oleuropein oldukça iyi bir H₂O₂ tutucusudur (Tetik 2005).

Bazı araştırmacılar tarafından STZ ile diyabet oluşturulan sıçanlarda böbrek dokusunda GSH seviyesinin diabetik olmayan kontrol grubuna göre arttığı söylenmiştir (Duncan vd. 1996, Başaraner 1999).

Başaraner (1999) diabetik ratlara vitamin E, vitamin C ve Se'un birlikte verilmesi neticesinde diabetiklerdeki artmış olan GSH seviyesinin azaldığını bildirmiştir.

Yapılan bir çalışmada ortalama GSH değerleri kontrol grubuna göre diğer gruplarda istatistiki olarak önemli seviyede düşük bulunmuştur (p<0.001). Diabetik ratlara aspirin ve E vitamini verilmesi ortalama GSH değerlerini artırmıştır, ancak, istatistiki olarak önem arz etmemiştir (p>0.05).

Tekkes ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Karaciğer dokusunda, diabetik ratlara aspirin ve vitamin E verilmesi GSH değerlerinin daha da düşmesine sebep olmuştur (Tekkes 2006).

Demir vd. (2015) yaptığı çalışmada Diyabet grubu ile karşılaştırıldığında Diyabet + Acı Badem grubunda açlık kan glukoz seviyesinin önemli derecede düşerek Kontrol grubu değerlerine yaklaştığı belirlenmiştir. Ayrıca D grubu ile karşılaştırıldığında D+AB grubunun serumunda GSH seviyesinin ise önemli düzeyde artarak kontrol grubu değerlerine yaklaştığı belirlenmiştir.

Yapılan başka bir araştırmada, diyabet grubu ile karşılaştırıldığında diyabet+çam yağı grubunda açlık kan glikoz seviyesinin anlamlı bir şekilde düştüğü (p<0.001), vücut ağırlığının anlamlı (p<0.001) bir şekilde yükseldiği belirlendi.

Varılan sonuçlara göre kontrol grubu ile karşılaştırıldığında diyabet grubunda vitamin K₂, vitamin D₃, α-tokoferol, retinol, kolesterol ve sterol miktarı önemli seviyede (p<0.001) artmıştır (Demir ve Yılmaz 2013).

Ayrıca serumda diyabet grubuna göre diyabet+çam yağı grubunda vitamin K2, α-tokoferol ve sterol seviyesinin anlamlı bir şekilde ($p<0.001$) düştüğü, vitamin D3, retinol, vitamin K1 ve kolesterol seviyesinin anlamlı bir şekilde ($p<0.001$) yükseldiği belirlendi. Kontrole göre diyabet grubunda stearik, oleik ve linoleik asit seviyesinin anlamlı ($p<0.001$) seviyede yükseldiği tespit edildi. Ayrıca diyabet grubuna göre diyabet+çam yağı grubunda stearik, oleik ve linoleik asit seviyesinin anlamlı düzeyde ($p<0.001$) düştüğü, palmitoleik asit seviyesinin anlamlı düzeyde ($p<0.001$) yükseldiği saptanmıştır (Demir ve Yılmaz 2013).

Kontrol grubuna göre eritrositlerde ise glutatyon (GSH) seviyesinin anlamlı olarak düştüğü ($p<0.001$) saptandı. STZ grubuna göre, STZ+ABY grubunun eritrositlerde ise GSH düzeyinin anlamlı olarak arttığı belirlenmiştir ($p<0.001$).

STZ grubuna göre, STZ+ABY grubunun serumunda palmitik ve linoleik asit değerlerinin, eritrositlerinde ise; palmitik, palmitoleik, stearik, araşidonik ve dokosaheksaenoik asit değerlerinin kontrol grubu değerlerine yaklaştığı saptanmıştır.

STZ+ABY grubunda ayrıca serum alfa-tokoferol asetat ve alfa-sitosterol seviyelerinin ve eritrositlerde ise alfa-tokoferol seviyesinin kontrol grubu değerlerine yaklaştığı belirlendi. Serumda STZ grubuna göre, STZ+ABY grubunda alfa-tokoferol seviyesinin yükseldiği saptanmıştır (Demir ve Yılmaz 2015).

Sonuç olarak sıçanlarda diyetle *Cyclotrichium niveum*'un verilmesiyle incelenen dokularda, antioksidan sistemde etkili olan GSH sistemine olumlu yönde etkileri görülmüştür. Özellikle karaciğer dokusunda bu bitki ekstraktının yağ asit düzeylerini de etkilediği gözlenmiştir. Daha ileri düzey çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKÇA

- Akkuş, İ., (1995). Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. Mimoza yayınları, Kuzucular ofset, Konya.
- Akpan, J.O., (1989). Reduction in blood and urine glucose levels in streptozotocin and alloxan diabetes by phenazine methosulfate. *Acta Diabetol Lat, Özbakiş-Dengiz* 26(3), 195-201.
- Aksoy T., (1988). Karbonhidrat Metabolizması Diyabetes Mellitus, İstanbul, Alemdar Ofset, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları, 24-88.
- Allen, D.A., Yaqoob, M.M., Harwood, S.M., (2005), Mechanisms of high glucose-induced apoptosis and its relationship to diabetic complications, *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 16(12), 705-713.
- Altan N, Dinçel AS, Koca C., (2006). Diabetes Mellitus ve Oksidatif Stres, *Türk Biyokimya Derg*, 31(2), 51–56.
- Altan N., Dinçel AS., Koca C., (2006). Diabetes Mellitus ve Oksidatif Stres. *Türk Biyokimya Dergisi* 31(2), 51–56.
- Althunibat, O.Y., Al-Mustafa A.H., Tarawneh, K., Khleifat, K.M., Ridzwan, B.H.,Qaralleh, H., (2010). Protective role of Punica granatum L. peel extract against oxidative damage in experimental diabetic rats. *Process Biochemistry*, 45(4), 581–585
- Altuntas Y. (2001). “Diabetes mellitus”un tanımı, tanısı ve sınıflaması”. İn: YenigünM, Altuntas Y, editörler. Her yönüyle diabetes mellitus. 2inci baskı. *Nobel tıp kitabevi*, İstanbul, 51-58.
- American Diabetes Association (ADA)., (2006). Diagnosis and classification of diabetes mellitus, *Diabetes Care*, 29 (1), 43-48.
- Anderson LC (1983). Effects of alloxan diabetes and insulin in vivo on the rat parotid gland. *Am, J Physiol*, 245, 431-437.
- Anderson, M. E., (1998). Glutathione: an overview of biosynthesis and modulation. *Chem Biol Interact.* 111–112:1–14,.
- Anonim (2008). <http://vitamind.ucr.edu/chem.html>. Erişim tarihi, Nisan 2011.

- Anonymous (2006). ADA (American Diabetes Association). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 29 (1), 43-48.
- Arıcioğlu A. Serbest oksijen radikalleri ve hücre hasarı. Doktor, (1994). Kanter MM. Free radicals and exercise: Effects of nutritional antioxidant supplementation. *Exerc Sport Sci Rev*. 1995; 23: 375-398.
- Atkinson, M.A., Eisenbarth, G.S., (2001). Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. *Lancet*, 358, 221-9
- Barnett, J.P., Blindauer, C.A., Kassar, O., Khazaipoul, S., Martin, E.M., Sadler, P.J., Stewa, A.J., (2013). Allosteric modulation of zinc speciation by fatty acids, *Biochimica et Biophysica Acta*, 1830:5456–5464.
- Baser, K.H.C., Sarikardaoglu, S., Tümen, G., (1994). The essential oil of *Cyclotrichium niveum* (Boiss.) Manden & Scheng, *Journal of Essential Oil Research*, 6:9-12.
- Bast, A., Haenen, G.R.M.M., Cees, J.A.D. (1997). Oxidants and antioxidants: State of the art. *The American Journal of Medicine*, 91, (Suppl 3C), 30, 3C-2S_3C-13S.
- Başaraner, H., (1999). Streptozotosin ile deneysel diabetes oluşturulmuş sıçanların çeşitli doku antioksidan sistemlerine, vitamin E, Vitamin C ve selenyumun etkileri. İstanbul Üni. Kimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul, 67s (yayınlanmamış).
- Başkal N. (2003). Diabetes mellitus tanımı, sınıflandırma, tanı, klinik, laboratuvar ve patogenezi. 3. baskı. Ankara: Antıp Ağ; 207-42.
- Bates CJ (1995). Vitamin A, *Lancet*, 345, 31.
- Baytop T. (1997). Türkçe Bitki Adları Sözlüğü (A dictionary of vernacular names of wild plants of Turkey). Ankara. Türk Dil Kurumu Yayınları (The Turkish Language Society), vol. 578.
- Berryman, A.M., Marıttım, A.C., Sanders, R.A., Watkins, J.B., 3RD. (2004), Influence of treatment of diabetic rats with combinations of pycnogenol, beta-carotene, and alpha-lipoic acid on parameters of oxidative stress, *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 18(6), 345-352.
- Bonnefont-rousselot D, Bastard J P, Jaudon M C , Bonnefont M, Draı J, Kostka T (2002). Antioxidants to slow aging, facts and perspectives. *Presse Med*, 31(25), 1174-1184.

