



T.C.  
GÜMÜŞHANE ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



*Rhododendron luteum ve Rhododendron caucasicum*  
**BİTKİ EKSTRAKTLARININ ANTİDİYABETİK ve ANTİOKSİDAN  
AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Büşra ÖZDEMİR**

**OCAK 2021  
GÜMÜŞHANE**



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

**BİYOTEKNOLOJİ ANABİLİM DALI**

*Rhododendron luteum ve Rhododendron caucasicum*  
**BİTKİ EKSTRAKTLARININ ANTİDİYABETİK ve ANTİOKSİDAN**  
**AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Büşra ÖZDEMİR**

**Gümüşhane Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü**  
**“Biyoteknoloji Anabilim Dalı”**

**Yüksek Lisans Programında Kabul Edilen Tezdir.**

**Tezin Enstitüye Verildiği Tarih: 22/01/2021**

**Tezin Sözlü Savunma Tarihi : 21/01/2021**

**OCAK 2021**

## TEZ BEYANNAMESİ

Gümüşhane Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoteknoloji Anabilim Dalı'nda, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlamış olduğum “*Rhododendron luteum* ve *Rhododendron caucasicum* Bitki Ekstraktlarının Antidiyabetik ve Antioksidan Aktivitelerinin Araştırılması” isimli tez çalışmasında bütün bilgi ve belgeleri genel akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel ve yazılı bütün bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak hazırlayıp sunduğumu, başka kaynaklardan yararlandığım bilgileri metin ve kaynaklarda eksiksiz olarak gösterdiğimi, çalışma süresince bilimsel araştırma ve etik kurallara uygun olarak davrandığımı ve aksi durumda her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim. 04/02/2021

**Büşra ÖZDEMİR**

## ÖZET

### YÜKSEK LİSANS TEZİ

*Rhododendron luteum ve Rhododendron caucasicum*  
**BİTKİ EKSTRAKTLARININ ANTİDİYABETİK ve ANTİOKSİDAN  
AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Büşra ÖZDEMİR

Gümüşhane Üniversitesi  
Fen Bilimleri Enstitüsü  
Biyoteknoloji Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. İbrahim TURAN

2021, 84 sayfa

İnsülin yetersizliği sonucunda ortaya çıkan Diyabetes Mellitus, karbohidrat metabolizması başta olmak üzere aynı zamanda yağ ve protein metabolizmasında da bozuklukla devam eden bir metabolizma hastalığıdır. Uluslararası Diyabet Federasyonunun (IDF) verilerine göre 2017 yılı itibarı ile dünyadaki diyabetli hasta sayısı 451 milyon iken bu sayının 2045 yılında 693 milyona ulaşacağı öngörülmektedir. Hastalığın önümüzdeki yıllarda yüksek oranlarda artacağına dair öngörüler bu hastalık ile ilgili birçok tedavi arayışını da beraberinde getirmiştir. Diyabet hastalığının tedavi aşamasında birçok bitkinin kullanılabildiği ve bu bitkilerin kandaki glukoz miktarı seviyesini düşürerek antidiyabetik aktivite sergilediği çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir. Antidiyabetik aktivite tayini çalışmalarında karbohidrat yıkım mekanizmasında görevli olan alfa-amilaz ve alfa-glukosidaz enzimlerinin inhibisyon testi yapılmaktadır. Enzim inhibisyonu teorisine göre, diyabet hastalığında, karbohidrat metabolizmasında rol oynayan alfa-amilaz ve alfa

glukosidaz enzimlerin inhibe edilmesi ile hastalıktan kaynaklanabilecek etkiler hafifletilebilir. Bununla beraber diyabet hastalığının, organizmada yol açtığı olumsuz etkiler için pek çok mekanizma ileri sürülmüştür. Bunlar arasında en çok kabul gören ise serbest radikallerin artması ile meydana gelen oksidatif stresin organizmada çeşitli komplikasyonlara sebep olmasıdır. Birçok çalışmada diyabet hastalığında meydana gelen oksidatif stres ile antioksidan miktarı arttırılarak mücadele edilebileceği bildirilmiştir. Bitkilerin çeşitli kısımlarında bulunan fenolik bileşiklerin antioksidan etki gösterdikleri, farklı enzimleri inhibe etme potansiyeli sergiledikleri ve dolayısıyla birçok hastalığın tedavi aşamasında kullanılabildikleri bildirilmiştir. Bu çalışmada, *Rhododendron luteum* ve *Rhododendron caucasicum* bitkilerinin antidiyabetik ve antioksidan özellikleri tespit edilmiştir. Bu bitki türlerinin çiçek ve yaprak ekstraktlarının, toplam polifenolik içerik, toplam flavonoid içerik, demir indirgeyici güç, DPPH radikali süpürme aktivitesi ile antidiyabetik aktivite tayini için alfa-amilaz ve alfa-glukosidaz enzim inhibisyonu spektrofotometrik yöntemler kullanılarak belirlendi. Çalışılan bitki ekstraktlarının en yüksek toplam polifenol içeriği gram örnek başına *Rhododendron caucasicum* yaprak örneğinin esktraktında  $439,42 \pm 2,16$  mg gallik asit eşdeğeri olarak, en yüksek flavonoid içerik hazırlanan *Rhododendron luteum* çiçek ekstraktında  $11,25 \pm 0,027$  mg kuersetin eşdeğeri olarak, en yüksek DPPH süpürme aktivitesi ise *Rhododendron caucasicum* yaprak ekstraktında  $EC_{50}: 9,16 \pm 0,55$   $\mu\text{g/mL}$  olarak tespit edildi. En yüksek demir indirgeyici güç kapasitesi ise *Rhododendron caucasicum* yaprak ekstraktında  $382,71 \pm 3,17$  mg trolaks eşdeğeri olarak tespit edildi. *Rhododendron luteum* çiçek ekstraktı alfa-amilaz inhibisyon aktivitesi  $IC_{50}: 792,52 \pm 10,49$   $\mu\text{g/mL}$  değeri ile aktivitesi en yüksek ekstrakt olarak kabul edildi. Alfa-glukosidaz enzim inhibisyonu aktivite tayininde ise *Rhododendron caucasicum* yaprak ekstraktı inhibisyon aktivitesi  $IC_{50}: 235,59 \pm 1,27$   $\mu\text{g/mL}$  değeri ile aktivitesi en yüksek ekstrakt olarak belirlendi. Yapılan bu çalışmada, Ericaceae familyasına ait çok yıllık bitkiler olan Ormangülleri türlerinden, *Rhododendron luteum* ve *Rhododendron caucasicum* bitkilerinin antioksidan özellik gösterdiği aynı zamanda alfa glukosidaz ve alfa amilaz enzimlerini inhibe ettiği gözlemlendi.

**Anahtar Kelimeler:** Antioksidan, Diyabet, Oksidatif Stres, *Rhododendron caucasicum*, *Rhododendron luteum*

**ABSTRACT**  
**MS THESIS**

**INVESTIGATION of THE ANTIDIABETIC and ANTIOXIDANT ACTIVITIES**  
**of *Rhododendron luteum* and *Rhododendron caucasicum***  
**PLANT EXTRACTS**

Büşra ÖZDEMİR

Gümüşhane University  
The Graduate School of Natural and Applied Sciences  
Department of Biotechnology

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. İbrahim TURAN

2021, 84 pages

Diyabetes Mellitus, which occurs as a result of insulin deficiency, is a metabolic disease that continues with defects in fat and protein metabolism, especially carbohydrate metabolism. According to the data of the International Diyabetes Federation (IDF), while the number of patients with Diyabetes in the world was 451 million as of 2017, it is predicted that this number will reach 693 million in 2045. The predictions that the disease will increase at high rates in the coming years have brought many searches for treatment for this disease. It has been reported in various studies that many herbs can be used in the treatment phase of Diyabetes and that these herbs exhibit antidiabetic activity by reducing the level of glucose in the blood. In antidiabetic activity determination studies, inhibition test of alpha-amylase and alpha-glucosidase enzymes, which are involved in carbohydrate degradation mechanism, are performed. According to the enzyme inhibition theory, in Diyabetes, the effects that may arise from the disease can be mitigated by inhibiting alpha-amylase and

alpha glucosidase enzymes that play a role in carbohydrate metabolism. However, many mechanisms have been suggested for the negative effects of Diabetes on the organism. Among these, the most accepted is that oxidative stress caused by the increase of free radicals causes various complications in the organism. Many studies have reported that oxidative stress that occurs in Diabetes can be combated by increasing the amount of antioxidants. It has been reported that phenolic compounds found in various parts of plants have antioxidant effects, exhibit the potential to inhibit different enzymes, and therefore can be used in the treatment of many diseases. In this study, the antidiabetic and antioxidant properties of *Rhododendron luteum* and *Rhododendron caucasicum* plants were determined. Alpha-amylase and alpha-glucosidase enzyme inhibition were determined using spectrophotometric methods for determination of total polyphenolic content, total flavonoid content, iron reducing power, DPPH radical scavenging activity and antidiabetic activity of flower and leaf extracts of these plant species. The highest total polyphenol content of the studied plant extracts was  $439.42 \pm 2.16$  mg gallic acid equivalent per gram sample extract of *Rhododendron caucasicum* leaf sample, the highest flavonoid content prepared *Rhododendron luteum* flower extract was  $11.25 \pm 0.027$  mg quercetin equivalent, the highest DPPH scavenging activity was determined as  $EC_{50}$ :  $9.16 \pm 0.55$   $\mu\text{g} / \text{mL}$  in *Rhododendron caucasicum* leaf extract. The highest iron reducing power capacity was determined as  $382.71 \pm 3.17$  mg trolox equivalent in *Rhododendron caucasicum* leaf extract. When the alpha-amylase enzyme inhibition activity was examined, the inhibition activity of *Rhododendron luteum* flower extract was found to be  $IC_{50}$ :  $792.52 \pm 10.49$   $\mu\text{g} / \text{mL}$  and the  $IC_{50}$ : value was accepted as the highest extract. In the determination of alpha-glucosidase enzyme inhibition activity, *Rhododendron caucasicum* leaf extract inhibition activity was found to be  $IC_{50}$ :  $235.59 \pm 1.27$   $\mu\text{g} / \text{mL}$ , and the  $IC_{50}$ : value was determined as the highest extract. In this study, it was observed that *Rhododendron luteum* and *Rhododendron caucasicum* plants from *Rhododendron luteum* and *Rhododendron caucasicum*, which are perennial plants belonging to the Ericaceae family, have antioxidant properties and also inhibit alpha glucosidase and alpha amylase enzymes.

**Keywords:** Antioxidant, Diabetes, Oxidative Stress, *Rhododendron caucasicum*, *Rhododendron luteum*

## TEŞEKKÜR

Bu çalışma Gümüşhane Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoteknoloji Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans Tezi olarak hazırlanmıştır. Çalışmaya maddi destek sağlayan Gümüşhane Üniversitesi Rektörlüğü'ne ve BAP Kordinatörlüğü'ne teşekkür ederim.

Çalışmalarım sırasında bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, bana güvenerek danışmanım olmayı kabul eden Sayın Hocam Doç. Dr. İbrahim Turan'a ve tüm tez çalışmam süresince benden her türlü desteğini esirgemeyen sevgili lisans ve yüksek lisans arkadaşlarım, Deniz Canbolat ve Rahime Altıntaş'a, tüm eğitim hayatım boyunca ellerini hep omuzlarımda hissettiğim babam Ali Osman Özdemir ile bana hep inanan ve yanımda olan annem Aysel Özdemir'e sevgili abim Ertuğrul Özdemir ve kardeşim Nurullah Özdemir'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Bu çalışmamı anne babama ve bugüne gelmemde büyük emeği olan tüm öğretmenlerime ithaf ediyorum.

Büşra ÖZDEMİR

## İÇİNDEKİLER

	<b><u>Sayfa No</u></b>
ÖZET.....	IV
ABSTRACT.....	VI
TEŞEKKÜR.....	VIII
İÇİNDEKİLER.....	IX
TABLolar DİZİNİ.....	XII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	XIII
SEMBOLLER ve KISALTMALAR.....	XIV
1. GENEL BİLGİLER.....	1
1.1. Giriş.....	1
1.2. Çalışmanın Amacı.....	5
1.3. Karbohidratlar.....	6
1.3.1. Karbohidratların Emilimi ve Sindirimi.....	6
1.4. Diyabetes Mellitus (DM).....	8
1.4.1. Diyabetes Mellitus Epidemiyolojisi.....	11
1.4.2. DM'nin Sınıflandırılması ve Patafizyolojisi.....	12
1.4.2.1. Tip I Diyabetes Mellitus.....	12
1.4.2.2. Tip II Diyabetes Mellitus.....	12
1.4.2.3. Gestasyonel Diyabetes Mellitus.....	13
1.4.2.4. Spesifik Nedenlere Bağlı Diyabetes Mellitus.....	13
1.4.3. Diyabetes Mellitus'a Bağlı Gelişen Komplikasyonlar.....	14
1.4.3.1. Akut Komplikasyonlar.....	14
1.4.3.2. Hipoglisemi.....	14
1.4.3.3. Diyabetik Ketoasidoz.....	15

1.4.3.4.	Hiperosmolar Hiperglisemik Durum .....	15
1.4.3.5.	Kronik Komplikasyonlar .....	16
1.4.4.	Diyabetes Mellitus'un Tedavisi .....	17
1.4.4.1.	Oral antidiyabetik ilaçlar .....	17
1.5.	Enzimler .....	17
1.5.1.	Enzim İnhibisyonunun Farmasötik Önemi .....	18
1.5.2.	Enzim İnhibitörlerinin Tasarım Yolları .....	18
1.5.3.	Alfa amilaz (E.C:3.2.1.1) .....	19
1.5.4.	Alfa-glukosidaz (E.C:3.2.1.20) .....	21
1.6.	Serbest Radikaller .....	21
1.6.1.	Serbest Radikal Türleri .....	22
1.6.1.1.	Süperoksit Radikali ( $O_2^{\cdot -}$ ) .....	22
1.6.1.2.	Hidroksil Radikali ( $-OH$ ) .....	23
1.6.1.3.	Hidrojen Peroksit ( $H_2O_2$ ) .....	23
1.7.	Oksidatif Stres .....	24
1.7.1.	Oksidatif Stresin Biyomoleküllere Etkisi .....	25
1.7.2.	Oksidatif Stresin Diyabet ile İlişkisi .....	25
1.8.	Antioksidan Mekanizmalar .....	26
1.8.1.	Endojen Antioksidanlar .....	27
1.8.1.1.	Süperoksit dismutaz (SOD) .....	27
1.8.1.2.	Katalaz (CAT) .....	27
1.8.1.3.	Glutasyon Redüktaz (GR) .....	28
1.8.1.4.	Glutasyon (GSH) .....	28
1.8.1.5.	Melatonin .....	29
1.8.1.6.	Seruloplazmin .....	29
1.8.2.	Eksojen Antioksidanlar .....	29
1.8.2.1.	Vitaminler .....	29

1.8.2.2.	Fenolik Bileşikler (Polifenoller).....	29
1.8.2.3.	Doğal Ürünler .....	30
1.9.	<i>Rhododendron</i> .....	31
1.9.1.	<i>Rhododendron luteum</i> .....	33
1.9.2.	<i>Rhododendron caucasicum</i> .....	35
2.	YAPILAN ÇALIŞMALAR.....	37
2.1.	Giriş.....	37
2.1.1.	Kullanılan Cihaz, Alet ve Malzemeler .....	37
2.1.2.	Kullanılan Kimyasallar.....	38
2.2.1.	Bitkilerinin Ekstraksiyonu .....	39
2.2.2.	Bitkilerinin Antioksidan İçeriklerinin Belirlenmesi .....	40
2.2.2.1.	Ekstraktlarda Toplam Polifenol İçerik Tayini .....	40
2.2.2.2.	DPPH Radikal Süpürücü Aktivite Tayini.....	41
2.2.2.3.	Ekstraktlarda Toplam Flavonoid İçerik Tayini.....	41
2.2.2.4.	Ekstraktlarda Demir (Fe <sup>+3</sup> ) İndirgeyici Güç Tayini.....	42
2.2.3.	Antidiyabetik Etkinin İncelenmesi .....	43
2.2.3.1.	Alfa-amilaz Enzim İnhibisyonu.....	43
2.2.3.2.	Alfa-glukosidaz Enzim İnhibisyonu .....	44
2.3.	İstatistiksel Analiz .....	45
3.	BULGULAR.....	46
3.1.	Antioksidan Aktivite Analiz Sonuçları.....	46
3.2.	Antidiyabetik Etki Analiz Sonuçları.....	48
4.	TARTIŞMA.....	51
5.	SONUÇ VE ÖNERİLER.....	55
6.	KAYNAKLAR .....	56
	ÖZGEÇMİŞ.....	66

## TABLÖLAR DİZİNİ

### Sayfa No

Tablo 1. 1. Oksidatif strese rol oynayan serbest radikaller . .....	23
Tablo 1. 2. <i>Rhododendron</i> cinsinin sistematigi. ....	334
Tablo 2. 1. Kullanılan cihaz, alet ve malzemeler .....	37
Tablo 2. 2. Kullanılan kimyasallar.....	39

## ŞEKİLLER DİZİNİ

### Sayfa No

Şekil 1.1. Nişastanın glukoza parçalanması .....	8
Şekil 1.2. Akarbozun Yapısı.....	19
Şekil 1.3. Alfa-amilaz'ın polisakkariti monomerlerine parçalaması .....	20
Şekil 1.4. Alfa-glukosidaz aktivitesi.....	21
Şekil 1.5. Oksidatif stres ve etkileri.....	24
Şekil 1.6. <i>Rhododendron luteum</i> .....	34
Şekil 1.7. <i>Rhododendron luteum</i> 'un Türkiye'deki yayılış bölgeleri.....	34
Şekil 1.8. <i>Rhododendron caucasicum</i> .....	35
Şekil 1.9. <i>Rhododendron caucasicum</i> bitkisinin Türkiye'deki yayılışı.....	36
Şekil 2.1. Çalışmada kullanılacak yöntemlerin şeması .....	39
Şekil 2.2. Bitki ekstraktlarının hazırlanış aşaması.....	40
Şekil 2.3. Toplam polifenol içerik tayininin gallik asit standart grafiği.....	40
Şekil 2.4. DPPH radikal süpürücü aktivite tayini, troloks standart grafiği .....	41
Şekil 2.5. Toplam flavonoid içerik tayininin kuersetin standart grafiği .....	42
Şekil 2.6. Demir indirgeyici güç tayininin troloks standart grafiği .....	43
Şekil 2.7. Alfa-amilaz enzim inhibisyonu .....	44
Şekil 2.8. Alfa-glukosidaz enzim inhibisyonu.....	45
Şekil 3.1. Toplam polifenolik içerik analiz sonuçları.....	46
Şekil 3.2. Demir indirgeyici güç tayini analiz sonuçları .....	47
Şekil 3.3. Toplam flavonoid içerik analiz sonuçları.....	47
Şekil 3.4. DPPH radikal süpürme analizi EC50 değerleri .....	48
Şekil 3.5. Alfa -amilaz enzim inhibisyonu IC <sub>50</sub> değerleri .....	49
Şekil 3.6. Alfa -glukosidaz enzim inhibisyonu IC <sub>50</sub> değerleri.....	50

## SEMBOLLER ve KISALTMALAR

ADA	: Amerikan Diyabet Birliği
AGE	: İleri glikasyon son ürünü
Al (NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	: Alüminyum Nitrat
CAT	: Katalaz
DM	: Diyabetes Mellitus
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
GCL	: Glutamin Sistein Ligaz
GDM	: Gestasyonel Diyabetes Mellitus
GPX	: Glutasyon peroksidaz
GR	: Glutasyon redüktaz
GSH	: Glutasyon
GSS	: Glutasyon sentetaz
GST	: Glutasyon S-transferaz
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	: Hidrojen peroksit
IDF	: Uluslararası Diyabet Federasyonu
IL	: İnterlökin
MDA	: Malondialdehit
NEG	: Non Enzimatik Glikasyon
NO	: Nitrik Oksit
NO <sub>2</sub>	: Azot Dioksit
O <sub>2</sub> <sup>-</sup>	: Süperoksit anyonu
OH <sup>·</sup>	: Hidroksil radikali
RNA	: Ribo Nükleik Asit
RNS	: Reaktif nitrojen türleri
ROS	: Reaktif oksijen türleri
SOD	: Süperoksit dismutaz
SOD1	: Sitozolik süperoksit dismutaz
SOD2	: Mitokondriyal süperoksit dismutaz
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

## 1.GENEL BİLGİLER

### 1.1. Giriş

Diyabetes Mellitus, insülin yetersizliği sonucunda ortaya çıkan, karbohidrat metabolizması başta olmak üzere aynı zamanda yağ ve protein metabolizmasında bozuklukla devam eden endokrin bir metabolizma hastalığıdır (Memişlioğlu, 2005). 2000 yılında diyabetle ilgili başlatılan çalışmalar sonucunda 2002 yılı sonunda bu hastalığa yakalanan insan sayısının 200 milyon kişiyi geçtiği tespit edilmiş ve 2030 yılında dünya genelinde 366 milyon insanın bu hastalıktan etkileneceği öngörülmüştür. Uluslararası Diyabet Federasyonu tarafından yayımlanan bir raporda ise diyabet hastalarının sayısının 2035 yılında 592 milyon olacağı öngörülmektedir (Türker vd., 2013). Bu hastalığın dünya genelinde bu derece yaygınlaşacağının öngörülmesi birçok tedavi arayışını da beraberinde getirmiştir.