- Bragagnolo, N., Rodriguez-Amaya, D.B., (2003). Comparison of the cholesterol content of Brazilian chicken and quail eggs, *J Food Comp Anal* 16, 2, 147-53.
- Brener, R.R., (2000). Effect of experimental diabetes on the fatty acids composition, molecular species of phosphatidylcholine and physical properties of hepatic mikrosomal membranes, *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 63:167-176.
- Brito, N.J.N., Lopez, J.A., Nascimento, M.A.D., Macedo, J.B.M., et al. (2012). Antioxidant activity and protective effect of *Turner ulmifolia* Linn. var. *Elegans* against carbon tetrachloride-induced oxidative damage in rats, *Food and Chemical Toxicology*, 50:4340–4347.
- Burtis C.A., Ashwood E.R, Bruns D.E., (2008). *Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry*. Sixth ed., Saunders Elsevier, St. Louis Missouri.
- Champe PC, Harvey RA, (1997). *Biyokimya, Çeviri Ed, Tokullugil A, Dirican M, Ulukaya E*, 2. Baskı, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 330-340.
- Cheeseman, K.H., Slater, T.F., (1993). An introduction to free radical biochemistry. *Br Med Bull*. Jul; 49 (3):481-93.
- Cheul Kim Y., Nitambi, M., (1999). Regulation of stearoyl-CoA Desaturases Genes; Role in cellular Metabolism and Preadipocyte Differentiation, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 266; 1-4.
- Christie, W.W., (1992). *Gas chromatography and lipids*, The Oil Press Glasgow, 302.
- Clarke, M.W., Burnett, J.R., Croft, K.D., (2008), Vitamin E in human health disease, *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 45(5), 417-450.
- Conget, I., (2002). Diagnosis, classification and pathogenesis of diabetes mellitus. *Revista Espanola De Cardiologia*, 55 (5), 528-535.
- Cortes P., Zhao X, Riser BL, Narins RG (1997). Role of glomerular mechanical strain in the pathogenesis of diabetic nephropathy, *Kidney Int*, 51,57-68.
- Coskun, Ö., Kanter, M., Korkmaz, A. and Oter, S., (2005). Quercetin, a flavonoid antioxidant, prevents and protects streptozotocin-induced oxidative stress and cell damage in rat pancreas, *Pharmacological Research*, 51, 117-123 p.
- Çavuşoğlu, H., Yeğen, B.Ç., (2007). Nobel Tıp Kitapevleri, 11. Baskı, İstanbul, 961-977.

- Çimen, M. Y. B., (2008). Free radical metabolism in human erythrocytes. *Clinica Chimica Acta*. 390 (1-2):1-11.
- Dirmenci T., Dündar E., Deniz G., Arabacı T., Martin E., Jamzad Z. (2010). Morphological, karyological and phylogenetic evaluation of *Cyclotrichium*: a piece in the tribe *Mentha* puzzle. *Turkish Journal of Botany*. 34: 159-170.
- Duckworth, W.C. (2001). Hyperglycemia and cardiovascular disease. *Curr Atheroscler* 3:383–91.
- Duncan H.F., Mak, SIU PO IP., Pui Chun LI., Michael K.T. Poon, Kam Ming KO., (1996). Alterations in tissue glutathione antioxidant system in streptozotocininduced diabetic rats. *Molecular and Cellular Biochemistry* 162:153-158.
- Dunn, J.S., Duffy, E., Gilmour, M.K., Kirkpatrick, J. and McLetchie, N.G. (1944). Further observations on the effects of alloxan on the pancreatic islets. *J Physiol*. 103:233-43.
- Durna, Z., (2002). Diyabetin sınıflandırılması ve tanı kriterleri. Ed. S. Erdoğan, Diyabet hemşireliği temel bilgiler. Yüce reklam yayım dağıtım A.Ş, 11-19, İstanbul. *Durum. F.Ü.Sağ.Bil.Vet.Derg*, 24(1), 5 –10
- Eddouks M, Lemhadri A, Michel JB (2004). Caraway and caper, potential antihyperglycaemic plants in diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 94, 143-148.
- El-Demerdash FM., Yousef MI., Abou El-Naga NI., (2005). Biochemical study on the hypoglycemic effects of onion and garlic in alloxan-induced diabetic rats. *Food and Chemical Toxicology*, 43, 57-63.
- Elsherbiny,M.E.,Emara,M.,Godbout,R.,(2013).Interaction of brain fatty acid-binding protein with the polyunsaturated fatty acid environment as a potential determinant of poor prognosis in malignant glioma, *Progress in Lipid Research*,52:562-570.
- Erdogan G., (2003). Klinik endokrinoloji. Ankara: ANTIP Ağ; 201-31.
- Ersan Y., (2003). Tip-I diabetli albino sıçanların karaciger, kas ve beyin dokularındaki bazı biyokimyasal degisimler üzerinde belirli antioksidanların düzenleyici etkileri. F. Ü. Fen Enstitüsü, (Y. Linans Tezi), Elazığ