Karbohidratların sindirim ve emilimlerini azaltıcı etkisi olan birçok inhibitör diyabet tedavisine kullanılmaktadır (Wolever,1990). Bitkiler, iyi bilinen biyolojik aktiviteleri nedeniyle hastalıkların tedavisinde dünya çapında ilgi çekmektedir. Diyabetes Mellitus'un tedavi aşamasında da birçok bitkinin kullanılabildiği ve bu bitkilerin kandaki glukoz miktarı seviyesini düşürüp antidiyabetik etki gösterebildiği çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (Berktaş, vd., 2020; McCune vd.,2002; Feng vd., 2016).

Karbohidrat yıkım mekanizmasında görevli olan alfa-amilaz ve alfa-glukosidaz enzimlerinin inhibisyon testi antidiyabetik aktivite tayini çalışmalarında kullanılmaktadır. Enzim inhibisyonu teorisine göre hastalık seyrinde rol oynayan enzimlerin inhibe edilmesi sağlanarak hastalıktan kaynaklanabilecek etkiler hafifletilebilir (Murray vd., 2013). Karbohidrat metabolizmasının temel enzimleri  $\alpha$ -amilaz ve  $\alpha$ -glukosidaz olup bu enzimlerin faaliyet göstermesi sonucunda kan glukoz seviyesi yükselmektedir (Ettxeberria vd., 2012). Alfa-amilaz, küçük karbohidrat moleküllerini içeriden parçalayan ve gıdalarla alınan nişasta üzerinde etkili olan bir sindirim enzimidir. Enzim vücutta tükürük bezlerinde ve pankreas hücrelerinde olmak üzere iki yerde sentezlenmektedir. Ağızda parçalanmaya başlanan nişasta molekülleri ince bağırsakta da pankreatik amilazlar tarafından parçalanır. Tükürük bezi ve pankreasta bulunan  $\alpha$ -amilaz enzimleri,  $\alpha$ -1,4 glukozidik bağlarını kırarak nişastayı, maltoz ve diğer oligosakkaritleri üretmek için hidrolizlemektedir (Çallıoğulları, 2016). Alfa-amilaz ve alfa-glukosidaz enzimlerinin nişastayı hidrolizlemesi kandaki postprandial glukoz artışının ana sebebidir. Bu enzimlerin inhibitörleri karbohidratın parçalanmasını geciktirir

ve diyabetten muzdarip bir kişide postprandiyal kan glukozunun azaltılmasını sağlar (Kwon vd., 2007). Bitkilerin çeşitli kısımlarında bulunan fenolik bileşiklerin antioksidan etki gösterdikleri ve farklı enzimleri inhibe etme potansiyeli sergiledikleri bildirilmiştir. Fenolik bileşiklerin antioksidan etkisi, insan vücudunda oksidatif değişiklikleri kontrol etmede önemli rol oynamaktadır. Fenolik bileşiklerden biri olan flavonoidler pek çok gıda kaynağında bulunmaktadır. Bu flavonoidler, meyve-sebzeler, çay, kahve ve şarap gibi bitkisel kaynaklı yiyecek ve içeceklerde bulunmaktadır. Birçok araştırma sonucunda flavonoidlerin enzimleri inhibe etme fonksiyonları ortaya konulmuştur (McDougall vd., 2005; Birman, 2012; El, 2016). Çeşitli ilaçlar, yiyecek ve içecekler alfa-amilaz ve alfa-glukosidaz aktivitesine etki edip kandaki glukoz seviyesini değiştirerek antidiyabetik etki gösterebilir. Akarboz diyabet tedavisinde kullanılan bir ilaç olup bağırsaklardaki alfa-glukosidaz enziminin mekanizmasını tersine çevirmekte ve monosakkarit oluşumunu engellemektedir. Akarboz özellikle alfa-glukosidaz olmak üzere alfa-amilazı da kapsayan glukozid hidrolazları inhibe etmektedir. Aynı zamanda birçok bitki polifenolnn, karbohidrat yıkım mekanizmasında görev alan alfa glukosidaz enzimini inhibe etme özelliği olduğu çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir. Örneğin dutta, yeşil ayda, patatestede alfa glukosidaz enzimini inhibe eden fenolik bileşikler bulunmuştur (Kobayashi vd., 2002; Mai T. vd., 2007; allıoğulları, 2016). Bitkilerde bulunan biyoaktif bileşenler vasıtasıyla hastalıkların oluşumunun önlenmesi ya da tedavi edilmesi ile ilgili çeşitli farmasötik çalışmaların sayısı artmaktadır.

Diyabet hastalığının organizmada yol açtığı olumsuz sonuçlar için pek çok mekanizma ileri sürülmüştür. Bu mekanizmalar arasında en çok kabul gören ise serbest radikallerin artması ile meydana gelen oksidatif stresin organizmada çeşitli komplikasyonlara neden olmasıdır. Bir veya birden fazla ortaklanmamış elektrona sahip olan varlığını bağımsız bir şekilde devam ettirebilen atom, atom grupları veya moleküller, serbest radikal olarak adlandırılır. Canlıların metabolik faaliyetleri sonucunda üretilen ve antioksidanlar tarafından yok edilen serbest radikallerin miktarı arttığında oksidatif stres oluşur. Oksidatif stres, vücut ve dokulardaki prooksidan-antioksidan dengenin antioksidanlar aleyhine bozulmasını tanımlamaktadır (Memişlioğlu, 2005; Turan, 2011; Sezer vd., 2014). Oksidatif stresi ortadan kaldırmak için insan vücudunun en önemli silağı antioksidanlardır. Antioksidanlar serbest radikalleri temizleyebilen ve hücre hasarını engelleyebilen maddelerdir. İnsanada bulunan antioksidan maddeler vücut tarafından doğal olarak retililebilir (endojen) ya da dışarıdan (eksojen) ilave olarak alınır (Sezer vd., 2014).

Dışarıdan beslenme ile alınan antioksidanların başında E vitamini, C vitamini, fenolik bileşikler ve karotenoidler gelmektedir. Hem endojen hem de eksojen antioksidanlar serbest radikal süpürücü olarak hareket eder ve bundan dolayı savunma sisteminin etkisini artırarak hastalık riskini de azaltırlar (Altan vd., 2006; Sezer vd., 2014; Turan, 2011).

Oksidatif stres hipotezine göre, serbest radikallerin ve ROS'ların meydana gelmesi ile antioksidan savunma sistemi arasında oluşan denge sorunu diyabet hastalığının kronik komplikasyonlarını meydana getirmektedir. Başka bir ifadeyle, kan şekerinin yüksekliği olarak ifade edilen hiperglisemi, oksidatif stres meydana getirmektedir. Diyabet hastalarında, oksidatif stresin göstergesi olan konjuge dienler, izoprostanlar, tiyobarbitürik asit reaktif maddeler (TBARS) ve lipid hidroperoksidler gibi maddelerin miktarının artması; glutatyon peroksidaz, süperoksit dismutaz, C ve E vitaminleri, katalaz, glutatyon gibi antioksidan moleküllerin miktarının azalması gibi durumlardan yola çıkılarak diyabette görülen kronik komplikasyonların patogeneğinde oksidatif stres faktörünün ciddi bir rol üstlendiği çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (Ostenson, 2001; Lipinski, 2001; Alper, 2002; Memişlioğulları, 2003a; Memişlioğulları, 2003b; Memişlioğulları, 2004). Diyabet hastalığında artan serbest radikaller, protein, lipid ve nükleik asitlerle etkileşime girerek membran bütünlüğünün bozulmasına, proteinlerin yapı ve fonksiyonlarında değişimlere ve genetik mutasyonlara sebep olmaktadır. Diyabet hastalığında meydana gelen oksidatif stres ile antioksidan miktarını arttırarak başa çıkılabileceği bildirilmiştir (Al-Dabbas vd., 2006).

Son yıllarda yapılan araştırmalarda, özellikle tıbbi olarak önem arz eden bitkilerden elde edilen ekstraktların içerdiği mineral ve metabolitlerin yanında sekonder metabolitlerinin de antioksidan aktivitelerinin önemi vurgulanmıştır. Yapılan çok sayıda çalışmada, doğada tedavi edici bileşenler içeren birçok bitki türünün bulunduğu belirtilmiştir. Bu bitkiler arasında önemli yeri olan ailelerden biri ise Ericaceae familyasıdır ve bu familyanın 1200'ün üzerinde türünün bulunduğu birçok çalışmada bildirilmiştir (Avcı, 2004). Orman gülü olarak bilinen *Rhododendron*, Ericaceae familyasına ait çok yıllık bir bitkidir. Orman güllerinin bilinen 8 farklı alt cinsi ve bu cinsin de yaklaşık 800 türü vardır. *Rhododendron* cinsi ülkemizde 5 tür, 4 melez tür ve 1 form ile temsil edilmektedir. *Rhododendron* türleri özellikle Doğu Karadeniz yöresinde doğal olarak yetişmektedir. Bu türler *Rhododendron ponticum*, *Rhododendron luteum*, *Rhododendron caucasicum*, *Rhododendron smirnovii*, *Rhododendron ungueri*'dir. Çin halk tedavisinde *Rhododendron* türleri eklem iltihapları, astım ve akut-kronik bronşit gibi hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Kore'de ise *Rhododendron brachycarpum* geleneksel tıpta hipertansiyon, nevralji ve kısırlık tedavisinde

kullanılmaktadır. *Rhododendron aureum* yaprakları Kore ve Rusya’da romatoid artrit, diyare ve kusma tedavisinde kullanılmaktadır. Tibet de ise *Rhododendron anthopogon* ve *Rhododendron anthopogonoides* türlerinin çiçek ve yaprakları inflamasyon, genel vücut zayıflığı, akciğer ve cilt bozukluklarını tedavi etmek için kullanıldığı bildirilmiştir. Asya da ise *Rhododendron tomentosum*’u diğer bitkilerle birlikte geleneksel törenlerde ve psikoaktif tütsü olarak kullanılmaktadır. Nepal’de ise *Rhododendron anthopogon* ve *Rhododendron campanulatum* çiçekleri farklı ağrı türlerinin tedavisinde kullanılırken, *Rhododendron lepidotum* kanı temizlemek amacıyla kullanılmış ve aynı zamanda başka bitkiler ile karıştırılıp soğuk algınlığı ile mücadele etmek amacı ile de kullanılmıştır. Türk geleneksel tedavisinde ise *Rhododendron luteum* ve *Rhododendron ponticum*’un inflamasyon, romatizma ağrıları ve mantar enfeksiyonlarına karşı kullanıldığı bildirilmektedir. *Rhododendron* türlerinin bazılarının antioksidan, antimikrobiyal, antienflamatuar, antidiyabetik, analjezik, immünomodülatör, hepatoprotektif ve sitotoksik etkileri önceki çalışmalarda gösterilmiştir (Popescu ve Kopp, 2013; Demir vd. 2016).

*Rhododendron luteum* dalları sık ve çalı formunda kışın yaprakları dökülen sarı renkli çiçekleri olan 4 metre boyunda bir bitki türüdür. Bu türün Türkiye’de yetiştirme alanları Batı, Orta ve Doğu Karadeniz bölgeleridir. Yaprak ve çiçeklerinden dolayı süs bitkisi olarak da kullanılmaktadır. Halk arasında da eğri çiçeği, çifin, zifin, sarı ağu olarak da bilinen *Rhododendron luteum*, idrar söktürücü ve romatizma ağrılarını gidermek için ağrı kesici ilaç olarak kullanılmaktadır. *Rhododendron luteum* bitkisinin genç yapraklarının anti-protozoal aktiviteleri, anti-bakteriyel ve asetilkolinesteraz inhibisyonu daha önce yapılan çalışmalara konu olmuştur (Taşdemir vd., 2004). Demir ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada *Rhododendron luteum* çiçeklerinden elde edilen dimetil sülfoksitli ekstraktın normal insan fibroblast hücrelerine göre özellikle insan karaciğer ve kolon hücre serileri üzerinde seçici sitotoksik etki gösterdiğini ortaya konmuştur (Demir vd., 2016). Demir ve arkadaşlarının yaptığı farklı bir çalışmada ise *Rhododendron luteum* yapraklarının insan kanser hücreleri üzerindeki sitotoksik etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada ekstraktın kuvvetli antioksidan özelliklere sahip olduğu ve normal fibroblast hücrelerine kıyasla özellikle kolon ve karaciğer kanser hücrelerine karşı seçici sitotoksik etki sergilediği belirtilmiştir (Demir vd., 2018). *Rhododendron luteum*’un metanol ve su ekstraktlarının yüksek flavonoid ve fenolik içeriklere sahip olduğu ve antioksidan aktivite özelliklerinin olduğu tespit edilmiştir. *Rhododendron luteum*’un etil asetat ve metanol ekstraktlarının asetilkolinesteraz,

bütilkolinesteraz, a-glukosidaz ve tirozinazı inhibe ettiği belirtilmiştir (Mahomoodally vd., 2020).

Fundagiller (Ericaceae) familyasından orman güllerinin bir türü olan Kafkas orman gülü olarak bilinen *Rhododendron caucasicum*, kışın yaprakları dökülmeyen ve genellikle 50-100 cm'ye kadar uzayan çalı formunda bir bitki türüdür. Yapraklarının üst dokusu koyu yeşil ve parlak, alt yüzeyleri beyaz, kirli sarı ya da açık kahverengi renklerde sık tüylerle kaplıdır. Yapraklarının eni ortama 3-6 cm, boyu ortalama 7-10 cm aralığındadır. Mayıs ayının sonu ile haziran ayının başlarında açmaya başlayan çiçekleri, çan ya da huni şeklinde, beyaz, hafif pembemsi, sarımsı, ya da soluk krem renktedir. Çapları yaklaşık 3-4 cm aralığında değişen çiçekleri, sürgünlerinin uç kısmında tek tek ya da salkım şeklinde bulunur. Çiçek kurullarında ortalama 8- 10/12 adet çiçek bulundurulur. Çiçek ve yapraklarında zehirli bileşenler bulundurması sebebiyle, hayvanlar tarafından tüketilmez aynı zamanda yaban hayvanlarının hareketleri ile toprakta meydana getirdikleri uygun çimlenme ortamı sayesinde de yayılması kolaylaşır (Günel ve Yılmaz, 2016). Ülkemizde doğada kendiliğinden yetişen *Rhododendron caucasicum* bitkisinin metanol ekstraktının *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus* bakterilerine karşı antimikrobiyal etki gösterdiği bildirilmiştir (Demir vd., 2016; Fandakli vd., 2019; Demir vd., 2018).

## 1.2. Çalışmanın Amacı

Yapılan literatür taramasında *Rhododendron caucasicum* türü ile antidiyabetik aktivite çalışmasına rastlanmamış olup aynı cinse ait *Rhododendron luteum*'un su, metanol ve etilasetat ekstraktlarının antidiyabetik özellik gösterdiği belirtilmiştir. Önceden yapılmış benzer çalışmalara bakıldığında, *Rhododendron luteum*'un etanol ekstraktının antidiyabetik aktivite tayininde kullanılmadığı aynı zamanda daha önce yapılan çalışmalarda kullanılan bitkiler ile çalışmamızda temin ettiğimiz bitkiler arasında yöre farkı olduğu tespit edilmiştir. Aynı bölgelerden temin edilen bitkilerde biyolojik aktivitenin farklı etki gösterebileceği çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir. Buradan hareketle Doğu Karadeniz'den temin edilen *Rhododendron luteum* ile *Rhododendron caucasicum*'un etanol ekstraktlarının daha önceki çalışmalar ile benzer antidiyabetik aktivite sergileyebileceği öngörülmüştür. Yapılan bu çalışmada *Rhododendron luteum* ve *Rhododendron caucasicum* bitkilerinin etanol ekstraktlarının, antioksidan ve antidiyabetik aktivitelerinin incelenmesi ve literatüre kazandırılması amaçlanmıştır.

### 1.3. Karbohidratlar

Dünya Sağlık Örgütü'nün insanların günlük diyetinde alması gereken toplam enerji miktarının %45'ini oluşturmasını önerdiği temel besin öğeleri arasında karbohidratlar en başlarda gelmektedir. Karbohidratlar, monosakkaritler, oligosakkaritler ve polisakkaritler olmak üzere kimyasal yapılarına göre 3 sınıfa ayrılırlar. Fakat kimyasal yapılarına dayanarak yapılan bir sınıflandırma, karbohidratların insan sağlığı üzerindeki etkilerini öngörmede yetersizdir. Bu nedenle, ince bağırsaktaki sindirim ve emilime dayanan bir sınıflandırma yapılması, karbohidratların insan vücuduna katkılarının araştırılması açısından daha uygun ileri sınıflandırmalar vardır (Englyst, 2007).