- Esmaili MA., Yazdanparast R., (2004). Hypoglycaemic effect of *Teucrium polium*, studies with rat pancreatic islets. *Journal of Ethnopharmacology*, 95, 27-30.
- Evans, J.M.M., Newton, R.W., Ruta, D.A., MacDonald, T.M., Stevenson, R.J., Morris, A.D., (1999). Frequency of blood glucose monitoring in relation to glycaemic control: observational study with diabetes database. *BMJ*, 319, 83-89.
- Fagot-Campagna, A., Pettitt, D.J., Engelgau, M.M., Burrows, N.R., Geiss, L.S., Valdez, R., Beckles, G.L., Saaddine, J., Gregg, E.W., Williamson, D.F., Narayan, K.M., (2000). "Type 2 diabetes among North American children and adolescents: An epidemiologic review and a public health perspective", *J. Pediatr.*, 136 (5); 664-672.
- Farzami B., Ahmadvand D., Vardasbi S., Majin FJ., Khaghani S., (2003). Induction of insulin secretion by a component of *Urtica dioica* leaf extract in perfused Islets of Langerhans and its in vivo effects in normal and streptozotocin diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 89, 47-53.
- Fiallo-Scharer, R., Eisenbarth, G.S., (2004). Pathophysiology of insulin-Dependent Diabetes. In: Pescovitz O.H, Eugster E.A (eds). *Pediatric Endocrinology*. 1 edition. Philadelphia (USA): Lippincott Williams and Wilkins, 411-26.
- Fidan A.F., (2007). Deneysel diyabet oluşturulmuş ratlarda diyete katılan farklı yapılarıdaki saponin içerikli bitkilerin DNA hasarı, protein oksidasyonu ve lipid peroksidasyonu ile bazı biyokimyasal parametrelere etkilerinin araştırılması, Afyonkarahisar Kocatepe Üniversitesi. Biyokimya Anabilim Dalı, Doktora Tezi, Afyonkarahisar.
- Gajera, H.P., Patel, S.V., Golakiya, B.A., (2008). *Fundamentals of Biochemistry – A textbook*
- Giugliano D., Ceriolla A., Paolissa G (1995). Diabetes mellitus, hypertension and cardiovascular diseases, The role of oxidative stress, *Metabolism*, 44, 363- 368.
- Gökpinar, S., Koray, T., Akçiçek, E., Göksan, T., Durmaz, Y., (2006). Algal Antioksidanlar. *E.U. Journal of Fisheries & Aquatic Sciences*. 23(1/1):85-89,
- Grover P., Banu BS., Devi KD., Begum S (2001). In vivo genotoxic effects of mercuric chloride in rat peripheral blood leucocytes using comet assay. *Toxicology*, 167, 191-197.

- Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagle J, Linnenkamp U, Shaw JE. (2014). Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract.* 103: 137-149.
- Gulcin,I.,Tel,A.Z.,Kirecci,E.,(2008). Antioxidant, antimicrobial, antifungal, and antiradical activities of *Cyclotrichium Niveum* (BOISS.) Manden and Scheng, *International Journal of Food Properties*, 11: 450–471.
- Gutteridge, J. M. C., (1995). Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem.* 41:1819-1928.
- Guyton, A.C., Hall, J.E., (1996). *Medical physiology*. Elsevier Saunders, Philadelphia.
- Gürbüz, E., Kologlu S., (2005). “Endokrinoloji Temel ve Klinik” 2. baskı, *MN Medikal&Nobel*, Ankara, 729-748.
- Güven, S., Kuenzi, J.A., Matfin, G., (2002). *Diabetes Mellitus*. ED. CM Porth. *Pathophysiology*. Lippincot Williams&Wilkins 6th ed, 925-952, Philadelphia.
- Güvenç, M., Yılmaz, Ö., Tuzcu, M., Ozsahin, AD., (2009). Contribution of Vitamin C - Lipoic Acid and Their Combination on the Products Level of Desaturase α and enzymes in the Lung and Muscle Tissues of Poorly Controlled Experimental Diabetic rats. *Research Journal of Biological Sciences*, 4(6): 710-715.
- Güvenç, M., (2008). Resveratrol lipoik asit ve vitamin c' nin Tip-1 diyabetli sıçanların karaciğer ve böbrek ve eritrositlerinde lipofilik vitaminler kolesterol ve yağ asidi bileşimi üzerine etkileri, Fırat üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, biyoloji Anabilim Dalı, Doktora tezi, Elazığ
- Haller, M.J., Atkinson, M.A., Schatz, D., (2005). Type 1 diabetes mellitus: etiology, presentation, and management. *Pediatr Clin North Am*, 52, 1553-78.
- Halliwell, B., (1994). Free radicals and antioxidants: a personal view. *Nutrition Reviews*. 52 (8):253-65.
- Hara, A., Radin, N.S., (1978). Lipid extraction of tissues with a low-toxicity solvent, *Analytical Biochemistry* 90, 420-26.
- Hatemi, H., (1996). *Diabetes Mellitusun Tarihçesi*. *Aktüel Tıp Dergisi*, 7:497-499.