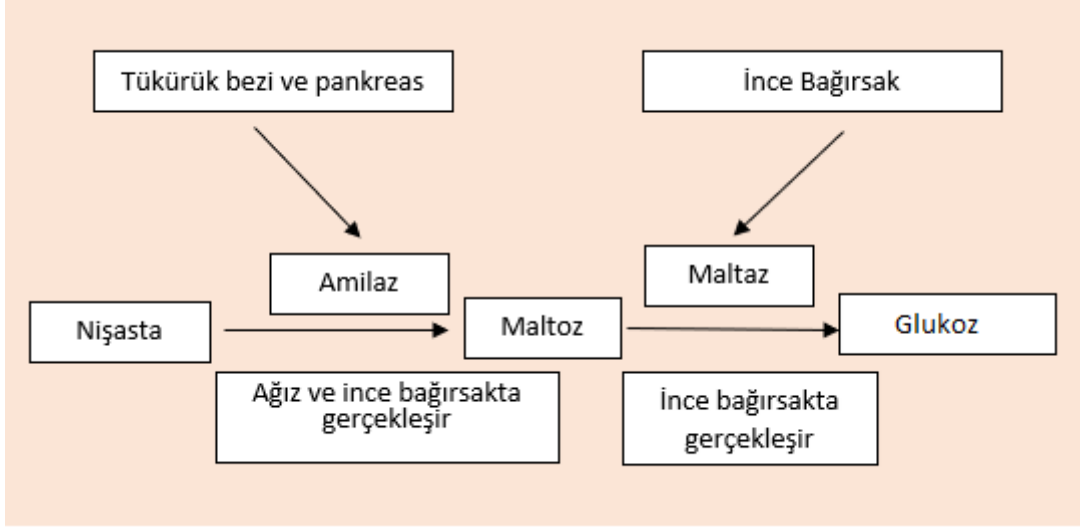
Karbohidratların tam anlaşılması McCance ve Lawrance'in 1929'da karbohidratları yararlı ve yarasız şeklinde sınıflandırması sayesinde sağlanmıştır. Fakat diyabet hastalarının tükettiği ürünler ile aldığı karbohidratların tümünün hücrelerde yararlı olmadığı tespit edilmiştir. Yararlı olarak adlandırılan karbohidratların bir bölümünün ince bağırsakta emilmeden kalın bağırsağa direkt geçerek orada kısa zincirli yağ asitleri şeklinde fermente olduğu belirtilmiştir. Bu tespit sonrasında yararlı/yararlısız terimlerinin yanlış ifade edildiği düşünülüp glisemik ve glisemik olmayan gıdalar olarak tanımlanmaya başlanmıştır (Güzel-Seydim, 2016). Karbohidratlar 4 kcal/g enerji içermektedir. Ancak gastrointestinal sistemde sindirilemeyen karbohidratlar (nişasta olmayan polisakkaritler, dirençli nişasta, diyet lifi), frukto ve galakto-oligosakkaritler kalın bağırsakta bakteriyel fermentasyon proseslerine katılarak kısa zincirli yağ asitlerine (KZYA) dönüşür ve bu sebeple daha az enerji verirler (El, 2016). Besinlere temel enerji sağlamakla beraber jel oluşturma, tekstür, duysal, kıvam verme gibi özellikleri ile gıdaların kalite standartlarını belirleme konusunda önemli görev üstlenen karbohidratlar, modifikasyonlar ile gıda endüstrisinde yağ ikamelerinde ürün geliştirme ve kalori azaltma amacıyla kullanılmaktadır (İnce, 2019).

#### 1.3.1. Karbohidratların Emilimi ve Sindirimi

Karbohidratların sindirim olayı tükürükte bulunan  $\alpha$ -amilaz enziminin nişastayı maltoz ve dekstrinlerine parçalaması ile ağızda başlar. Alfa-amilaz enzimi mide asidi ile karşılaşınca inhibe olduğu için nişastanın sindirim olayı midede durur. Tekrar ince bağırsakta devam eden nişastanın sindirimi pankreatik amilaz ile maltoz, dekstrin gibi disakkaritlere parçalanmaktadır. Disakkaritler (sükroz, maltoz, laktoz), disakkaridaz enzimleri ile birlikte hidrolize olup karbohidrat sindiriminin son ürünü kabul edilen monosakkaritlere (glukoz, fruktoz, galaktoz) parçalanır ve ince bağırsaktaki emilimi

tamamlanır. Karbohidratların emilimi aktif taşıma ve basit difüzyon olarak 2 aşamada gerçekleşir. Glukoz ve galaktoz, ince bağırsak içinden kana geçişte aktif taşıma ile emilir; fruktoz ve diğer monosakkaritler ise basit difüzyon şeklinde ince bağırsak hücresinin içine alınır. Karaciğerde ise galaktoz ve fruktoz, glukoza dönüştüğünde kan glukoz seviyesinde daha düşük ve geç bir artış söz konusudur. Kan yoluyla dolaşım sistemine geçen glukoz tüm vücuda ulaşarak hücrelerde kullanılmaktadır (Saldamlı, 2017).

Karbohidratlar sindirildikten sonra %90'ının ince bağırsakta emilmesine karşın karbohidratların hidroliz derecesi ve ortaya çıkan hidroliz ürünlerine göre biyoyararlılıkları değişkenlik gösterir. Gıdanın bileşimindeki makro-mikro yapısı, pişirme yöntemleri, nişastanın yapısı (amilozun emilimi yavaş iken amilopektin daha hızlı) partikül boyutu, tüketicinin çiğneme hızı, enzim inhibitörlerinin varlığı, ince bağırsaktan geçiş hızı ve gastrik boşaltma hızı gibi genetik ve fizyolojik faktörler ile birlikte birçok faktör karbohidratların sindirim, emilim ve metabolizmasını etkilemektedir. Besinlerin fiziksel formunda gerçekleşen modifikasyonun önemi hakkında çeşitli çalışmalar ile karbohidrat sindirilebilirliği araştırılmıştır (Demirci, 2014; Giacco, 2016). Bu çalışmalardan birinde tip-2 diyabet hastası olan deneklerin, 50 g karbohidrat içeren, işlem görmüş fasulye tüketmelerinin glukoz tepkisi üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Fasulyeler iki değişik pişirme şekli ile işlem gördüğünde, bir yöntemde nişasta tanecikleri bütünlüğünü korurken diğer yöntemde nişastanın yapısında bazı bozulmalar meydana gelmiştir. Sağlam granül yapısına sahip olan fasulye tüketiminden sonra kan şekeri ve insülin tepkilerinin, parçalanmış nişasta hücrelerine göre anlamlı derecede düşük olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışma, lif bakımından zengin olan gıdaların postprandiyal glukoz tepkisi üzerindeki faydalarının viskozitelere ve beraberinde nişastanın sindirim enzimlerinin azaltılmasına bağlı olduğunu ispat etmektedir. Diyet lifleri açısından zengin olan besinlerde nişasta granülleri liflerle çevrili olduğu için  $\alpha$ -amilaz enzimleri ile etkileşimleri azaltarak karbohidrat sindirimini yavaşlattığı çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (Giacco, 2001; Golay, 1986; İnce, 2019).



Şekil 1. 1. Nişastanın glukozu parçalanması

#### 1.4. Diyabetes Mellitus (DM)

Diyabetes Mellitus, insülin yetersizliği sonucunda ortaya çıkan, karbohidrat metabolizması başta olmak üzere aynı zamanda yağ ve protein metabolizmasında da bozuklukla devam eden bir metabolizma hastalığıdır (Memişlioğlu, 2005). 1909 ve 1910 yıllarında Mayer ve Schaefer kan glukoz seviyesinde düşüşe sebep olan salgıya insülin adını vermişlerdir. 1921 yılında Collip, Best ve Banting tarafından insülin yetersizliğinin diyabet hastalığına sebep olduğu belirtilmiştir. Diyabet hastalığının tedavisine yönelik ve patogenezi ile ilgili 20. yy.'da birçok bilgi kaydedilmiştir (Şenel, 2005; Lakhtakia, 2013).

Diyabet hastalığını hareketsiz yaşam şekli ve şişmanlık ile ilişkilendiren Sushruta, hastalarına tedavi amaçlı egzersiz yapmalarını tavsiye etmiştir. Eski Hintliler, hastalardan alınan idrarın etrafına karıncaların toplanmasını diyabeti teşhis etmek için kullanmışlar ve bu sebeple hastalığa “tatlı idrarlı hastalık” manasına gelen “medhumeha” adını koymuşlardır. Japonlar, Koreliler ve Çinliler benzer şekilde idrarın tatlı olması ile alakalı olarak diyabet hastalığına çeşitli isimler vermişlerdir (Ivorra, 1989; Medvei, 1993).

M.S. 130-200 yıllarında Kapadokya’da yaşayan Aretaeus, hastalığa ilk defa ‘Diyabetes’ ismini veren bir hekimdir. Aretaeus, kollar ve bacaklardaki kasların ve etin eriyerek kana geçmesine yol açan bu hastalığın, aşırı susama ve idrar kaybı ile seyrettiğini gözlemleyerek “su çeken” manasına gelen Yunanca kökenli "Diyabetes" ifadesini kullanmıştır. Aretaeus, diyabet hastalığının bugün de geçerliliğini koruyan ilk tanımını yapmıştır. Aretaeus’un yaptığı tanıma göre: ‘Diyabet, pek yakından tanımadığımız fakat

oldukça ilginç bir hastalıktır. Soğuk ve nemli bir hal alan ekstremiteler incelenerek ödem oluşma mekanizmasında olduğu gibi suya dönüşmektedir. Meydana gelen su, idrar haline gelerek böbrekler ve idrar kesesi yoluyla atılmaktadır. Hastalar sürekli olarak su oluşturur, ancak bu suyun atılımı oluktan boşalırcasına hızlı olmaktadır. Bu hastalık kronik karaktere sahiptir. Yavaş başlayıp yavaş seyretse bile hastalık tamamen oturduktan sonra hasta uzun süre dayanamaz. Hızlı bir zayıflama ile ölüm çabuk olur' (Bağrıaçık, 1997; Atabek, 1973).

M.S. 1000'li yıllarda İbn-i Sina El-Kanun fi't-Tıb isimli eserinde diyabet hastalığı ile ilgili ayrıntılı bilgiler vermiş ve hastalığın belirtisini aşırı iştah artışı olarak tanımlamış aynı zamanda idrarın tatlı olması konusuna da değinmiştir. Diyabet hastalarının ayaklarında görülen 'diyabetik kangreni' de ilk kez İbn-i Sina tanımlamış ve bu hastalığın sinirleri de bozabileceğini açıklamıştır. Ayrıca İbn-i Sina diyabet hastalığını çemen otu, bir tür zerdeçal tohumu ve acı bakla karışımı ile tedavi etmiştir. Bu bitki karışımı sayesinde hastanın idrarındaki glukoz miktarının bariz bir şekilde azaldığını gözlemlemiştir ve bu karışımın kullanımı günümüzde hala bazı hekimlerce hastalara önerilmektedir (Atabek, 1973; Medvei, 1993).

Paracelsus (1493-1541) diyabet hastalarına açlık uygulamaları yapmış ve birçok tedavi şekli hakkında yaptığı araştırmalar ile diyabet hastalığı ile ilgili çalışmalarını sürdürmüştür. İngiliz bir doktor olan Thomas Willis, 1625 senesinde diyabet hastalarının idrarının tatlı olması nedeniyle bal veya tatlı anlamı taşıyan Latince kökenli mellis sözcüğünü, 'mellitus' olarak diyabetes sözcüğünün arkasına eklemiştir. İlk olarak diyabet hastalarının idrarının tatlı olduğu, Pers, Çin, Eski Yunan, Mısır ve Hint uygarlıklarında anlaşılmıştır. Matthew Dobson 1776 yılında diyabet hastalarının idrarlarını tatlı olmasının idrar içindeki bir tür şekerden kaynaklı olduğunu ortaya koymuştur (Dobson, 1776).

Frederick Banting ile Charles Best tarafından bulunan insülin, 1921 yılından sonra diyabet hastalığının tedavi aşamasında kullanılmaya başlanmıştır. Bundan sonraki yıllarda ağız yoluyla alınarak kandaki şeker miktarını düzenlemeye yarayan ilaçlar bulunmuş ve ilerleyen zamanlarda ilaç tedavilerine daha yenilikçi yaklaşımlar getirilmiştir. Diyabet hastalığının ortaya çıkma sebepleri, hastalık ilerledikten sonra meydana getirdiği yan etkilerin aydınlatılmasına ve tedavi edilmesine yönelik çalışmalar devam etmektedir (Atabek, 1973; Akyurt, 2014). Diyabet hastalığı geçmiş zamanlarda bir ölüm cezası türü olarak görülmüştür. Hipokrat ise büyük olasılıkla, bu hastalığın bir tedavi şekli bulunmadığı için hastalıktan hiç bahsetmemiştir. Hipokrat'ın aksine Arethaeus ise bu hastalığı tedavi etmek için çalışmalar gerçekleştirmiş fakat bir sonuç kaydedememiştir ve "diyabetli bir

hayat kısa, berbat ve acı içinde geçer” ifadesini kullanmıştır (Atabek, 1973; Medvei 1993; Akyurt, 2014).

Diyabet hastalığının varlığının farkına varılması antik çağlarda gerçekleşmiş ve bu hastalığı tedavi etmek için birçok yöntem Orta Çağda denenmeye başlanmış olsa da diyabet hastalığının patogenezi ancak 1900 yıllarında deneysel yöntemlerle açıklığa kavuşmuştur. Pankreasın diyabet hastalığında rol oynayan bir organ olduğunun farkına varılması, 1889 senesinde Joseph von Mering ve Oskar Minkowski’nin köpekler üzerinde yaptıkları deney sayesinde gerçekleşmiştir. Deneklerin pankreasları çıkarıldığında diyabet hastalığının bütün belirtilerini göstermeleri ve belirtileri gösterdikten kısa bir süre sonra ölmeleri üzerine pankreasın diyabet hastalığı ile doğrudan ilişkili olduğu gözlemlenmiştir (Von Mehring vd.,1890). Sir Edward Albert Sharpey-Schafer 1910 yılında pankreas tarafından üretilen kimyasallardan bir tanesinin diyabet hastalarında eksik olduğu fikrini ortaya koymuş ve bu eksik kimyasalı ise ‘insülin’ olarak adlandırmıştır. İnsülin sözcüğü Latin dilinde ‘ada’ manası taşıyan ‘insula’ sözcüğünden türemiştir. Bu adın verilmesindeki amaç ise pankreasta insülinin üretilildiği hücrelerinin Langerhans adacıklarında yer almasıdır (Akyurt, 2014; Atabek, 1973; Patlak, 2002). 1921 senesine kadar pankreasın metabolik faaliyetlerde gerçekleştirdiği endokrin fonksiyon ve insülin denilen bir kimyasalın varlığı henüz tam bir açıklığa kavuşturulamamıştır. Joseph von Mering ve Oskar Minkowski’nin yaptığı deneyleri 1921 senesinde Sir Frederick Grant Banting ve Charles Herbert Best tekrar deneyerek deneyi bir adım daha ileriye taşıyarak hastalık taşımayan köpeklerin pankreaslarının Langerhans adacıklarından elde ettikleri özütü pankreası çıkarılmış köpeklere vererek diyabetin bütün belirtilerinin ortadan kaybolduğunu gözlemlemiştir. Daha sonraları Toronto Üniversitesi’nde Best, Banting ve bazı meslektaşları, domuzların pankreasından aldıkları insülin hormonunu saflaştırma çalışmalarına başlamış ve bu çalışmaları neticesinde diyabet hastalığını etkili bir biçimde tedavi edebilmenin (insülini enjekte edebilmenin) yolunu açmış olup ilk hasta olarak da 1922 yılında Leonard Thompson’ı tedavi etmişlerdir. Buldukları bu tedavi yöntemi ile 1923 tarihinde Banting ve çalıştığı laboratuvarında idareci olan John James Richard Macleod Nobel Tıp Ödülü’ne layık görülmüştür (Atabek, 1973).

Günümüz tıp dünyasında diyabet hastalığının tip 1 ve tip 2 olarak isimlendirilen çeşitleri arasındaki farkı ilk kez 1936 yılında Sir Harold Percival (Harry) Himsworth ortaya koymuştur.

Yapılan tüm çalışmalara rağmen diyabet hastalığı, tedavisinin bulunmasına rağmen önemli ölüm sebepleri arasında yerini korumuştur. Örnek olarak, bazı istatistiksel araştırmalar

sonucunda 1927 yılı içinde Malta’da diyabet hastalığına bağlı ölüm oranının 100 bin kişi arasında 47,7 kişide görüldüğü gözlemlenmiştir (Himsworth, 1936; Atabek, 1973; Akyurt, 2014).

#### **1.4.1. Diyabetes Mellitus (DM) Epidemiyolojisi**

Diyabetes Mellitus, ülkemizde ve tüm dünyada sıklığı giderek artan ciddi bir sağlık problemidir. 2000 yılında diyabetle ilgili başlatılan çalışmalar sonucunda 2002 yılı sonunda bu hastalığa yakalanan insan sayısının 200 milyon kişiyi geçtiği tespit edilmiş ve 2030 yılında dünya genelinde 366 milyon insanın bu hastalıktan etkileneceği öngörülmüştür. Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) tarafından yayımlanan bir raporda ise diyabet hastalarının sayısının 2035 yılında 592 milyon olacağı öngörülmektedir (Alphan vd., 2013; Türker vd., 2013). IDF açıkladığı verilere göre dünya geneline bakıldığında 2017 tarihinde 18-99 yaşları arasında 451 milyon kişinin diyabet hastası olduğu tahmin edilmiştir. Elde edilen bu oranların 2045 tarihinde yaklaşık 693 milyon kişiye yükseleceği tahmin edilmektedir. Diyabet ile yaşamına devam eden insanların yaklaşık %49,7’sinin teşhis edilmemiş olduğu belirlenmiştir. Yaklaşık 374 milyon kişinin, bozulmuş glukoz toleransına (IGT) sahip olduğu tahmin edilmektedir. Dünya genelinde, 2017 yılında, 20 ile 99 yaş arası bireylerin ölüm oranlarına bakıldığında yaklaşık 5 milyon kişinin ölüm sebebinin diyabet hastalığına bağlı geliştiği saptanmıştır. Küresel olarak sağlık alanında diyabetli hastalara yapılan harcamaların 2017 tarihinde yaklaşık 850 milyar ABD doları olduğu ifade edilmektedir (Cho vd., 2018). Dünya genelinde olduğu gibi diyabet hastası sayısı Türkiye’de de her geçen gün artmaya devam etmektedir. Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi’nin (TURDEP-II), 1997 ve 2010 yıllarında yaptığı çalışmalara göre 12 yıl içinde Türkiye’de Diyabet hastalığının görülme %7,2’den %13,7’ye yükselip %90 oranında artış göstermiş, IGT oranı ise %6,7’den %7,1’e çıkmıştır. Türkiye genelindeki diyabet hasta sayısı 10,3 milyon hesaplanırken bozulmuş glukoz toleransına sahip olan hasta sayısının ise 5,3 milyon olduğu bildirilmiştir. Yine TURDEP-II tarafından yapılan çalışmalar neticesinde DM prevalansının kadınlarda görülme oranı %14,6 iken bu oran erkeklerde %12,4 olarak tespit edilmiştir. IDF’nin açıkladığı verilere göre Türkiye’de 2017 tarihinde 20 ile 79 yaş arasında görülen DM prevalansı oranı %12,8 iken IGT oranının %7,4 olduğu bildirilmiştir. Bildirilen bu oranların 2045 tarihinde sırayla, %16,5 ve %8’e yükselmesi öngörülmektedir. Yine 2017 tarihinde 60 yaşın altında olan bireylerde diyabet sebebiyle ölen bireylerin oranının %30 olduğu tespit edilmiştir (Gülmez, 2020; Alphan vd., 2013; Satman vd., 2013).

#### **1.4.2. DM'nin Sınıflandırılması ve Patafizyolojisi**

Diyabetes Mellitus'un ortaya çıkış nedenleri ve patogenezi konusunda daha çok bilgi edinilmesi ile hastalık giderek daha iyi anlaşılmaya ve zamanla farklı farklı sınıflandırılmaya başlanmıştır. Tip 1 ve Tip 2 Diyabetes Mellitus arasındaki fark ancak 1936 tarihinde açıkça yapılabilmektedir (Baynest, 2015). Ulusal Diyabet Veri Grubu (NDDG), 1979 tarihinde diyabet için Tip 1 insülin bağımlı DM ve Tip 2 insülin bağımsız DM olarak 2 geniş kategori şeklinde bir sınıflandırma ve tanı planı yapmıştır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), 1980 tarihinde bu sınıflandırma şeklini kabul etmiştir. Amerikan Diyabet Derneği (ADA) sponsorluğunda kurulmuş olan Uluslararası Uzman Komitesi ise 1995 tarihinde hastalığın teşhis ve sınıflandırma biçiminde bir değişiklik yapılmasının gerekli olup olmadığı konusunda bir karara varmak amacıyla toplanmış ve 1979 tarihinde yapılan sınıflandırma şeklini güncelleştirmiştir. ADA ile WHO'nun güncel kılavuzlarına göre, Diyabetes Mellitus 4 ana etyolojik grup olarak sınıflara ayrılmıştır (ADA, 2018; The Expert Committee on The Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, 2003; Gavin, 1998; Albert vd., 1998). Amerikan Diyabet Birliği'nin (American Diabetes Association, ADA) verilerine göre; Diyabetes Mellitus; tip 1 DM, tip 2 DM, gestasyonel DM ve diğer spesifik tipler olarak dört ana grup olarak sınıflandırılmıştır (Albert vd., 1998; Gavin, 1998; American Diabetes Association, 2010).

##### **1.4.2.1. Tip I Diyabetes Mellitus (DM)**

Genel olarak pankreastaki beta hücrelerinde meydana gelen otoimmün bir hasara bağlı olarak gelişen Tip I Diyabet hastalığında kesin bir insülin eksikliği görülür. Diğer bir deyişle insüline bağımlı diyabet hastalığıdır (T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Türkiye Diyabet Programı, 2014). Dünya genelinde diyabet hastalarının %5-10'unu Tip 1 Diyabet hastaları meydana getirmektedir (ADA, 2019). Genel olarak çocuklar ve adolesanlarda (ergen) rastlanılan Tip 1 Diyabet hastalığının, devamlı bir açlık ve sık idrara çıkma isteği, aniden meydana gelen kilo kaybı, anormal bir ağız kuruluğu ve beraberinde su içme isteği, bulanık görme, enerji kaybı, yatak ıslatma ve yorgunluk gibi belirtileri vardır (IDF Diabetes Atlas, 2017).

##### **1.4.2.2. Tip II Diyabetes Mellitus (DM)**

Genel diyabet hastalarının %90-95'ini oluşturan 'Erişkin başlangıçlı diyabet' olarak isimlendirilen Tip 2 Diyabet hastalığı, genel olarak yetişkin bireylerde görülürken aynı

zamanda adölesanlar ile çocuklarda da görülme oranı gün geçtikçe artmaktadır (IDF Diabetes Atlas, 2015; Labuschagne, 2017; ADA, 2019). Temel patofizyolojik nitelikleri, bozulan insülin sekresyonu ve artan insülin direnci olan Tip 2 Diyabet hastalığının gelişmesinde bu iki özellik birlikte etkili olmaktadır (Kaku, 2010). Aşırı kilolu olma durumu, yetersiz fiziksel aktivite, yanlış ve bozuk beslenme alışkanlığı, genetik faktörler, ailede diyabet veya gestasyonel diyabet öyküsü, erişkin yaş Tip 2 Diyabet açısından risk faktörleri arasında belirtilmiştir (IDF Diabetes Atlas, 2015). Bu diyabet çeşidinde ise, Tip 1 Diyabet'te görülen susama ve sık idrara çıkma isteği, kilo kaybı ve bulanık görme belirtileri görülmektedir. Genellikle Tip 2 Diyabet hastaları uzun zaman rahatsızlıklarının farkına varmayabilirler. Bunun nedeni belirtilerin Tip 1 Diyabet'te olduğu gibi yeterince belirgin olmamasıdır. Tanının konulması genellikle tesadüfi meydana gelir başka rahatsızlıklarla ilişkili komplikasyonların varlığı sayesinde tespit edilir (IDF Diabetes Atlas, 2015; Labuschagne, 2017).

#### **1.4.2.3. Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM)**

İlk defa gebelik aşamasında ortaya çıkan, glukoz intoleransı olarak tanımlanan bir diyabet çeşididir (American Diabetes Association, 2010). 25 yaş üzerinde olmak fazla kilolu, obez ya da gebelik süresince fazla kilo almak, ailede diyabet öyküsüne, daha önceki gebeliklerinde gestasyonel diyabet öyküsüne veya ölü doğum öyküsüne sahip olmak, doğuştan anomalisi olan bir çocuk dünyaya getirmek ve gebelik süresince idrarda aşırı glukoz tespiti, Gestasyonel Diyabet belirtileri arasındadır (World Health Organization, 2016). GDM rahatsızlığının kontrol altına alınamaması durumunda, bebeklerde ölü doğum, doğum travması, yenidoğan sarılığı ve makrozomi, ileri yaşlarda obezite, tip 2 diyabet görülme ve hipoglisemi riskleri oluştururken; annelerde infeksiyon hastalıklarına yakalanma, kolesterol ve trigliserit gibi kandaki yağların yükselmesi, preeklampsi (gebelik zehirlenmesi) riskinin artması ve çeşitli gebelik komplikasyonları gibi sıkıntılar meydana gelebilir (Hartling vd., 2013).

#### **1.4.2.4. Spesifik Nedenlere Bağlı Diabetes Mellitus**

Diyabet çeşitlerinin yukarıda bahsedilen çeşitleri haricinde başka spesifik tipleri de mevcuttur. Bunlar; kimyasal maddeler ve ilaçlardan kaynaklanan diyabet, ekzokrin pankreas hastalıkları, insülin etkisindeki defektler ve beta-hücre fonksiyonu genetik defektleri, bazı durumlarda diyabet ile beraber gözlemlenen diğer genetik sendromlar, endokrinopatiler,

immün ilişkili diyabetin nadir formları ve bazı enfeksiyonlardır (American Diabetes Association, 2010).

### **1.4.3. Diyabetes Mellitus'a Bağlı Gelişen Komplikasyonlar**

Diyabetes Mellitus ve meydana getirdiği komplikasyonlar, ortaya çıkardığı ekonomik maliyet, mortalite, morbidite ve dünya genelinde yaygınlığı sebebiyle küresel sağlık sorunları arasında yer almaktadır (Cheloni vd., 2019; Fowler, 2008). Diyabet, dünya genelinde giderek artan kanser hastalıkları, bilişsel ve fiziksel sakatlıklar, depresyon ve tüberküloz ile de ilişkilendirilmiştir (IDF, 2017).

Diyabet hastalığının bütün çeşitlerinde, normoglisemiyi (kandaki normal şeker miktarı) yeterli düzeyde tutmak ve hiperglisemiyi (kandaki yüksek şeker oranı) önlemek DM'nin meydana getirdiği komplikasyonların neden olabileceği mortalite ve morbiditenin önüne geçmek açısından çok önemlidir (Fowler, 2008; Cheloni vd., 2019). Diyabet hastalığının meydana getirdiği komplikasyonlar kronik ve akut komplikasyonlar olarak iki sınıfta incelenir (IDF, 2017).

#### **1.4.3.1. Akut Komplikasyonlar**

Hiperglisemik diyabetik koma, hiperglisemik hiperosmolar durum, enfeksiyonlar bilinç kaybı veya nöbet diyabetik ketoasidoz ve hipoglisemi akut komplikasyon çeşitlerindendir (IDF, 2017).

#### **1.4.3.2. Hipoglisemi**

ADA, diyabet hastalarındaki hipoglisemiyi (kan glukoz seviyesi düşüklüğü) tanımlarken, hastaya zarar verecek derecede düşük plazma glukoz yoğunluğunun (semptomu olan veya semptomu olmayan) bütün atakları şeklinde açıklamıştır (Seaquist, vd., 2013). Hipoglisemi, plazma glukoz (açlık kan glukoz değeri) seviyesinin 70 mg/dL'nin altında olması durumunda oluşan akut bir komplikasyondur. Tip 1 ve tip 2 diyabetin yönetiminde temel sınırlayıcı faktör, hipoglisemidir (American Diabetes Association, 2019). Hipoglisemi, DM'de en sık karşılaşılan, tedavi edilmediği takdirde yaşamı tehdit eden akut komplikasyon çeşididir (Rewers A. Acute Metabolic Complications in Diabetes, 2018). Plazma glukoz seviyesi 50- 55 mg/dl değerlerine düştüğünde baş ağrısı, baş dönmesi, kalp çarpıntısı, terleme, bilinç kaybı, titreme, öfke, açlık, anksiyete, yorgunluk gibi belirtiler gözlemlenir. Hipoglisemiye sebep olan faktörler arasında yoğun bir şekilde yapılan uzun

sürekli egzersizler, öğün atlamak veya öğünleri yanlış planlamak, yüksek doz insülin ve oral sekretagog ilaçların kullanılması gösterilmektedir (Bishop vd., 2016; Franz vd., 2017). Hipoglisemi konusunda adölesanlar ve küçük yaştaki çocuklar diğer bireylere nazaran daha yüksek risk grubunda olmakla beraber bu bireylerde hipoglisemi, hafif derecede bilişsel bozulmalardan nöbet ve komaya hatta ani ölüme bile neden olabilmektedir (Rewers, 2018).

#### **1.4.3.3. Diyabetik Ketoasidoz**

Diyabetik ketoasidoz, genellikle gençlerde görülen, diyabetin en ciddi komplikasyonları arasında yer alan bir akut komplikasyondur. Bu komplikasyon, çok yüksek seyreden kan şekeri seviyesi, önemli düzeyde insülin yetersizliği ve insüline karşı çalışan bazı hormonlarda (glukagon, büyüme hormonu, kortizol ve katekolaminler) herhangi bir artma meydana geldiğinde ortaya çıkar (Aguiree, vd.,2013). Ketoasidoz adı verilen komplikasyon, karaciğerde üretilen ketoasitlerin artışına bağlı olarak meydana gelir. Kandaki glukoz seviyesinin ve keton cisimciklerinin artmasının sonucunda yükselen hücre dışı basınç etkisiyle, hücrenin içinden dışına doğru su çekilmesi, dehidratasyon meydana gelmektedir (Bozkurt, 2013; Franz, vd., 2017). Diyabetik ketoasidoz görülen bireylerin büyük çoğunluğunu tip 1 diyabet hastaları oluşturmaktadır fakat tip 2 diyabet hastaları da bu akut hastalıklarda risk grubunda görülür. Diyabetik ketoasidoz ne kadar geç farkedilirse metabolik bozulmalar o derece kötüye gider ve bu durum sonucunda kalıcı sakat kalma durumu ve ölüm riski artar (Aguiree vd., 2013). Laktik asidoz ise nadiren görülen ve genellikle Tip 2 DM’li hastalarda rastlanılan bir akut komplikasyondur. Hücrelerin enerji elde etmek amacıyla glukozun dışındaki enerji kaynaklarını fazlaca kullanmasının sonucunda üretilen laktik asit miktarı da artmakta ve vücutta laktik asit miktarının giderek birikmesiyle bozulan denge laktik asidoza neden olmaktadır. Diyabet hastalığında kan şekerinin dengelenmesine yardımcı olan metforminin ilacının fazla alınması sonucunda görülebilir (Akçay vd., 2018).

#### **1.4.3.4. Hiperosmolar Hiperglisemik Durum**

Tip 2 diyabet hastası bireylerde görülen en ciddi akut hiperglisemik durumdur. Hiperosmolar hiperglisemik durum, ketoasidoz azlığında meydana gelen ciddi hiperosmolalite, dehidrasyon ve hiperglisemi ile karakterize olmuş bir akut sendromdur (Pasquel, 2014). Enfeksiyonlar, miyokard infarktüsü, merkezi sinir sistemi hastalıkları, gastrointestinal sorunlar, böbrek yetersizliği, endokrin sistemin hastalıkları, karbohidrat

toleransını bozan bazı ilaçlar, bakımsızlık veya uygulama hataları nedeniyle tedavinin yetersiz olması hiperosmolar hiperglisemik durumu hazırlayıcı faktörler olarak rapor edilmiştir (Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 2019).

#### **1.4.3.5. Kronik Komplikasyonlar**

Makrovasküler ve mikrovasküler olarak ikiye ayrılan kronik komplikasyonlardan kronik mikrovasküler komplikasyonlar nöropati retinopati ve nefropati olmak üzere 3 çeşittir. Kronik makrovasküler komplikasyonlar ise anjina ya da miyokard infarktüsüne sebep olan koroner arter hastalığına ve inmeye, diyabetik ayak enfeksiyonuna ve diyabetik ensefalopatiye neden olan periferik arter rahatsızlığıdır (International Diabetes Federation, 2017).

**Diyabetik Retinopati:** Küresel olarak görme kayıplarının başlıca sebepleri arasında diyabetik retinopati hastalığı gelmektedir. Diyabette en sık rastlanan mikrovasküler komplikasyon ise kronik olan yüksek kan glukoz miktarından kaynaklanan ve retinadaki kılcal damarlarda hasar meydana getiren diyabetik göz hastalığıdır (Cheloni, 2019). Devamlı olarak yüksek seviyelerde seyreden kan glukozu, retinopatinin temel sebebidir. Göz retinasını besleyen kan damarı ağları diyabetik retinopatide hasara uğrayarak kalıcı olarak görme kaybına sebep olabilir (International Diabetes Federation,2015). Genel olarak diyabet hastalarının üçte biri diyabetik retinopatiden etkilenir (International Diabetes Federation, 2017; Soysal, 2019). Diyabet hastalığında gözle ilgili meydana gelen rahatsızlıklar başlangıç aşamasında belirgin semptomlar sergilemediğinden, Diyabetik Retinopati açısından hastanın takibinin sürekli olarak yapılması hastanın hayat kalitesi açısından fazlasıyla önemlidir (Fowler, 2008; Bozkurt, 2013; Gülmez, 2020).

**Diyabetik Nefropati:** Diyabetik Nefropati'nin (böbrek hastalığı), diyabet hastası olan kişilerde görülme sıklığı hasta olmayan bireylerde görülme sıklığından daha fazladır. Bununla beraber diyabet hastalığı kronik böbrek hastalığının başlıca sebeplerindendir. Bu hastalığa küçük kan damarlarının zarar görmesiyle birlikte böbreklerin verimini kaybetmesi ya da tamamen yetersiz kalması sebep olur. Kandaki glukoz oranını ve kan basıncını normal düzeylerde tutmaya çalışmak diyabetik nefropati riskini büyük oranda azaltmaya yardımcı olur (International Diabetes Federation,2015; Soysal, 2019; Hostetter vd., 1981).

**Diyabetik Nöropati:** Diyabetik Nöropati devamlı yüksek seyreden kan glukoz seviyesinden kaynaklanabilirken beraberinde vücutta herhangi bir sinire etki edebilir. Diyabetik

Nöropati'nin en sık görülen tipi, genellikle ayaklarda bulunan duyu sinirlerine etki eden aynı zamanda karıncalanmaya ve duyu kaybına da neden olan periferik nöropatidir. Bu duyu kaybı durumu yaralanmaların hissizlik sebebiyle fark edilememesine, beraberinde ciddi enfeksiyonlara, ülserasyona ve bazı durumlarda amputasyonlara sebep olma ihtimalinden dolayı fazlasıyla önemlidir (International Diabetes Federation,2015; Gülmez,2020; Soysal, 2019).

**Kardiyovasküler Hastalık:** Kardiyovasküler hastalıklar açısından diyabet hastaları yüksek risk altındadır. Kan şekeri seviyesinin yüksek seyretmesi, tromboz riskini, koagülasyon sistemini aktif hale dönüştürerek arttırır. Bununla beraber diyabet hastalığı, kolesterol ve tansiyon seviyelerinin yükselmesine de sebep olur; bu durum periferik arter hastalığı ve konjestif kalp yetmezliği, anjina, miyokard enfarktüsü, inme, koroner arter hastalıkları gibi kardiyovasküler hastalıkların meydana gelme riskini yükseltir. Kardiyovasküler hastalıklara yakalanma riski diyabet hastası olanlarda, olmayanlara oranla iki, üç kat daha yüksek oranda görülür (International Diabetes Federation,2015; Soysal, 2019).

#### **1.4.4. Diyabetes Mellitus'un Tedavisi**

Tip 1 Diyabet hastalığında ilk tedavi insülin tedavisi, Tip 2 Diyabet hastalığında ve prediyabet tanısı alan hastalarda ise başlangıç tedavisi kilo kaybı olmalıdır. Diyabetes Mellitus'un kontrolünde insülin tedavisi ile antidiyabetik ilaç kullanımının beraberinde tıbbi diyet programları uygulamak, egzersiz yapmak gibi yaşam tarzında yapılacak değişiklikler tedavinin en önemli basamaklarını meydana getirir (ADA, 2019).

##### **1.4.4.1. Oral Antidiyabetik İlaçlar**

Tip 2 Diyabet hastalığında yaşam tarzı değişikliğine ek olarak kullanılan farmakolojik ajanlar sayesinde diyabete yakalanma riskinin düşürüldüğü bildirilmiştir. İnsülin duyarlılaştırıcıları, insülin salgılatıcıları, insulinoimetikler, sodyum glukoz transporter inhibitörleri ve  $\alpha$ -glukosidaz enzimi iinhibitörleri başlıca kullanılan ilaç grupları arasındadır. Başlangıçta oral ilaçlardan alınan verimli yanıtlardan sonra diyabet hastalığının doğal süreci gereği, iyi yanıtların azalması nedeniyle, kombine olarak ilaç tedavileri de uygulanmaktadır (Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2019).