- Hellweg R., Nitsch R., Hock C., Jaksch M., Hoyer S., (1992). Nerve Growth Factor and Choline Acetyltransferase Activity Levels in the Rat Brain Following Experimental Impairment of Cerebral Glucose and Energy Metabolism. *J Neurosci Res*, 31, 479-486.
- Hilaly J., Lyoussi B., (2002). Hypoglycaemic effect of the lyophilised aqueous extract of *Ajuga iva* in normal and streptozotocin diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 80, 109-113.
- Ho, E., Bray, T.M., (1999). Antioxidants, NF kappa B activation, and diabetogenesis, *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 222(3), 205-213.
- Huysal, K., (1999). "Tip II Diyabetlilerde eritrosit glutatyon redüktaz, glutatyon peroksidaz, süperoksit dismutaz, katalaz aktiviteleri, hemoglobin glukozilasyonu ve lipid peroksidasyonunun incelenmesi", Uzmanlık Tezi, *Atatürk Üniversitesi*, Erzurum, 16-32.
- Işık, B., (2011). Ampisilin'in Erkek Sıçan Kalp ve Karaciğer Dokularındaki Yağ Asitleri, Kolesterol ve Bazı Vitamin Değerlerine Etkisinin İncelenmesi, Ahi Evran Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Kırşehir.
- Jang, Y.Y., Song, J.H., Shin, Y.K., Han, E.S., Lee, C.S., (2000). Protective effect of boldine on oxidative mitochondrial damage in streptozotocin-induced diabetic rats, *Pharmacological Research*, 42(4), 361-371.
- Ji L.L., (1995). Exercise and oxidative stress: Role of the cellular antioxidant systems. *Exerc Sports Sci Rev*, 23, 135-166.
- Jouad H., Maghrani M., Eddouks M., (2002). Hypoglycaemic effect of *Rubus fruticosus* L. and *Globularia alypum* L. in normal and streptozotocin induced diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 81, 351-356.
- Kağa S (2006). Streptozotocin ile diyabet oluşturulan sıçanlarda papatya (*matricaria chamomilla* l.) ekstresinin antidiyabetik ve antioksidatif etkisinin araştırılması, Afyonkarahisar Kocatepe Üniversitesi. Kimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Afyonkarahisar.
- Kalaycıoğlu L, Serpek B, Nizamlıoğlu M, Başpınar N, Tiftik AM (2000). *Biyokimya*, 2. Baskı, Nobel Yayın Dağıtım Ltd. Şti. Ankara, 274-280.

- Kalaycıoğlu, L., (2006). Biyokimya ,3.basım,Nobel Yayınevi,Ankara, 654 s
- Kanbagle, O., Balkan, J., Aytaç Toker, G., Uysal , M., (2002). Hepatic mitochondrial prooxidant and antioxidant status in ethanol-induced liver injury in rats, *Biological &Pharmaceutical Bulletin*, 25(11), 1482-1484.
- Kaneto, H., Matsuoka, T.A., Nakatani, Y., Kawamori, D., Matsuhisa, M., Yamasaki, Y., (2005). Oxidative stress and the JNK pathway in diabetes, *Current Diabetes Reviews*, 1(1), 65-72.
- Kangralkar, V. A., Patil, S. D., Bandivadekar, R. M., (2010). Oxidative Stress and Diabetes: A Review. *International Journal of Pharmaceutical Applications*. Vol 1, Issue 1, June, pp 38-45.
- Kanter, M., Uysal, H., Karaca, T., Özdemir-Sagmangil, H., (2006). Depression of glucose levels and partial restoration of pancreatic β -cell damage by melatonin in streptozotocin-induced diabetic rats. *Arch Toxicol*, 80, 362-369.
- Kanter, M.,Topçu, Y.,Uygun, M., (2007). Cisplatin nefrotoksisitesinde E vitamini'nin koruyucu etkileri:ışık ve elektron mikroskopik çalışma,Tıp araştırmaları Dergisi 5(3):83-90 s.
- Kar A., Choudhary BK., Bandyopadhyay NG., (2003). Comparative evaluation of hypoglycaemic activity of some Indian medicinal plants in alloxan diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 84, 105-108.
- Karatepe M., (2004). Simultaneous Determination of Ascorbic Acid and Free Malondialdehyde in Human Serum by HPLC/UV. *LC-GC North Am.*, 22(4), pp.362-365.
- Katsanidis, E., Addis, P.B., (1999). Novel HPLC analysis of tocopherols and cholesterol in tissue, *Free Radic Biol Med* 27, 11-12, 1137-40.
- Kenneth B, Beckman KB, Ames BN, (1998). The Free Radical Theory of Aging Matures. *Physiol Rev* 78: 547-581.
- Kidd, P. M., (1997). Glutathione: systemic protectant against oxidative and free radical damage. *Alternative Medicine Reviews*. 2:155-176.
- Kierszenbaum, A.L., (2006). Histoloji ve hücre biyolojisi, (Çev.: Demir, R.), Palme Yayıncılık,Ankara, 618 s.