#### **1.5. Enzimler**

Birkaç tane katalitik RNA molekülü (ribozimler) hariç geneli protein yapısında bulunan biyolojik katalizörlere enzim denir. Enzimler, canlıdaki bütün kimyasal

tepkimelerin uygun şartlar altında gerçekleşmesini, bununla birlikte hiçbir yan ürün oluşturmaksızın %100 verimle ürün meydana gelmesini sağlarlar. Enzimlerle biyokimyasal tepkimelerin gerçekleşmesi hem kolay hem de hızlı olur, enzimlerin yokluğunda ise bu tepkimeler ya gerçekleşemez ya da gerçekleşmesi çok uzun zaman alır. Bu sebeple enzimler hayatı devam ettirebilmek için vazgeçilmez olan biyomoleküllerdir (Price, 1982). Enzimler genel olarak anorganik ve sentetik katalizörlerden çok daha yüksek oranda katalitik özellik gösterirler. Enzimlerin katalizör olarak etkiledikleri moleküllere substrat adı verilir. Enzimler substratlarına karşı spesifiktirler ve katalizledikleri reaksiyonların hızlı gerçekleşmesini sağlarlar (Nelson, 2005). Bazı hastalıkların (özellikle kalıtsal yollarla dölden döle aktarılan birçok hastalığın), genetik rahatsızlıkların, bir ya da birden fazla enzimin eksikliğinden veya mevcut olmamasından kaynaklandığı bilinmektedir. Enzim aktivitesinin normal değerlerinden yüksek olması durumunda ise bazı hastalıkların meydana geldiği bildirilmiştir. Bu sebeple birçok ilacın etken maddeleri enzimlerle etkileşime girecek şekilde tasarlanmaktadır. (Price, 1982).

#### **1.5.1. Enzim İnhibisyonunun Farmasötik Önemi**

Enzimlerin katalizledikleri reaksiyonları yavaşlatan veya tamamen durduran moleküllere enzim inhibitörü denir. Enzim katalizleri hücrel görevlerin yapılmasında çok önemlidir. Bundan dolayı farmasötik olarak enzim inhibitörlerinin önemli yere sahip olmaları beklenmedik bir durum değildir. Yapılan enzim inhibisyon çalışmaları, enzimlerin mekanizmalarını anlamak açısından kıymetli bilgiler sağlar aynı zamanda bazı metabolik yolların aydınlatılması konusunda da yardımcı olur (Nelson, 2005; Bilen, 2019).

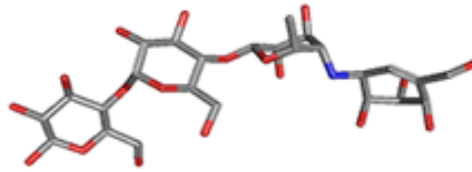
Enzimlerin aktivitelerinin engellenmesi, bir metabolik hasarı düzeltebilir veya bir patojenin yok edilmesini sağlar. Bu nedenle, ilaç moleküllerinin çoğu esasen enzim inhibitörüdür. Farmakoloji ve biyokimya alanında yapılan araştırmaların birçoğu enzim inhibisyonu konusu üzerine yoğunlaşmış durumdadır. Enzim inhibitörü olarak kullanılması planlanan ilaçların, enzime yüksek oranda spesifik olması ve çok düşük konsantrasyonlarda bile etki göstermesi önem arz etmektedir. Bu etkenlere dikkat edilmesi ile kullanılacak ilacın yan etkisinin az, toksisitesinin ise düşük olması sağlanır. (Çolak, 2014; Bilen, 2019).

#### **1.5.2. Enzim İnhibitörlerinin Tasarım Yolları**

İlaç tasarlamak için atılması gereken ilk adımı yeni bir enzim inhibitörü keşfetmektir. Bu keşfin gerçekleşme yollarından birisi, günümüzde hala kullanılmakta olan ve başarılı olduğu olduğu bilinen bir yol olan deneme-yanılma metodudur. Bu metod, hedef enzime etki etmesi planlanan ilaç adayı bileşiklerin enzim ile etkileştirilerek en uygun ilacı bulup bunun

üzerinden daha işe yarar türevlerin geliştirilmesini sağlanmaktadır (Koppitz, 2006). Son yıllarda dokingleme (moleküler yavaşırma) metodu da alternatif olarak geliştirilip kullanılmaktadır. Bu metodda inhibitör olma kapasitesi araştırılmak istenilen molekül, hedef enzimin aktif bölgesindeki üç boyutlu yapısı kullanılarak bu bileşğin o aktif bölgeye bağlanma oranı teorik olarak tahmin edilebilmektedir. Bu yöntem ile öngörülen olumlu veriler sonucunda elde edilen bileşikler deneysel olarakta o enzim üzerinde test edilir. Yapılan testler sonucunda inhibitör olma kapasitesi yüksek olan bileşğin yapısında çeşitli değişiklikler yapılarak enzimin 5 farklı aktif bölgesine optimize edilir. Böylece enzim için spesifik olan güçlü inhibitörler sentezlenebilmektedir (Glen, 2003; Bilen, 2019).

Vücuda gıdalar ile alınan karbonhidratların vücutta emilerek monosakkaritlere parçalanması  $\alpha$ -amilaz ve  $\alpha$ -glukosidaz enzimleri ile gerçekleşir. Bu enzimlerin sindirim sisteminde gerçekleşen inhibisyonu ise karbonhidratların sindirilmesini engelleyerek glikozun emiliminin gecikmesine sebep olur. Böylece yemekten sonra kan plazmasındaki glikoz seviyesinde yükselme azaltılmış olur. Tip-2 Diyabet'in tedavisinde en önemli yaklaşımlardan birisi de  $\alpha$ -glukosidaz enziminin karbonhidrat emilimini inhibe edip hiperglisemiye azaltmayı amaçlamaktır. Türkiye'de Tip2 Diabetes Mellitus tedavisinde kullanılan  $\alpha$ -glukosidaz inhibitörü ilacı akarbozdur. Akarboz, yemekten sonra glikoz seviyesini düşürüp gastrointestinal sistem boyunca etkisini gösterir (Dinççağ, 2011).



Şekil 1.2 Akarbozun Yapısı

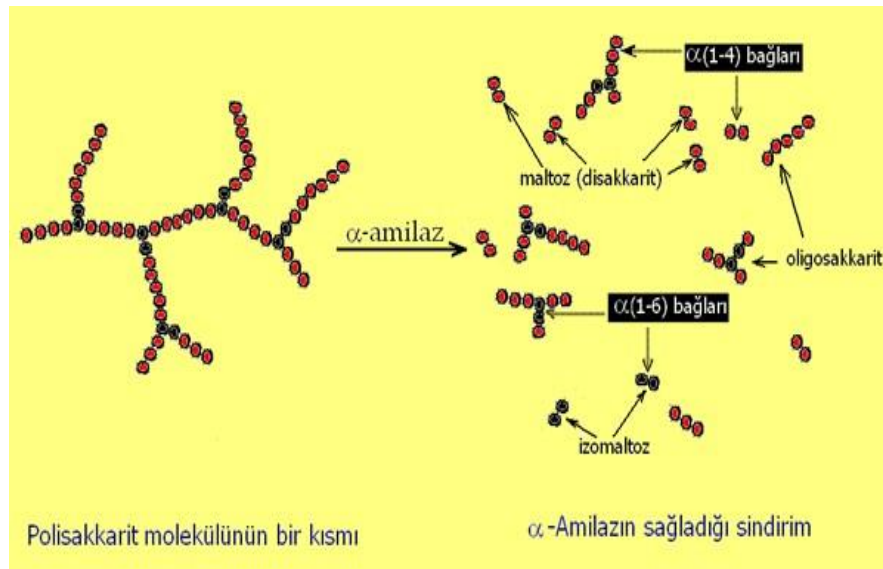
### 1.5.3. Alfa-amilaz (E.C:3.2.1.1)

Amilaz enzimleri 'Endoamilaz' ve 'ekzoamilaz' olarak iki gruba ayrılır. Endoamilaz enzimleri nişastayı, ayrı uzunluklarda dallanmış veya düz oligosakkarit meydana getirecek şekilde rastgele parçalarlar. Ekzoamilazlar da nişastayı indirgen olmayan uç kısmından başlayarak kısa bir son ürün kalacak şekilde parçalara ayırır (Gubta vd., 2003). Son zamanlarda nişasta vb. polisakkaritleri parçalayabilen pek çok yeni enzim bulunmuştur. Polisakkaritleri meydana getiren  $\alpha$ -1,4 veya  $\alpha$ -1,4 ile  $\alpha$ -1,6 bağlarını parçalayan, ticari önemi olan mikrobiyal kaynaklı ya da başka kaynaklardan elde edilen enzimler 6 sınıfa ayrılırlar

(Fogarty ve Kelly, 1979). Bu sınıflara ait enzimlerden biri olan  $\alpha$ -amilaz enzimleri (E.C:3.2.1.1),  $\alpha$ -1,4 bağlarını hidroliz eden ve  $\alpha$ -1,6 dallanma noktalarını atlayan zincirin üzerinde rastgele aktivasyon gösterebilme yeteneğine sahiptir. (Gubta vd., 2003).

Sırayla  $\alpha$ -amilaz enzimi ve glikoamilazın nişasta üzerinde meydana getirdikleri etkiyle ya da bu enzimlerin karıştırılmasıyla glikoz şurubu elde edilir. Yaygın olarak kullanılmakta olan bu işlem, bahsedilen enzimlere önemli bir ticari önem kazandırır. Günümüzde amilaz enzimleri gıda, kağıt, biyoteknoloji ve tekstil endüstrilerinde çeşitli uygulamalarda kullanılmakta ve büyük önem taşımaktadır. Amilazlar mikroorganizmalardan, bitkilerden ya da hayvanlardan üretilirler (Xiao, 2006).

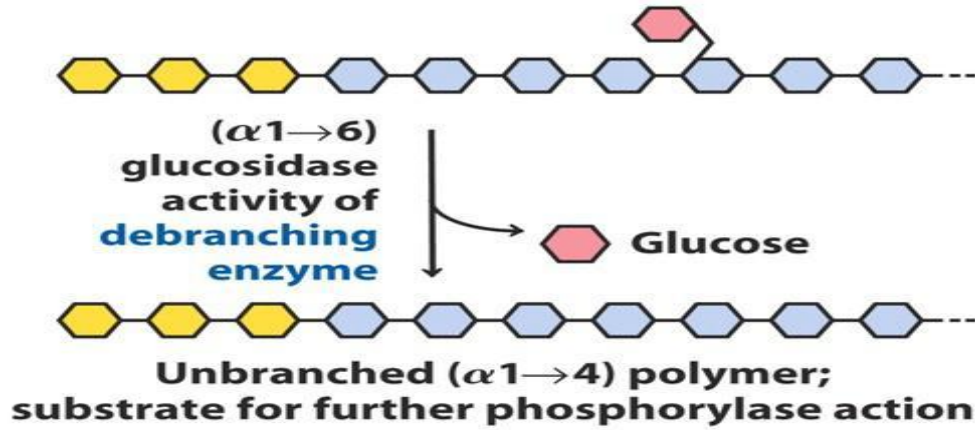
Alfa-amilaz enzimleri kağıt ve kağıt hamuru endüstrisinde kullanımının nedeni, kağıtların kaplanması nişastanın modifikasyonu ile. Tekstil sektöründe de olduğu gibi, kağıtların nişasta ile kaplanması kağıdı çeşitli mekanik hasarlardan korumaktadır. Bununla beraber son ürün olan kağıdın kalitesi, sertliği, direncini artırma amacı vardır. Viskozitesi yüksek olan doğal nişasta kağıt işlemleri için uygun değildir. Bu yüzden nişastanın istenilen yoğunluğa sahip olması, amilaz enzimi kullanılarak nişastanın belirli seviyede hidrolizasyonu sonucunda üretilir. Alfa amilaz enzimi, nişastadan kaynaklanan kirliliklerin temizlenmesi amacıyla deterjan endüstrisinde katkı maddesi olarak kullanılır. Genel olarak sıvı deterjanların %90'ından fazlasında amilaz enzimi katkı maddesi olarak kullanılmaktadır. (Giri vd., 1990).



Şekil 1.3. Alfa amilaz'ın polisakkariti monomerlerine parçalaması

#### 1.5.4. Alfa-glukosidaz (E.C:3.2.1.20)

Karbohidratların büyük bir bölümü, güneş ışığını kullanıp fotosentez sonucu meydana gelen biyomolekül sınıfı elemanlarıdır. Bu sınıftaki en önemli enzimlerinden biri de alfa-glukosidaz enzimidir. Bu enzim, kompleks karbohidratların monosakkaritlerine parçalanmasını sağlar. Alfa-glukosidaz enzimleri özellikle amilopektin ve amiloz üzerinde etkili olan diğer enzimler sayesinde oluşmuş kısa zincirli oligosakkaritler üzerindeki  $\alpha$ -1,4 bağlanmalarını hidroliz eden enzimlerdir.



Şekil 1.4. Alfa-glukosidaz aktivitesi

#### 1.6. Serbest Radikaller

Elektronlar orbital denilen bölgelerde belirli bir yörüngede dönererek hareket ederler. Orbitalerin herbiri genellikle zıt yönde dönen 2 elektron bulundurlar. Serbest radikaller bir ya da birden fazla eşlenmemiş elektron bulunduran, kısa ömre ve küçük molekül ağırlığına sahip, kararsız moleküllerdir (Halliwell vd., 1985; Bast vd., 1991; Nawar, 1996). Bununla beraber çok etkin moleküller olarak tanımlanan serbest radikaller, eşlenmemiş elektron bulundurduklarından dolayı sıklıkla, elektron transfer zincirinde meydana gelen elektronların transferiyle ya da oksidazlar ile yaptıkları tek elektron transferiyle meydana gelirler. Serbest radikallerin başka bir oluşum biçimi de molekülün içerdiği bağların homolitik olarak parçalanmasıyla beraber her bir elektronun farklı atomlar üzerinde kalması ile meydana gelmesidir (Young, vd., 2001; Cherubini, vd., 2005). Oksijen elementinin elektron dağılımı iki elektronu eşlenmemiş bir şekildedir bu sebeple bazen oksijen de bir radikal olarak görülmektedir. Oksijen molekülü reaktif özellik göstermemesine rağmen

başka radikaller ile reaksiyona girme potansiyeline sahiptir (Vincent, vd., 2004; Cherubini, vd., 2005). Oksidatif streste rol oynayan serbest radikaller şunlardır (Memişlioğulları, 2005).

Tablo 1. 1. Oksidatif streste rol oynayan serbest radikaller (Memişlioğulları, 2005).

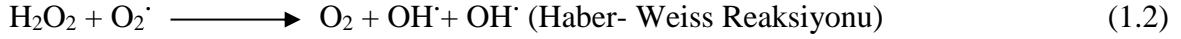
<b>1. Reaktif oksijen türleri (ROS)</b>			
<b>Nonradikaller</b>		<b>Radikaller</b>	
Hidrojen peroksit	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Süperoksit	O <sub>2</sub> <sup>-</sup>
Hipobromöz asit	HOBr	Peroksil	ROO <sup>-</sup>
Singlet oksijen	<sup>1</sup> O <sub>2</sub>	Hidroksil	OH <sup>-</sup>
Hipokloröz asit	HOCl	Alkoksil	RO <sup>-</sup>
Ozon	O <sub>3</sub>	Lipid peroksil	LOO <sup>-</sup>
		Hidroperoksil	HO <sub>2</sub> <sup>-</sup>
<b>2. Reaktif nitrojen türleri (RNS)</b>			
<b>Nonradikaller</b>		<b>Radikaller</b>	
Alkil peroksinitrit	ROONO	Nitrik oksit	NO <sup>-</sup>
Nitroksil anyonu	NO	Nitrojen dioksit	NO <sub>2</sub> <sup>-</sup>
Nitril klorid	NO <sub>2</sub> Cl		
Nitrosil katyonu	NO <sup>+</sup>		
Nitronyum katyonu	NO <sub>2</sub> <sup>+</sup>		
Nitrik asit	HNO <sub>2</sub>		
Peroksinitrit	ONOO		
Dinitrojen tetroksid	N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>		
Peroksinitrik asit	ONOOH		
Dinitrojen trioksit	N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>		

### 1.6.1. Serbest Radikal Türleri

#### 1.6.1.1. Süperoksit Radikali (O<sub>2</sub><sup>-</sup>)

Süperoksit radikali, hemen hemen bütün aerobik hücrelerde oksijenin bir elektron alıp indirgenmesi sonucu meydana gelmektedir. İndirgenen elektron taşıyıcılarının otooksidasyonu ile O<sub>2</sub><sup>-</sup> radikalinin ortaya çıkması, elektron taşıyıcılarının ortamda bulunan oksijen miktarına ve redoks durumuna bağlıdır. O<sub>2</sub><sup>-</sup> serbest radikali zayıf oksidan özelliği taşıdığından dolayı büyük bir hücre hasarına tek başına sebep olması mümkün görülmemektedir. Ancak bu serbest radikal, oksidatif stres oluşturacak birçok reaksiyonun başlamasına sebep olmaktadır. Bu reaksiyonlar Fe<sup>+2</sup> varlığında hidrojen peroksit ve süperoksit radikallerinin etkileşime girmesiyle fazlasıyla reaktif bir radikal olan hidroksil

radikalinin (OH<sup>•</sup>) meydana gelmesine sebep olmaktadır. Meydana gelen bu radikal DNA ve başka biyomoleküllerle etkileşim yaparak ciddi hasarlara sebep olabilmektedir (Memişlioğulları, 2005; Demir, 2010; Turan, 2011; Canbolat, 2020).

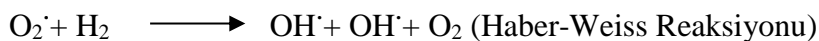
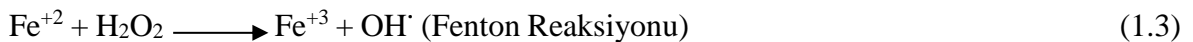


#### 1.6.1.2. Hidroksil Radikali (-OH)

Hidroksil radikali (-OH), biyolojik sistemlerde genel olarak en güçlü reaktif oksijen türü (ROS) olarak kabul edilir. Hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) ile bakır (Cu<sup>+2</sup>) ya da demirin (Fe<sup>+2</sup>) reaksiyona girmesi sonucunda meydana gelmektedir. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> toksisitesinin büyük bir kısmının temelinde -OH radikalının yer aldığı belirtilmiştir. Bununla beraber -OH radikalının aromatik halkalara katılabilme potansiyeli vardır. DNA ve RNA'daki pürinle pirimidin bazlarının yapısına katılabilme yeteneği göstermesi ile serbest radikal oluşumu görülmektedir. -OH radikali DNA'nın temel baz ve şeker yapılarında hasar meydana getirip DNA zinciri üzerinde kırıklara sebep olmaktadır. Meydana gelen hasar seviyelerinin çok yüksek olması nedeniyle hücredeki koruyucu sistemler devreye girip hasarı tamir edememektedir. Bu durum sonucunda da hücresel ölümler ve mutasyonlar oluşabilmektedir (Memişlioğulları, 2005; Demir, 2015; Karabulut ve Gülay, 2016a; Canbolat, 2020).