- King H., Aubert R, Herman W (1998). Global burden of diabetes 1995-2025. Prevalance numerical estimates and projections. *Diabetes Care*, 21, 1414-1431.
- Knekt P., Reunanen A., Marniemi J., Leino A., Aromaa A., (1999). Low vitamin E status is a potential risk factor for insulin-dependent diabetes mellitus, *J Intern Med*, 245(1), 99-102.
- Kowluru, R.A., Kowluru, V., Xiong, Y., Ho, Y.S., (2006). Over expression of mitochondrial superoxide dismutase in mice protects the retina from diabetes-induced oxidative stres, *Free Radical Biology and Medicine*, 41(8), 1187-1190.
- Köksal O (2001). Gıda ve Beslenme, Erciyes Üniversitesi Yayınları No:130, Kayseri, 285-295.
- Kumar, V., Abbas, A.K., Fausto, N., Robbins, S.L., Cotran, R.S., (2005). Robbins and Cotran pathologic basis of disease.7th edition. Elsevier Saunders, Philadelphia. Çeviri editörleri; Sav, A., Özdamar, Ş.O., Güneş Tıp Kitapevleri, Ankara.
- Kuyvenhoven J.P, Meinders A.E., (1999). Oxidative stress and diabetes mellitus. Pathogenesis of long term complications. *Eur J Intern Med*, 10, 9-19.
- Lee, K.N., Pariza, M.W., Ntambi, J.M., (1998). Conjugated Linoleic Acid Decreases Hepatic Stearoyl-CoA Desaturase mRNA Expression. *Biochemical and Biophysical Research Communications.*, 248:817–821.
- Like AA, Rossini AA., (1976). *Streptozotocin-induced pancreatic insulinitis: a new model of diabetes mellitus*. *Science* 193:415-417.
- Lomaestro, B. M., Malone, M., (1995). Glutathione in health and disease: Pharmacotherapeutic Issues. *Annals Pharmacother.* 29:1263-73.
- Maes, M., Galecki, P., Chang, Y.S., Berk, M., (2011). A review on the oxidative and nitrosative stress (O&NS) path ways in majör depression and their possible contribution to the (neuro) degenerative processes in that illness, *Progress in Neuro Psycho pharmacology&Biological Psychiatry*, 35:676–692.
- Maghrani M., Zeggwagh NA., Lemhadri A., El Amraoui M., Michel JB., Eddouks M., (2004). Study of the hypoglycaemic activity of *Fraxinus excelsior* and *Silybum marianum* in an animal model of type 1 diabetes mellitus. *Journal of Ethnopharmacology*, 91, 309-316.

- Maiti R., Janav D., Das UK., Ghosh D., (2004). Antidiabetic effect of aqueous extract of seed of *Tamarindus indica* in streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 92, 85-91.
- Manna, P., Sinha, M., Sil, P.C., (2009). Protective role of arjunolic acid in response to streptozotocin-induced type-I diabetes via the mitochondrial dependent and independent pathways. *Toxicology*, 257(1-2), 53–63.
- Mavi, E., Darcan, Ş., Ersoy, B., (1997). İnsüline bağımlı diyabetes mellitus“ lu olguların epidemiyolojik özellikleri. *Klinik Bilimler ve Doktor*, 1, 102-104.
- Merzouk S., Hichami A., Madani S., Merzouk H., Berrouiguet A.Y., (2003). Antioxidant status and levels of different vitamins determined by high performance liquid chromatography in diabetic subjects with multiple complications, *Gen Physiol Biophys*, 22(1), 15-27.
- Nishizaki Y., Shimada K., ve ark. (2016). Association between the docosahexaenoic acid to arachidonic acid ratio and acute coronary syndrome: a multicenter observational study. 7;16(1):143.
- Nitambi, J., Miyazaki, M., (2004). Regulation of stearyl-CoA desaturases and role in metabolism, *Progress in lipid research*, 43; 91-104. 46.
- Onat, T., Emerk, K., Sözmen, E.Y, 2002, “İnsan Biyokimyası”, Palme Yayıncılık,Ankara.
- Pandanaboina, S.C., Kondeti, S.R., Rajbanshi, S. L., K., P. N., ext. (2012). Alterations in antioxidant enzyme activities and oxidative damage in alcoholic rat tissues: Protective role of *Thespesia populnea* *Food Chemistry* 132:150–159.
- Patricia E. (2006). Molina. *Endocrine Physiology (Lange Physiology Series)*, 2nd Edition 107-109.
- Plaschke K., Hoyer S., (1993). Action of the Diabetogenic Drug Streptozotocin on Glycolytic and Glycogenolytic Metabolism in Adult Rat Brain Cortex and Hippocampus. *Int, J Dev Neuroscience*, 11, 4, 477-483.
- Pozzilli P., Manfrini S., Crino A., Picardi A., Leomanni C., (2005). Low levels of 25-hydroxyvitamin D3 and 1,25-dihydroxyvitamin D3 in patients with newly diagnosed type I diabetes, *Horm Metab Res*, 37(11), 680-683.
- Quinn L., (2002). Mechanism in the development of type II diabetes mellitus, *J Cardiovasc Nurs*, 16(2), 1-16.