#### 1.6.1.3. Hidrojen Peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)

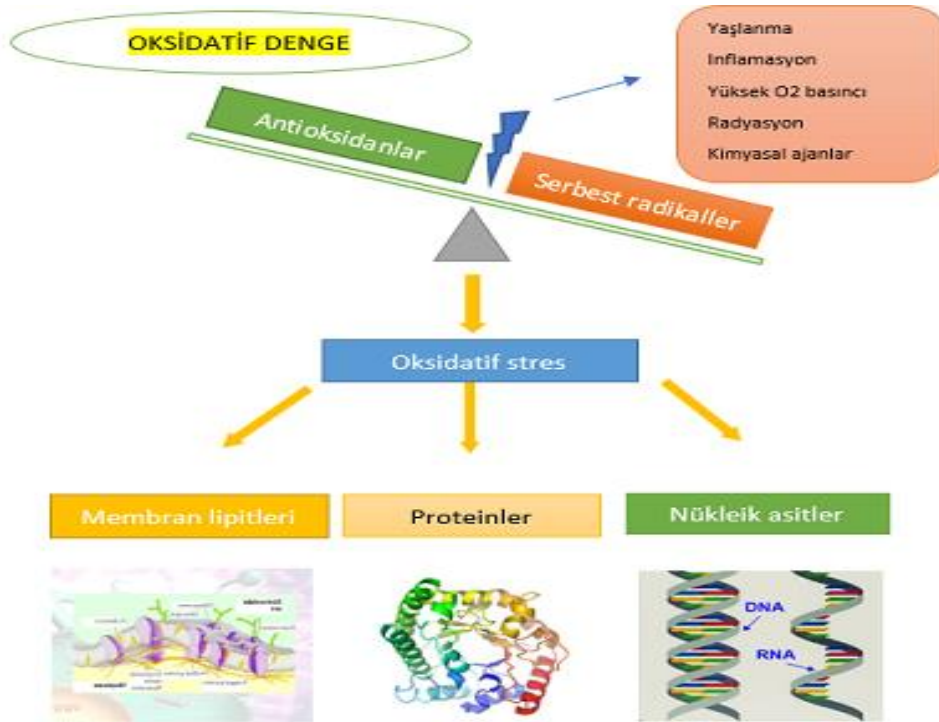
Hidrojen peroksit radikali eşleşmemiş elektron bulundurmadığı için genellikle radikal olarak görülmemektedir. Buna rağmen reaktif oksijen bileşikleri arasında belirtilmiştir. Bu durumun sebebi ise O<sub>2</sub><sup>•</sup> radikali varlığında Haber-Weiss reaksiyonu ile Fe<sup>+2</sup> veya başka geçiş metallerinin varlığında Fenton reaksiyonu gerçekleştirmesidir. Bu reaksiyonlar sonucunda reaktif ve biyomoleküllere zarar veren reaktif oksijen bileşiklerinden -OH radikalini meydana getirmektedir (Memişlioğulları, 2005; Özcan vd., 2015; Karabulut ve Gülay, 2016a).



(1.4)

### 1.7. Oksidatif Stres

Biyolojik sistemlerde, serbest radikaller ile antioksidanlar arasında bir denge söz konusudur. Serbest radikaller ve antioksidanların arasındaki bu denge sayesinde organizmalar içlerinde bulundurdıkları serbest radikallerden etkilenmemektedir. Vücuttaki antioksidan savunma sistemi ile serbest radikallerin oluşturduğu bu dengenin oksidanların lehine dönüşmesi durumunda oksidatif stres gelişmektedir (Sies, 1991; Özen vd., 2015; Arslan, 2019; Canbolat, 2020).



Şekil 1.5. Oksidatif stres ve etkileri (Özen vd., 2015).

Oksidatif stresin, canlı vücudundaki moleküllerde ve normal hücrelerde enzimatik olmayan oksidatif hasar birikimi ile karakterize olduğu ve insanlarda diyabet, Alzheimer, Parkinson ve kanser hastalıklarına, böbrek ve akut renal yetmezliklerine, iskemi/reperfüzyon hasarı, serebrovasküler bozukluklar ve yaşlanma gibi birçok patolojik durumda rol oynadığı öngörülmektedir (Çakatay ve Kayalı, 2006; Çaylak, 2011).

### **1.7.1. Oksidatif Stresin Biyomoleküllere Etkisi**

İnflamasyon, yaşlanma, ilaç kullanımı, çeşitli kimyasal maddeler ve azot dioksit (NO<sub>2</sub>) gibi uyarıcı etkenler ile ROS'ların miktarının arttığı bildirilmiştir. Serbest radikallerin oluşumunun hücre yapısındaki DNA, lipit, protein, karbohidrat, enzim gibi biyomoleküllere zarar verdiği belirtilmiştir (Özcan vd., 2015). Serbest radikallerin artması ile meydana gelen oksidatif stres, hücrede nekroz ile hücre ölümüne sebep olarak, doku hasarı ve kronik hastalıkların oluşumuna yol açmaktadır (Sezer ve Keskin, 2014).

### **1.7.2. Oksidatif Stresin Diyabet ile İlişkisi**

Oksidatif stres hipotezine göre, serbest radikallerin ve ROS'ların meydana gelmesi ile antioksidan savunma sistemi arasındaki denge sorunu diyabet hastalığının kronik komplikasyonlarını meydana getirmektedir. Başka bir ifadeyle, kan şekerinin yüksekliği olarak ifade edilen hiperglisemi oksidatif stres meydana getirmektedir. Diyabet hastalarında, konjuge dienler, isoprostanlar, tiyobarbitürik asit reaktif maddeler (TBARS) ve lipid hidroperoksidler gibi moleküllerin artması; glutatyon peroksidaz, SOD, C ve E vitaminleri, katalaz, glutatyon gibi antioksidan moleküllerin miktarının azalmasından yola çıkılarak diyabette görülen kronik komplikasyonların patogenezinde oksidatif stres faktörünün ciddi bir rol üstlendiği çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir. (Ostenson, 2001; Lipinski, 2001; Alper, 2002; Memişlioğulları, 2003a; Memişlioğulları, 2003b; Memişlioğulları, 2004). ROS saldırıları ve lipit peroksidasyonunun temel hedefleri, endoplazmik retikulum ve mitokondri organellerinin membranları ile plazmadaki lipidlerdir. DM'deki vasküler komplikasyonlarda, endotel işlev bozuklukları sebebiyle endotelde NO (nitrik oksid) üretiminin düşmesi gözlemlenmektedir. Bu düşüşe de substrat L-arginin yetersizliği, iletilerin aksaması, ya da NO sentaz enziminin kofaktöründeki azalma sebep olabilmektedir. Fakat hala tam olarak diyabette oluşan bu düşmüş endotel bağımlı vazodilatasyona, oksidatif stres oluşumunun mu yoksa NO üretiminin azalmasının mı, sebep olduğu tartışma konusudur (Sacks, 1999; Ostenson, 2001; Lipinski, 2001; Alper, 2002; Memişlioğulları, 2003b; Pratic'o, 2005). AGE hipotezi de DM'nin kronik komplikasyonlarının patogeneziyle ilgili bir başka hipotezdir. Proteinlerle oligosakkarit zincirlerin birbirlerine glukozit bağı ile enzimatik olarak bağlandığı glukozilasyon olarak bilinen glikoprotein sentezi esnasında meydana gelen posttranslasyonel modifikasyondur. İmmunglobulinler, bazal membran proteinleri, bazı hücre membran reseptörleri, HLA antijenleri, α2 makroglobulin ve bazı hormonlar gibi önemli glikoproteinler bu şekilde sentezlenirler (Sacks, 1999; Ostenson,

2001; Lipinski, 2001; Alper, 2002; Memişlioğulları, 2003b). Hiperglisemi durumunda glukoz molekülünün hücre içine alınma olayının insülin hormonundan bağımsız meydana geldiği, periferik sinirler, beyin, eritrosit, lens ve böbrek gibi dokular içinde intrasellüler yoğunluğu artan glukoz molekülü, proteinlere non-enzimatik bir reaksiyon sonucunda bağlanır. Glukozun, proteinlerde terminal aminoasidin  $\alpha$ -amino grubuna ya da lizinin  $\epsilon$ -amino grubuna bağlanarak labil Schiff bazı meydana gelir. Kısa ömürlü proteinler ile geri dönüşümlü ve dayanıklı Amadori ürünleri meydana gelir. Bu tarzda meydana gelen erken glikasyon ürünlerinin azalması glukoz seviyesinin tedaviyle normal düzeye ulaşması ile sağlanmaktadır. Yarılanma ömrü uzun olan proteinlerde ise imidazol veya pirol yapısındaki ileri glikasyon son ürünleri (AGE) meydana gelmektedir. Serbest radikallerin meydana gelmesi ve glikooksidasyon, proteinlerin işlevlerini, yapı ve metabolizmasını etkileyen protein glikasyonunu izlemektedir. Aşırı birikmiş inaktif proteinler hücre siklusunun bozulmasına ya da DNA hasarına sebep olabilir. Uzun ömürlü proteinlerin amino gruplarını geri dönüşümsüz çapraz bağlayan AGE molekülleri, glikooksidasyon ile glukozdan kaynaklanan amadori ürünlerinden oluşmaktadır. Bu şekilde non-enzimatik glikasyonun (NEG) artması ile oluşan AGE molekülleri, diyabet hastalığının kronik komplikasyonlarının oluşmasında ciddi rol üstlenmektedir (Ostenson, 2001; Lipinski, 2001; Alper, 2002; Memişlioğulları, 2003b).

### **1.8. Antioksidan Mekanizmalar**

Antioksidanlar, oksidanları inaktif hale getiren maddelerdir. Sağlıklı bireylerin biyolojik sistemlerinde, serbest radikaller ile antioksidanlar arasında bir denge vardır. DM'de ise bu denge serbest radikallerin lehine bozulmuş ve bu bozulma diyabet hastalığının çeşitli komplikasyonlarına neden olmuştur (Memişlioğlu, 2003; Memişlioğlu, 2004). Antioksidan mekanizmaları daha aktif bir hale getirmenin ya da antioksidanların aleyhine bozulan bu dengeyi antioksidanların lehine dönüştürmenin, diyabetin komplikasyonlarıyla başa çıkma konusunda önemli olabileceği bildirilmiştir. 4 değişik mekanizmayla antioksidanlar oksidanları etkisiz hale getirir (Young, 2001; Sözman, 2002; Taysi, 2002a; Taysi, 2002b; Memişlioğlu, 2003).

**1. Temizleme (Scavenging) Etkisi:** Enzimler tarafından oksidanların zayıf moleküllere çevrilerek etkisiz hale dönüştürülmesidir.

**2. Baskılama (Quencher) Etkisi:** Flavonoidler ve vitaminler tarafından oksidanlara bir hidrojen taşıyarak etkisiz hale getirme şeklidir.

**3. Onarma etkisi:** Reaktif oksijen bileşiklerinin veya reaktif nitrojen türlerinin protein, DNA veya lipidlerde meydana getirdiği biyolojik zararların engellenmesine dayanan mekanizmadır.

**4. Zincir koparma Etkisi:** E vitamini, hemoglobin ve seruloplazmin tarafından oksidanların bağlanmasıyla işlevlerini yapmalarının engellenmesine dayanan mekanizmadır. Antioksidan mekanizmalar aşağıdaki başlıklar şeklinde sınıflandırılırlar (Memişlioğlu, 2005; Alarkon ve Denicola, 2013; ve Pop, 2015; Ighodaro ve Akinloye, 2017; Aslankoç vd., 2019; Canbolat, 2020).

Antioksidanlar endojen ve eksojen olarak 2 sınıfta gruplandırılmıştır. Endojen antioksidanlar da kendi arasında enzimatik ve nonenzimatik (enzimatik olmayan) olarak 2'ye ayrılırlar. Glutasyon peroksidaz (GSH-Px), süperoksit dismutaz (SOD), glutasyon S-transferaz (GST), mitokondriyal sitokrom oksidaz ve glutasyon redüktaz, katalaz (CAT) enzimatik antioksidanlara örnek verilebilir. Nonenzimatik moleküllere de seruloplazmin, melatonin, sistein, transferrin, glutasyon (GSH), bilirubin, laktoferrin ve albümin örnek verilebilir. Eksojen antioksidanlar ise fenolik bileşikler, vitaminler, karotenoidler olarak bilinir (Aydemir ve Sarı, 2009; Bouayed ve Bohn, 2010; Sezer ve Keskin, 2014).

### **1.8.1. Endojen Antioksidanlar**

#### **1.8.1.1. Süperoksit dismutaz (SOD)**

Süperoksit dismutaz (SOD), süperoksit ( $O_2^{\cdot -}$ ) serbest radikale ve reaktif oksijen türlerine karşı en önemli antioksidan mekanizmalardan biridir ve bir  $O_2^{\cdot -}$  serbest radikalının  $O_2$  bileşiğine yükseltgenmesini ve başka  $O_2^{\cdot -}$  serbest radikalının de daha düşük reaktif olan  $H_2O_2$ 'ye indirgenmesini katalizleyen endojen bir antioksidandır (Ma vd., 2017; Aslankoç vd., 2019).



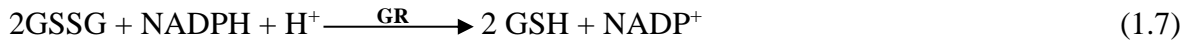
#### **1.8.1.2. Katalaz (CAT)**

Bir tetramer olan ve dört polipeptit zincirinden oluşmuş katalaz enzimi, yapısında hem grubunu ve NADPH bulundurur.  $H_2O_2$ 'nin su ve oksijene dönüşmesini iki aşama ile CAT enzimi katalizler (Sen ve Chakraborty, 2011; Canbolat, 2020).



#### 1.8.1.3. Glutasyon Redüktaz (GR)

Flavin adenin dinükleotid (FAD) içeren bir enzim olan glutasyon redüktaz enzimi, NADPH'taki elektronunun birini okside olmuş glutasyonun disülfid bağına aktararak Glutasyon'a (GSH) dönüşmesini sağlar. Bu olayın gerçekleşmesi, NADPH serbest radikal hasarının engellemesi amacıyla önemlidir. NADPH'ın en önemli kaynağının pentoz fosfat yolu olduğu bildirilmektedir (Memişlioğlu, 2005; Karabulut ve Gülay, 2016b; Canbolat, 2020).



#### 1.8.1.4. Glutasyon (GSH)

Glutamin, glisin ve sistein gibi amino asitlerden meydana gelen ve suda çözünen bir tripeptit olan Glutasyon'un (GSH) tiyol grubu çok güçlü indirgeyici bir ajandır. GSH önemli bir antioksidan olmakla birlikte, birçok elektrofilik molekülün ve peroksitlerin, glutasyon peroksidazları (GPx) ve glutasyon S-transferazları (GST) tarafından katalizlenerek detoksifikasyonunda rol oynamaktadır (Canbolat, 2020). Sentezi iki aşamadan meydana gelen GSH, ilk aşamada glutamin-sistein ligaz'ın (GCL), glutamini ve sisteini bağlayarak  $\gamma$ -glutamilsisteini oluşturur. İkinci aşamada da glutasyon sentetaz (GSS) enzimi,  $\gamma$ -glutamilsisteinine glisin amino asidinin bağlanmasını sağlayarak GSH bileşiğini meydana getirir (Gülay ve Karabulut, 2016b).



#### **1.8.1.5. Melatonin**

Genellikle, N-asetil-5-metoksi triptamin olarak bilinen melatonin, pineal bezden salgılanan ve salgılanmasının karanlıkta artış gösterdiği bildirilen bir hormondur. Melatonin, güçlü bir antioksidan özellik taşımakla birlikte, bağışıklığın güçlenmesi, hücre yenilenmesi, vücut ısısının ve uyku ritminin düzenlenmesini sağlayan önemli bir hormondur. (Atasoy, 2019). Melatonin,  $O_2^{\cdot -}$  ve  $-OH$  radikallerini tutarak antioksidan etkisini göstermektedir (Aydemir ve Sarı, 2009).

#### **1.8.1.6. Seruloplazmin**

Ferro demirinin ( $Fe^{+2}$ ), ferri demirine ( $Fe^{+3}$ ) yükseltgenmesiyle fenton reaksiyonunun ve hidroksil radikalının oluşmasını engelleyen antioksidanlar, seruloplazminler olarak bilinir (Aydemir ve Sarı, 2009).

### **1.8.2. Eksojen Antioksidanlar**

#### **1.8.2.1. Vitaminler**

Eksojen kaynaklı antioksidanlar, E vitamini ( $\alpha$ -Tokoferol), A vitamini ( $\beta$ -karoten), B9 vitamini (folik asit) ve C vitamini (askorbik asit). Karotenoidlerin içinde yağda çözünen grupların üyesi olarak kabul edilirken, A vitaminine dönüşebildiği için provitamin olarak da tanımlanan  $\beta$ -karoten provitamini, yüksek antioksidan özellik gösterir. Yağda çözünen ve yine yüksek antioksidan kapasitesine sahip başka bir vitamin de  $\alpha$ -Tokoferol'dür ve ana görevi lipid peroksidasyonu oluşumuna karşı hücreyi korumaktır. Askorbik asit ise, suda çözünebilir bir vitamin türü olup, singlet oksijen, hidroperoksil, hipokloröz asit, peroksinitrit, ozon, süperoksit ve nitrojen dioksit gibi reaktif oksijen ve nitrojen türlerini rahatlıkla temizler ve bu nedenle oksidatif hasara karşı etkili bir vitamindir (Karabulut ve Gülay, 2016b).

#### **1.8.2.2. Fenolik Bileşikler (Polifenoller)**

Fenolik bileşikler, polifenoller olarak bilinmekle beraber, bitkilerin normal büyüme evrelerinde sentezlenen sekonder (ikincil) metabolitlerdir. Birçok yapı ve işlevi olan bu bileşikler zayıf asidik yapıya sahiptir. Polifenoller, aromatik halkaya bağlanmış bir veya birden çok  $-OH$  grubu içerirler (Canbolat, 2020). Bitkilerdeki bu bileşikler fenolik asitler ve flavonoidler olmak üzere ikiye ayrılırlar (Yılmaz, 2010). İnsanların vücutlarında

sentezleyemedikleri, tıbbi olarak değerli bazı bitkiler ile besinlerde bulunan ve sekonder (ikincil) metabolitlerin en yaygın gruplarından biri olan fenolik bileşiklerin içerisinde; lignin, kumarinler, flavonoller, flavanoller, tanninler ve antosiyaninler gibi önemli moleküller bulunmaktadır. Bitkilerin içerdiği en basit fenolik bileşen olarak bilinen fenolik asitler, hidroksibenzoik asit ve hidroksisinamik asit olarak iki alt gruba ayrılırlar. Polifenollerin yapıları, metal şelatlama ve radikal süpürme özelliklerinin meydana gelmesinde önemli role sahiptir. Polifenollerin antioksidan özellikleri, içerdikleri fonksiyonel gruplara bağlı olan -OH gruplarının sayısı ve pozisyonuna bağlı olarak değişebilmektedir (Meral vd., 2012). Kanser ve kardiyovasküler hastalıklar gibi hastalıkların başta gelen sebepleri olan ROS'lar ve RNS'lerdir. Bu moleküllere karşı güçlü antioksidan özellik gösteren fenolik bileşikler, kanser ve kardiyovasküler hastalıklar gibi rahatsızlıklar için çok önemli bileşiklerdir (Kasnak ve Palamutoğlu, 2015; Canbolat, 2020).