- Rösen P., Ballhausen T, Bloch W, Addicks K (1995). Endothelial relaxation is disturbed by oxidative stress in the diabetic rat heart, influence of tocopherol as antioxidant, *Diabetologia*, 38, 1157-1168.
- Sakaç V., Sakaç M., (2000). Free oxygen radicals and diseases. *Med Pregl*, 53(9-10), 463-474.
- Samreen, R. (2009). "Diabetes mellitus", *Scientific Research and Essay*, 4(5); 367-373.
- Samur, G., (2008). Vitaminler mineraller ve sağlığımız Hacettepe Üniversitesi - Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü.
- Sedlak, J., Lindsay, R.H., (1968). Estimation of total, protein-bound, and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent, *Analytical Biochemistry*, 25(1):192-205.
- Shoff, S.M., Mares Perlman J.A., Cadckshanks, K.J., Klein, R., Klein B.E.K. and Ritter, L. (1993). Glycosylated hemoglobin concentrations and vitamin E, vitamin C and beta carotene intake in diabetic and non diabetic older adults. *Am J Clin Nutr*, 58:412-6.
- Shuman, C.R., (1998). "Diabetes mellitus: Definition, Classification and Diagnosis". In: Galowa JA, Patwin JH, Shuman CR, eds. *Diabetes Mellitus. Ninth Edition, Eli Lilly and Company*, 36-44.
- Sindhu R.K, Koo J.R, Roberts C.K, Vaziri N.D., (2004). Dysregulation of hepatic SOD, CAT and GPx in diabetes, response to insulin and antioxidant therapy, *Clin Exp Hypertens*, 26(1), 43-53.
- Sowndhararajan, K., Joseph, J.M., Manian, S., (2013). Antioxidant and free radical scavenging activities of Indian acacias: *Acacia Leucophloea* (Roxb.) Willd., *Acacia Ferruginea* Dc., *Acacia Dealbata* Link. and *Acacia Pennata* (L.) Willd, *International Journal of Food Properties*, 16:1717-1729.
- Sözmen E.Y., Sözmen B, Delen Y., Onat T. (2001). Catalase/Superoxide dismutase (SOD) and Catalase/Paraoxonase (PON) ratios may implicate poor glycemic control, *Arch Med Res*, 32, 283-287.
- Szkudelski, T., (2001). The mechanism of Alloxan and Streptozotocin Action in B cells of the Rat Pancreas. *Physiol Res*, 50, 536-546.

- T.K., Basualdo C (1999). Vitamin A homeostasis and diabetes mellitus, *J Nutr*, 15(2), 156.
- Tajiri Y., Grill VE., (1999). Interactions between vitamin E and glucose on β -cell functions in the rat, an in vivo and invitro study, *Pancreas*, 18, 274-281.
- Tekkes Y., (2006). Streptozotosinile diabet oluşturulmuş farelerde aspirin ve E vitamininin dokularda lipid peroksidanı ve antioksidan sisteme etkisinin araştırması Kahramanmaraş sütçü imam üniversitesi fen bilimleri enstitüsü kimya anabilim dalı, Yüksek Lisans Tezi.
- Tetik, H.D., (2005). Sofralık Zeytin işleme Teknikleri. T.C. Tarım ve Köyişleri Bakanlığı Zeytincilik Araştırma Enstitüsü Müdürlüğü, Yayın No: 53, 5.Baskı, Emre Basımevi, İzmir, 136 s.
- Traber, M.G., Packer, L., (1995). Vitamin E: beyond antioxidant function, *American Journal of Clinical Nutrition*, 62, 1501S-1509S.
- Tvrzicka E., Vecka M., Stankova B., Zak A., (2002). Analysis of fatty acids in plasma lipoproteins by gas chromatography-flameionization detection Quantitative aspects, *Analytica ChemicaActa*, 465:337-50.
- U.S. (2006). Department Of Health And Human Services National Institutes of Health NIH Publication ; No. 06-3873.
- Vahip, S., Güleç, C., Köroğlu, E., (1998). Duygudurum düzenleyicileri: lityum, karbamazepin, valproat., *Psikiyatri Temel Kitabı*. Cilt 2, 1.Baskı,: Hekimler Yayın Birliği, Ankara , 995 p.
- Valera A., Rodriguez gıl JE., Bosch F., (1993). Vanadate Treatment Restores the Expression of Genes for Key Enzymes in the Glukose and Ketone Bodies Metabolism in the Liver of Diabetic Rats. *J, Clin, Invest*, 92, 4-11.
- Vardı, N., Uçar, M., Iraz, M. ve Öztürk, F., (2003). Deneysel diyabetin sıçan endokrin pakreasında olusturduğu morfolojik degisiklikler, *T Klin Tıp Bilimleri*, 23, 27-32 s.
- Vincent, A.M., Russell J.W., Low P, Feldman E.L., Oxidative stress in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Endocr Rev*; 25(4):612-28, (2004).