### **1.8.2.3.Doğal Ürünler**

Biyoloji, tıp ve kimya alanlarında çok fazla öneme sahip olan doğal ürünler, paha biçilemez ilham kaynakları olarak nitelendirilmektedir. Bu doğal ürünler birçok kimyasal yapıya sahip olmakla birlikte bitkiler ve mikroorganizmalar tarafından sentezlenmektedir (Li ve Lou, 2017). Bitkilerden elde edilen tıbbi olarak değeri olan bu doğal ürünlerin keşfedilerek ilk olarak tıbbi amaçlarla kullanılması çok eski zamanlara dayanmakta ve bu bitkilerin tedavi için kullanıldığını bildiren ilk yazılı nüshanın M.Ö. 3000'li yıllarda yaşayan Asur ve Sümer uygarlıklarına ait olduğu belirtilmiştir. Bugün de bitkilerden elde edilen ilaçlar geleneksel tıbbın önemli bir kısmını meydana getirmektedir. İnsanların geleneksel olarak yüzyıllardır kullandıkları ilaçların %80'inin bitkisel kaynaklı olduğu bilinmektedir. WHO, dünya nüfusunun hemen hemen %65-80'inin bitkisel ürünleri tedavi amaçlı kullandığını belirtmiştir. Tıbbi değeri olan bu bitkilerinin kullanılmasının temel sebebi genel olarak fitokimyasal içerikleri ile ilgilidir. Bu fitokimyasallar arasında en önemli olanları, flavonoidler, fenolik bileşikler, tanenler ve alkaloidlerdir (Arunkumar ve Muthuselvam, 2009; Padmavathi, 2013). Bitkilerin sekonder metaboliti fenolik bileşikler olup birçok bitki antidiyabetik, anti-enflamatuar, antimikrobiyal, antioksidan, kardiyoprotektif, anti-aging, antikanser vb. tıbbi özellikler gösterebilir. Bu nedenle, polifenoller ya da fenolik bileşik içeren doğal ürünler diyabet, kanser, yaşlanma, kardiyovasküler hastalıklar ve nörodejeneratif hastalıklar gibi oksidatif strese kaynaklanan hastalıkların önlenmesinde ve tedavi edilmesinde önemli potansiyel ajanlar olarak kabul edilmektedir (Pandey ve Rivzi,

2009; Li vd., 2014). Son yıllar içerisinde yapılan birçok araştırmada tıbbi değeri olan bitkilerle çalışılarak bu bitkilerden elde ettikleri özütlerin içerdiği mineraller ve metabolitlerle birlikte antioksidan poytansiyeli olan sekonder metabolitlerin de önemi bildirilmiştir. (Basbulbul vd., 2008; Majid vd., 2014). Türkiye, topografik yapısı ve çeşitli iklim özellikleri nedeniyle 3 floristik alana sahiptir ve bu bölgelere sahip olması biyoçeşitliliğin zenginliği açısından önemli bir ülke konumuna yerleşmesini sağlamıştır (Eminağaoğlu vd., 2014; Yazıcı, 2018). Türkiye'deki biyoçeşitlilik içinde genellikle ülkemizin Karadeniz Bölgesi'nde yerleşim gösteren *Rhododendron caucasicum* ve *Rhododendron luteum* cinsleri de yer almaktadır.

### 1.9. *Rhododendron*

Son yıllarda yapılan araştırmalarda, özellikle tıbbi olarak önem arz eden bitkilerden elde edilen ekstraktların içerdiği mineral ve metabolitlerin yanında sekonder metabolitlerinin de antioksidan aktivitelerinin önemi vurgulanmıştır. Doğadaki birçok bitki türünün, tedavi edici bileşenler içerdiği çok sayıda çalışmada belirtilmiştir. Bu bitkiler arasında önemli yeri olan ailelerden biri ise Ericaceae familyasıdır ve bu familyanın 1200'ün üzerinde türünün bulunduğu birçok çalışmada bildirilmiştir (Avcı, 2004). Orman gülü olarak bilinen *Rhododendron*, Ericaceae familyasına ait çok yıllık bir bitkidir. *Rhododendron* bitkisinin, 8 farklı alt cinsi ve bu cinsin de 850'den fazla alt türü olduğu bildirilmiştir (Ofloğlu, 2015). *Rhododendron* cinsi ülkemizde 5 tür, 4 melez tür ve 1 form ile olarak bulunmaktadır. Bu türler *Rhododendron ponticum*, *Rhododendron luteum*, *Rhododendron caucasicum*, *Rhododendron smirnovii*, *Rhododendron ungeronii*'dir. Asya da ise *Rhododendron tomentosum*'u diğer bitkilerle birlikte geleneksel törenlerde ve psikoaktif tütsü olarak kullanılmaktadır. Nepal'de ise *Rhododendron anthopogon* ve *Rhododendron campanulatum* çiçekleri farklı ağrı türlerinin tedavisinde kullanılırken, *Rhododendron lepidotum* kanı temizlemek amacıyla kullanılmış ve aynı zamanda başka bitkiler ile karıştırılıp soğuk algınlığı ile mücadele etmek amacı ile de kullanılmıştır *Rhododendron caucasicum* türünün yaprak üst yüzeyindeki hücreler ya köşeli yapıda ya da dikdörtgenimsidir. Çin halk tedavisinde *Rhododendron* türleri eklem iltihapları, astım ve akut-kronik bronşit gibi hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Kore'de ise *Rhododendron brachycarpum* geleneksel tıpta hipertansiyon, nevralji ve kısırlık tedavisinde kullanılmaktadır. *Rhododendron aureum* yaprakları Kore ve Rusya'da romatoid artrit, diyare ve kusma tedavisinde kullanılmaktadır. Türk geleneksel tedavisinde ise

*Rhododendron luteum* ve *Rhododendron ponticum*'un inflamasyon, romatizma ağrıları ve mantar enfeksiyonlarına karşı kullanıldığı bildirilmektedir. Tibet de ise *Rhododendron anthopogon* ve *Rhododendron anthopogonoides* türlerinin çiçek ve yaprakları inflamasyon, genel vücut zayıflığı, akciğer ve cilt bozukluklarını tedavi etmek için kullanıldığı bildirilmiştir. Hakkında yeterince çalışma bulunmamakla beraber Fandakli ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma sonucunda antimikrobiyal etki sergilediği bildirilmiştir (Yiğit, 2003; Avcı, 2004; Ofluoğlu, 2015; Fandakli vd., 2019). *Rhododendron* türlerinin bazılarının antioksidan, antimikrobiyal, antienflamatuvar, antidiyabetik, analjezik, immünomodülatör, hepatoprotektif ve sitotoksik etkileri önceki çalışmalarda gösterilmiştir (Popescu ve Kopp, 2013; Demir vd. 2016). Fundagiller (Ericaceae) familyasından orman güllerinin bir türü olan Kafkas orman gülü olarak bilinen *Rhododendron caucasicum*, kışın yaprakları dökülmeyen ve genellikle 50-100 cm'ye kadar uzayan çalı formunda bir bitki türüdür. Yapraklarının üst dokusu koyu yeşil ve parlak, alt yüzeyleri beyaz, kirli sarı ya da açık kahverengi renklerde sık tüylerle kaplıdır. Yapraklarının eni ortama 3-6 cm, boyu ortalama 7-10 cm aralığındadır. Çapları yaklaşık 3-4 cm aralığında değişen çiçekleri, sürgünlerinin uç kısmında tek tek ya da salkım şeklinde bulunur. Çiçek kurullarında ortalama 8- 10/12 adet çiçek bulundurur. Mayıs ayının sonu ile haziran ayının başlarında açmaya başlayan çiçekleri, çan ya da huni şeklinde, beyaz, hafif pembemsi, sarımsı, ya da soluk krem renktedir. Çiçek ve yapraklarında zehirli bileşenler bulundurması sebebiyle, hayvanlar tarafından tüketilmez aynı zamanda yaban hayvanlarının hareketleri ile toprakta meydana getirdikleri uygun çimlenme ortamı sayesinde de yayılması kolaylaşır (Günel ve Yılmaz, 2016). *Rhododendron* türleri ülkemizde özellikle Doğu Karadeniz yöresinde doğal olarak yetişmektedir. *Rhododendron luteum* dalları sık ve çalı formunda kışın yaprakları dökülen sarı renkli çiçekleri olan 4 metre boyunda bir bitki türüdür. Bu türün Türkiye'de yetişme alanları Batı, Orta ve Doğu Karadeniz bölgeleridir. Yaprak ve çiçeklerinden dolayı süs bitkisi olarak da kullanılmaktadır. Halk arasında da eğri çiçeği, çifin, zifin, sarı ağu olarak da bilinen *Rhododendron luteum* da ağrı kesici ilaç olarak, idrar söktürücü ve romatizma ağrılarını gidermek için kullanılmaktadır. *Rhododendron luteum* bitkisinin genç yapraklarının asetilkolinesteraz inhibisyonu, anti-protozoal aktiviteleri, anti-bakteriyel ve asetilkolinesteraz inhibisyonu daha önce yapılan çalışmalara konu olmuştur (Taşdemir vd., 2004). Demir ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada *Rhododendron luteum* çiçeklerinden elde edilen dimetil sülfoksitli ekstraktın normal insan fibroblast hücrelerine göre özellikle insan karaciğer ve kolon hücre serileri üzerinde seçici sitotoksik etki gösterdiğini ortaya

konmuştur (Demir vd., 2016). Ülkemizde doğada kendiliğinden yetişen *Rhododendron caucasicum* bitkisinin metanol ekstraktının ise *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus* bakterilerine karşı antimikrobiyal etki gösterdiği tespit edilmiştir (Fandakli, vd., 2019).

Tablo 1. 2. *Rhododendron* cinsinin sistematığı (Aktaş, 2016).

<b>Alem</b>	Plantae
<b>Bölüm</b>	Spermatophyta
<b>Alt bölüm</b>	Angiospermae
<b>Sınıf</b>	Magnoliopsida
<b>Alt sınıf</b>	Dilleniidae
<b>Takım</b>	Ericales
<b>Aile</b>	Ericaceae
<b>Cins</b>	<i>Rhododendron L.</i>

### 1.9.1 *Rhododendron luteum*

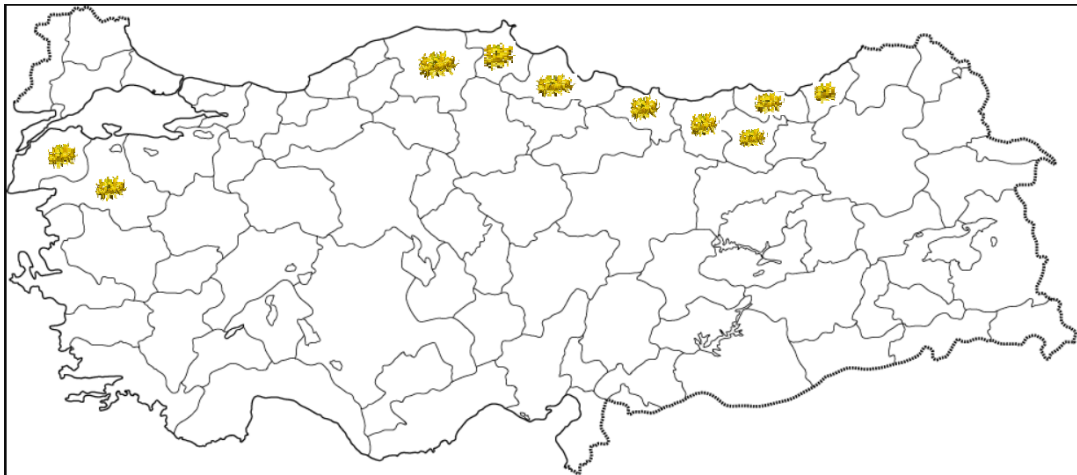
*Rhododendron luteum* sarı çiçekli bir bitki olup, boyu yaklaşık olarak 4 metreye çıkabilen ve yaprak döken çalı formundadır. Halk dilinde sarı ağu, zifin, çifin ve eğriçiçeği olarak isimlendirilmiştir. Sonbaharda sarı yaprakları kırmızı renge dönüşür ve çiçeklerinin dikkat çekiciliği ve güzelliği sebebiyle *Rhododendron luteum* park ve bahçelerde süs bitkisi olarak kullanılmaktadır (Şentürk, 2010; Sıralı ve Cınbirtoğlu, 2018; Canbolat, 2020).

Demir ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada *Rhododendron luteum* yapraklarının insan kanser hücreleri üzerindeki sitotoksik etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada ekstraktın kuvvetli antioksidan özelliklere sahip olduğu ve normal fibroblast hücrelerine kıyasla özellikle kolon ve karaciğer kanser hücrelerine karşı seçici sitotoksikite sergilediği belirtilmiştir (Demir vd., 2018). *Rhododendron luteum*'un metanol ve su ekstraktlarının yüksek flavonoid ve fenolik içeriklere sahip olduğu ve antioksidan aktivite özelliklerinin olduğu tespit edilmiştir. *Rhododendron luteum*'un etil asetat ve metanol ekstraktlarının asetilkolinesteraz, bütilkolinesteraz, a-glukosidaz ve tirozinazı inhibe ettiği belirtilmiştir (Mahomoodally vd., 2020). Ülkemizde doğada kendiliğinden yetişen *Rhododendron luteum* bitkisinin güçlü antioksidan ve antikanser etkisi gösterdiği bildirilmiştir (Demir vd., 2016; Fandakli vd., 2019; Demir vd., 2018).



Şekil 1.6. *Rhododendron luteum* (URL 1).

Ülkemizde *Rhododendron luteum*un Sinop, Çanakkale, Kastamonu, Balıkesir, Giresun, Samsun, Gümüşhane, Trabzon, Ordu ve Rize illerinde deniz seviyesinden 110 ile 2230 m yükseklikleri arasında doğal yayılış gösterdiği bildirilmiş olup bu alanlar Şekil 1.10’da Türkiye haritasında belirtilmiştir (URL-1, Merev ve Yavuz, 2000; Şentürk, 2010; Popescu ve Kopp, 2013; Sıralı ve Cınbıroğlu, 2018).



Şekil 1.7. *Rhododendron luteum*’un Türkiye’deki yayılış bölgeleri (Canbolat, 2020).

### 1.9.2. *Rhododendron caucasicum*

Kafkas orman gülü (*Rhododendron caucasicum*), Türkiye doğal bitki örtüsünü oluşturan türler içinde sınırlı bir coğrafi yayılışa sahiptir. Genel olarak yeşil, beyaz, krem renkli iekli, genellikle 50-100 cm'ye kadar boylanabilen bir çalı olan *Rhododendron caucasicum*, Karçal Dağında 2000 m'nin üzerindeki seviyelerde yetişme ortamı bulur. En iyi gelişme gösterdiği yerler kuzeybatı, kuzey, kuzeydoğuya bakan, yağış açısından elverişli, 2300-2600 m arasındaki seviyelerdir. Nem oranı yüksek, organik madde bakımından zengin, asit toprakların yer aldığı bu sahalarda *Rhododendron caucasicum* tepeleri, yamaçları ve vadi ilerini kaplar. Kafkas orman gl, bu alanlar dışında, elverişli yetişme ortamı bulduğu yerlerde, küçük topluluklar veya kümeler ya da tek çalılar halinde 3150 m'ye kadar yükselir (Gnal, vd., 2016).



şekil 1.8. *Rhododendron caucasicum* (URL-2).

*Rhododendron luteum* bitkisinin genç yapraklarının ve *Rhododendron ponticum* L.'nin saplarının, asetilkolinesteraz inhibisyonu, anti-protozoal aktiviteleri, anti-bakteriyel ve asetilkolinesteraz inhibisyonu daha önce yapılan çalışmalara konu olmuştur (Taşdemir vd., 2004; Alan vd., 2010). Bununla birlikte, *Rhododendron caucasicum* L. için böyle bir bulgu yoktur.



Şekil 1.9. *Rhododendron caucasicum* bitkisinin Türkiyede yayılışı

## 2. YAPILAN ÇALIŞMALAR

### 2.1. Giriş

#### 2.1.1. Kullanılan Cihaz, Alet, Malzemeler

Deney aşamasında laboratuvarında kullanılan cihaz alet ve malzemeler tablo 2.1 de belirtilmiştir.

Tablo 2. 1. Kullanılan cihaz, alet ve malzemeler

KULLANILAN CİHAZ, ALET VE MALZEMELER	MARKA/MODEL
Buzdolabı	Beko
Değirmen	IKA A10 Basic
Hassas Terazı	Shımadzu
Etüv	Memmert
Çalkalayıcı İnkübatör	Shel Lab
Vorteks	Heidolph
Santrifüj	Allegra X-30R
pH-metre	Hanna Instruments
Mikropleyt okuyucu	Thermo Scientific
Manyetik karıştırıcı	IKA RH Basic 2
96 kuyucuklu mikropleyt	Lp Italiana Spa
Çeşitli hacimlerde otomatik pipetler	Ependorf
Ependorf tüp	ISO Lab
15 mL ve 50 mL'lik steril falkon tüpleri	ISO Lab
Cam malzemeler (beher, erlen, balon joje)	ISO Lab

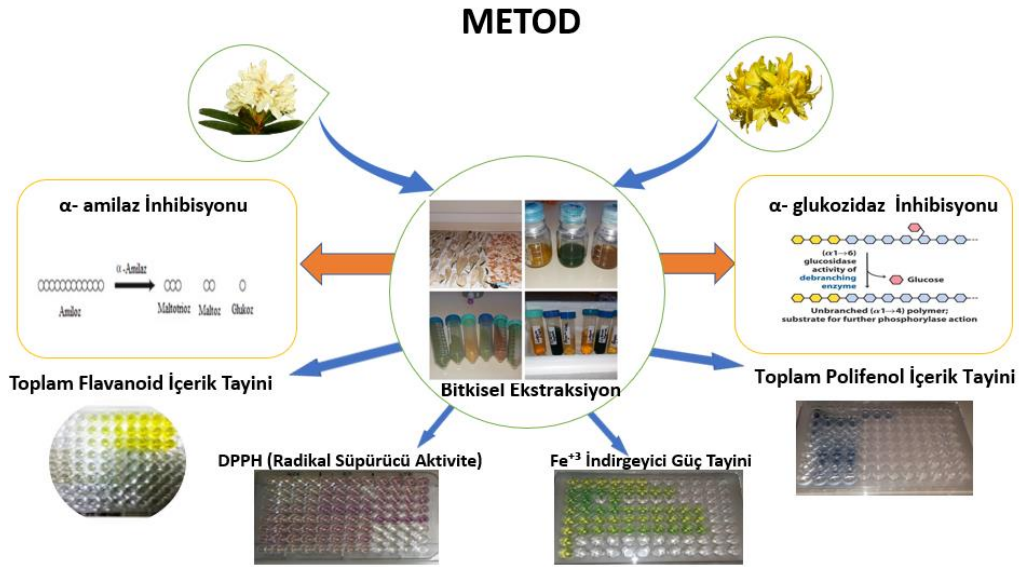
### 2.1.2. Kullanılan Kimyasallar

Deney aşamasında laboratuvarında kullanılan kimyasal malzemeler tablo 2.2 de belirtilmiştir.