- Virdi J., Sivakami S., Shahani S., Suthar AC., Banavalikar MM., Biyani MK., (2003). Antihyperglycemic effects of three extracts from *Momordica charantia*. *Journal of Ethnopharmacology*, 88, 107-111.
- Visioli, F., ve Galli C., (1995.) Natural Antioxidants and Prevention of Coronary Heart Disease: The Potential Role of Olive Oil and Its Minor Constituents. *Nutr. Metab. Cardovasc. Dis.*, 5 (4): s. 306-31.
- Visioli, F., ve Galli C., (1994). Oleuropein Protects LDL from Oxidation. *Life Sciences*, 55 (24): s. 1965-1971.
- Vlahov, G., (1992). Flavonoids in Three Olive (*Olea europaea*) Fruit Varieties During Maturation. *J. Sci. Food Agric.* 58: s. 157-159.
- Volkovova, K., Chorvathova, V., Jurcovicova, M., Koszeghyova, L., Bobek, P. (1993). Antioxidative state of the myocardium and kidneys in acute diabetic rats. *Physiol. Res.* 42:251-255.
- Water, R.M., Urlu Hare, J.Y. and Olin, K.L. (1991). Copper, zinc, manganese and magnesium status and complications of diabetes mellitus *Diabetes Care.*, 14(11):10506.
- West I.C., (2000). Radicals and oxidative stress in diabetes. *Diabet Med*, 17, 171-180.
- Yu BP (1994). Cellular defenses against damage from reactive oxygen species. *Physiol Rev*, 74, 139-162.
- West, I., (2000). Radicals and oxidative stress in diabetes. *Diabet Med.* 17:171-180.
- World Health Organisation, Department of Noncommunicable Disease, (1999). Surveillance, Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus and its Complications, Geneva, 1-57, Switzerland.
- Xia Zhou, D., Qiu, S., Zhang J., Tian, H., Wang, H., (2006). The protective effect of vitamin E against oxidative damage caused by formaldehyde in the testes of adult rats, *Asian J Androl*, 584–588 p.
- Xue, S., Chen, X., Lu, J., Jin, L., (2009). Protective effect of sulfated *Achyranthes bidentata* polysaccharides on streptozotocin-induced oxidative stress in rats. *Carbohydrate Polymers*, 3, 415–419.

- Yanbeyi, S. (1999). Aspirin ve antioksidant buthylated hydroxyanisole“ün tavşanlarda eritrosit total katalaz, süperoksit dismutaz ve glutasyon peroksidaz aktiviteleri üzerine etkileri. Ondokuz Mayıs Üni. Biyoloji Anabilim Dalı, Doktora Tezi, Samsun, 88s (yayınlanmamış).
- Yang, H., Han, D., Kim, JR., Sim, JC., (2006). Effects of -Tocopherol on Cadmium-Induced Toxicity in Rat Testisand Spermatogenesis, J Korean Med Sci ,21: 445-51 p.
- Yenigün M (1995). Her Yönü ile Diabetes Mellitus, Haseki Hastanesi Yayını Vakfı No: II, İstanbul, 3-5.
- Yenigün M., Ener E., (2001). Diabetes mellitusun tarihçesi. Yenigün M, Altunbağ Y (editörler). Her yönüyle diabetes mellitus. 2. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi;. 3-6.
- Yılmaz Ö. vd. (2015). Acı Badem Yağının Streptozotosin Kaynaklı Diyabetik Sıçanların Serum ve Eritrositlerindeki Bazı Biyokimyasal Parametreler Üzerindeki Etkileri Karaelmas Fen ve Müh. Derg. 5(2):61-67.
- Yılmaz Ö. ve Demir E. (2013). Streptozotosin ile Tip-2 Diyabet Oluşturulan Sıçanlarda Çam Yağının Antihiperglisemik ve Bazı Biyokimyasal Parametrelere Etkisi Fen Bilimleri Dergisi, 25(3) 140-156.
- Yılmaz, B., (1999). Hormonlar ve Üreme Fizyolojisi. Birinci Basım. Ankara: Feryal
- Youdim, K.A., Martin, A., Joseph, J.A., (2000). Essential fatty acids and the brain: possible health implications. Int. J. Dev. Neurosci., 18:383-99.
- Young, I. S., Woodside, J. V., Antioxidants in health and disease. J Clin Pathol. 54:176-186, (2001).
- Zhang C., Qiu C., Hu FB., David RM., van Dam RM., Bralley A., Williams MA. (2008). Maternal plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and the risk 56 for gestational diyabetes mellitus. PLoS One. 3(11):e3753. Epub 2008 Nov 18.
- Zimmet, P., Alberti, K. G., Shaw, J. (2001). Global and societal implications of the diabetes epidemic. Nature. 414 (6865):782-7.

ÖZGEÇMİŞ

Adı soyadı : İsmail GENÇ

Doğum yeri : Adıyaman/Merkez

Doğum tarihi : 29.11.1989

Medeni hali : Bekar

Yabancı dili :İngilizce

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl)

Lise : Rekabet Kurumu Lisesi(2003-2006)

Lisans : Adıyaman Üniversitesi Fen Edebiyat
Fakültesi Biyoloji Bölümü (2009-2013)

Yüksek Lisans : Adıyaman Üniversitesi Fen Bilimleri
Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı (2013-
2017)