Tablo 2.2. Kullanılan Kimyasallar

Kullanılan Kimyasal Maddeler	Satın Alınan Firma
Akarboz	Sigma Aldrich PHR1253
Alfa-amilaz	Sigma Aldrich A3176
Alfa-glukosidaz	Sigma Aldrich G5003-100UN
Demir (III) klorür	Merck 157740
2,2-Difenil-1-pikril hidrazil (DPPH)	Sigma Aldrich D9132
Etanol	Sigma Aldrich 32205
Folin-Ciocalteu reaktifi	Merck 1.09001.0100
Fosfat tampon	Sigma Aldrich P4417
Gallik asit	Sigma Aldrich G7384
HCl	Sigma Aldrich
İyot	Merck 2314424
Potasyum asetat ( $KCH_3COO$ )	Merck 2048222
Kuersetin	Merck 1592409
PNPG (4-nitrofenil $\beta$ -d-glukuronid)	Sigma Aldrich N1377
Potasyum ferrisiyanat [ $K_3Fe(CN)_6$ ]	Merck 244023
Potasyum iyodid (KI)	Sigma Alrich
Trikloroasetik Asit (TCA)	Sigma Alrich T48885
Troloks	Sigma Aldrich

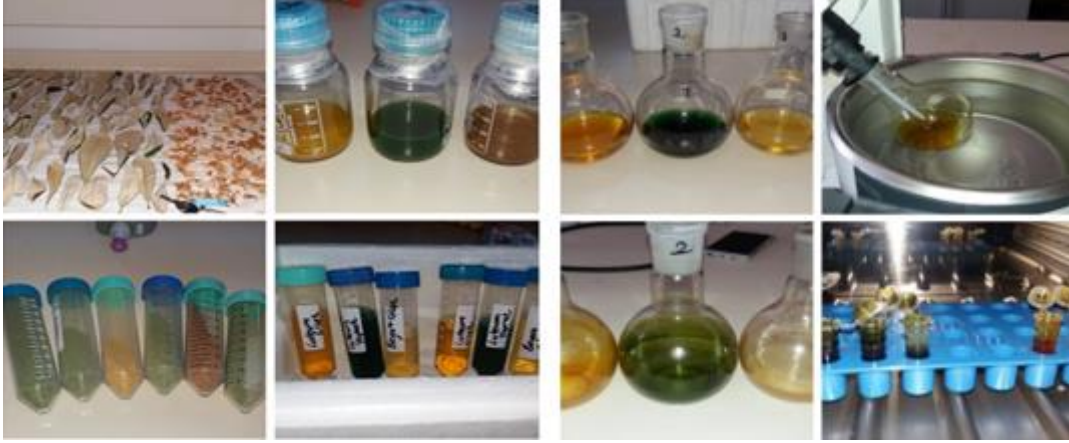
## 2.2. Metod



Şekil 10.Çalışmada kullanılacak yöntemlerin şeması

### 2.2.1. Bitkilerinin Ekstraksiyonu

Doğu Karadeniz bölgesinden toplanan *Rhododendron luteum* ve *Rhododendron caucasicum* bitkilerinin yaprak ve çiçekleri birkaç defa destile su ile yıkandı. Karanlıkta bir yerde ve oda sıcaklığında kurutulan bitkiler bilyalı değirmen yardımıyla toz haline getirildi. Hassas terazide 0,5 gram tartılıp 50 ml'lik dört ayrı falkon tüpüne aktarıldı. Her bir falkon tüpüne 20 ml saf haldeki etanol ilave edilerek çözücü ile muamele edilmiş bitki örnekleri vortekslendi ve çalkalayıcı inkübatörde 50 °C'de 150 rpm'de 24 saat süreyle çözünmesi için sürekli çalkalanarak inkübe edildi. İnkübasyon sonrası örnekler 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi ve süpernatant kısımları filtre kağıdı ile süzüldü (Demir vd., 2016). Santrifüj sonrası bitki ekstraktları süzgeç kâğıdı yardımıyla süzüldü. Süzülen bitki ekstraktları balonlara konularak evaporatörde çözücüleri uçuruldu. Çözücüler uçurulduktan sonra balonlara 3'er mL etanol eklenerek balondaki ekstraktlar çözdürüldü. Çözülen ekstraktlar etiketlenen ependorflara paylaştırılarak ağzı açık bir şekilde 37 °C' de inkübe edildi. Çözücüleri uçurulduktan sonra antioksidan ve antidiyabetik aktivite tayini çalışmalarında kullanılmak üzere buzdolabında 20 °C' de, karanlıkta saklandı (Mammadov vd., 2011; Rakhimzhanova vd.,2018; Arslan, 2019). Deney aşamasında ekstraktlar su ile çözülerek deneylere başlandı.

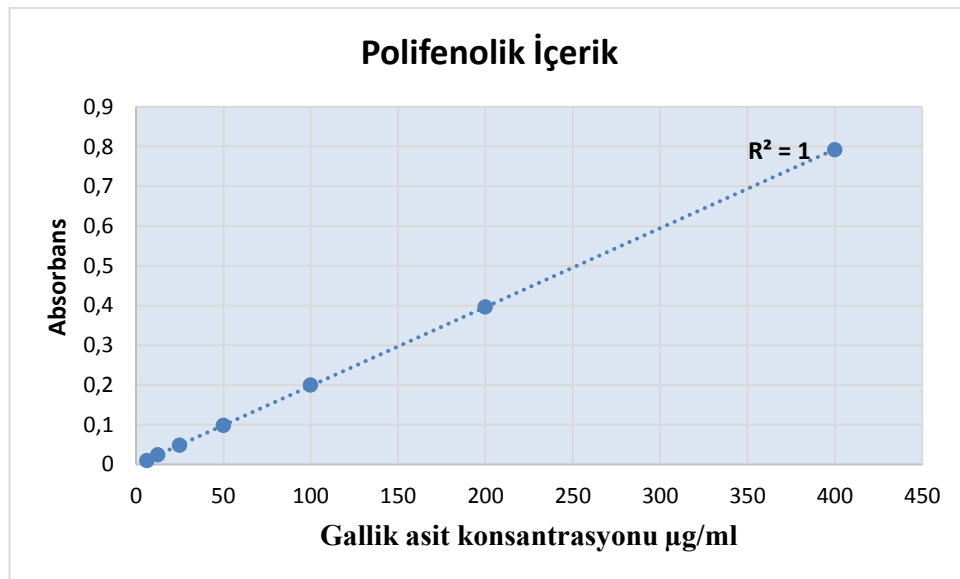


Şekil 11. Bitki ekstraktlarının hazırlanış aşaması

## 2.2.2. Bitkilerinin Antioksidan İçeriklerinin Belirlenmesi

### 2.2.2.1. Ekstraktlarda Toplam Polifenol İçerik Tayini

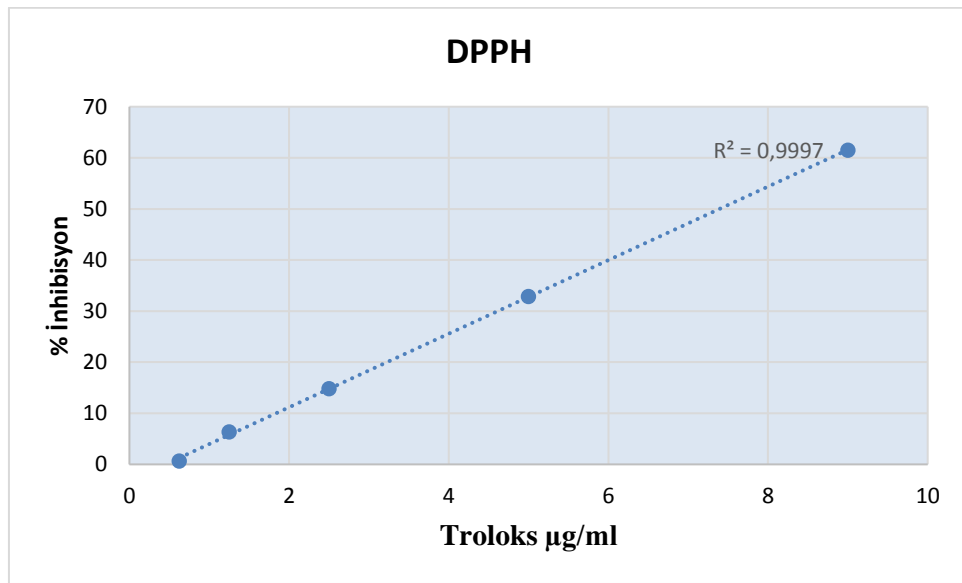
Bitki ekstraktı ve standartlar 12,5 µl alınıp üzerine 1:10 Folin-Ciocalteu reaktifinden 62,5 µl ve 125 µl %20'lik Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> eklenerek karanlıkta ve oda sıcaklığında 30 dakika inkübe edildi. Standart olarak gallik asitten 0,001 g tartıldı ve 1000 µL etanolde çözülmesi sağlandı. Elde edilen 1000µg/mL'lik stoktan 400, 100, 50, 25, 12.5, 6.5 ve 3.25 µg/mL'lik gallik asit standartları elde edildi. Standartlar ve örnek 3 tekrarlı olarak çalışıldı (Slinkard ve Singleton, 1977; Arslan, 2019).



Şekil 2.3. Toplam polifenol içerik tayininin gallik asit standart grafiği

#### 2.2.2.2. DPPH Radikal Süpürücü Aktivite Tayini

Bitki ekstraktları ve standart 125 µL alınarak üzerlerine 125 µL DPPH radikali eklendi. Oda sıcaklığında 30 dk inkübe edildi. 517 nm’de mikropate okuyucuda absorbans ölçüldü. Standart olarak troloks 0.001 g tartıldı ve 1000 µL etanolde çözülmesi sağlandı. Elde edilen 1000 µg/mL’lik stoktan 9, 5, 2,5, 1,25 ve 0,625 µg/mL’lik troloks standartları elde edildi. Standartlar ve örnek 3 tekrarlı olarak çalışıldı. Ekstraktların DPPH radikal süpürme kapasitesi %50’sini süpüren konsantrasyon (EC50) olarak belirlendi (Arslan, 2019).

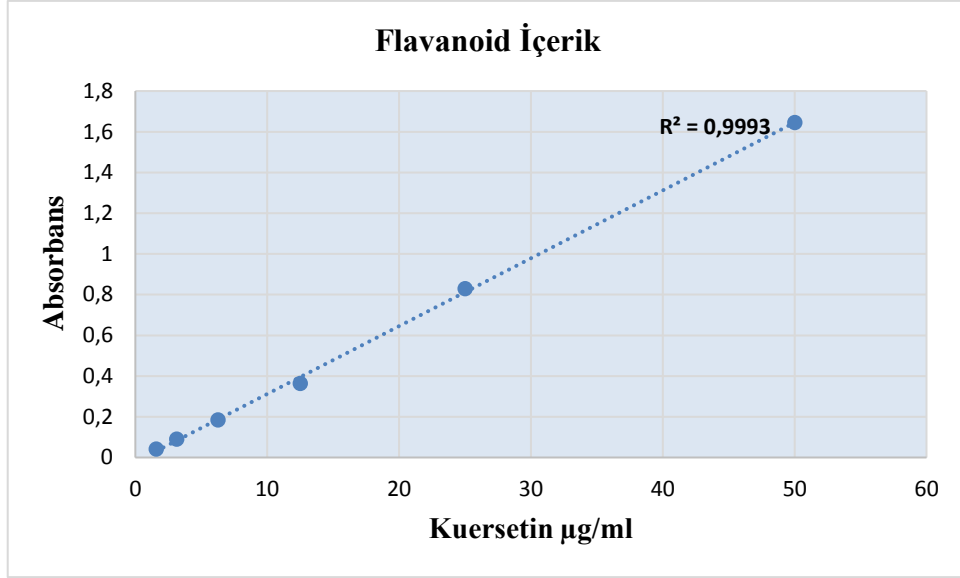


Şekil 2.4. DPPH radikal süpürücü aktivite tayini, troloks standart grafiği

#### 2.2.2.3. Ekstraktlarda Toplam Flavonoid İçerik Tayini

Bitki ekstraktı ve standartlardan 20’şer µl alındı ve üzerlerine 172’şer µl %80’lik etanol ilave edildi. Ardından hazırlanmış olan %10’luk Al (NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> ve 1M KCH<sub>3</sub>COO çözeltilerinden 4’er µL karışımlara ilave edildi ve oda sıcaklığında karanlıkta 40 dk inkübasyonu sağlandı. İnkübasyon sonrası 415 nm’de mikropleyt okuyucu spektrofotometrede absorbans ölçüldü.

Standart olarak kuersetin 0.01 g tartıldı ve 802 µL saf etanol ile çözülmesi sağlandı toplam hacim saf su ile 1000 µL’ye tamamlandı. Elde edilen 10.000 µg/mL’lik stoktan 50, 25, 12.5, 6.5, 3.25 ve 1.5625 µg/mL’lik kuersetin standartları elde edildi. Standartlar ve örnek 3 tekrarlı olarak çalışıldı ((Moreno vd., 2000; Arslan, 2019).

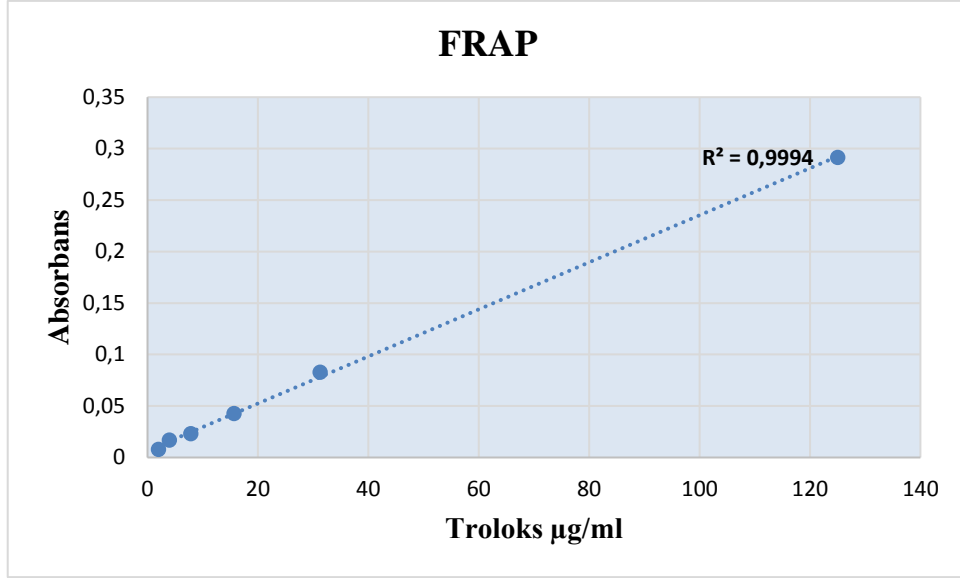


Şekil 2.5. Toplam Flavonoid İçerik tayininin kuersetin standart grafiği

#### 2.2.2.4. Ekstraktlarda Demir ( $\text{Fe}^{+3}$ ) İndirgeyici Güç Tayini (FRAP)

Bitki ekstraktlarından 40'ar  $\mu\text{l}$  alınıp, 100  $\mu\text{l}$  0.2 M fosfat tamponu (pH:6.6) ve 100  $\mu\text{l}$  potasyum ferrisiyanat ile karıştırılıp, 50°C'de 20 dakika inkübe edildi, karışımın üzerine %10'luk 100  $\mu\text{l}$  trikloroasetik asit ilave edilerek ve karışım 3000 g'de 10 dakika santrifüjlendi. Süpernatanttan 100  $\mu\text{l}$  alınarak 96 kuyucuklu mikropleyte aktarıldı ve 100  $\mu\text{l}$  üzerine distile su ve 20  $\mu\text{l}$  demir (III) klorür ilave edildi. Son karışım oda sıcaklığında, karanlıkta 5 dakika inkübe edildikten sonra 700 nm'de mikropleyt okuyucuda absorbans ölçümü gerçekleştirildi.

Bu metotta standart antioksidan bileşik olarak troloks 0.001 g tartıldı ve 1000  $\mu\text{L}$  etanolde çözülmesi sağlandı. Elde edilen 1000  $\mu\text{g/mL}$ 'lik stoktan 125, 62,5, 31,25, 15,625, 7,813, 3,906, 1,953, 0,977  $\mu\text{g/ml}$  konsantrasyonunda troloks standartları hazırlandı. Standartlar ve örnek 3 tekrarlı olarak çalışıldı (Oyaizu, 1986; Arslan, 2019).



Şekil 2.6. Demir İndirgeyici Güç Tayininin Troloks Standart Grafiği

### 2.2.3. Antidiyabetik Etkinin İncelenmesi

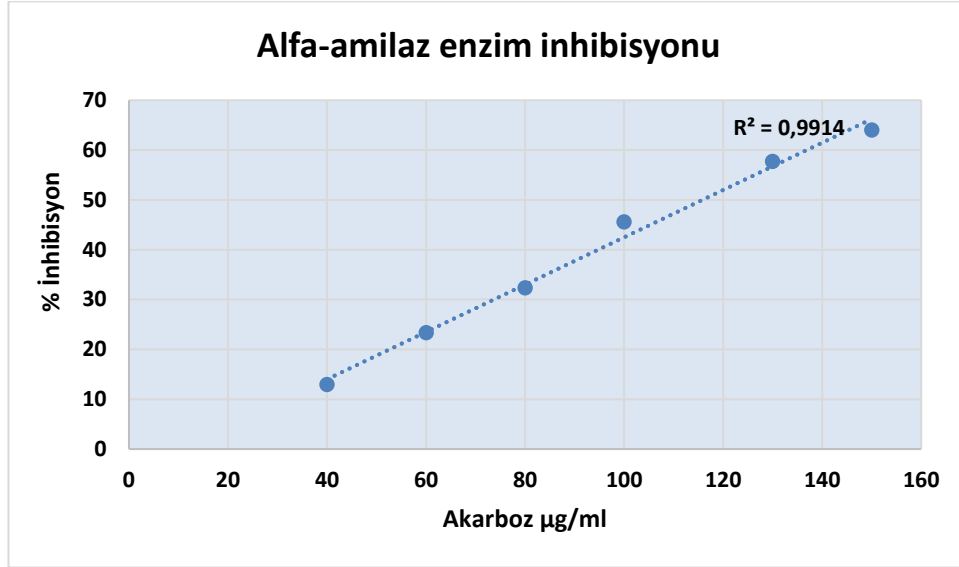
#### 2.2.3.1. Alfa-amilaz İnhibisyon Aktivitesi

Bu test alfa-amilazın akarboz tarafından inhibe edilmesi esasına dayanır.  $\alpha$ -Amilaz inhibitör aktivitesi Caraway-Somogyi iyodin/ potasyum iyodid (IKI) yöntemi kullanılarak uygulanmıştır. Örnek çözeltileri (25  $\mu$ L)  $\alpha$ -amilaz çözeltisi ile (50  $\mu$ L) fosfat tamponunda (pH 6.9, 6 mM sodyum klorür) 96 kuyucuklu mikroparka içinde karıştırılmıştır. Karışım 15 dakika 37°C’de inkübe edilmiştir. Ön inkübasyondan sonra reaksiyon nişasta çözeltisi (50  $\mu$ L, %0.01,1:3) eklendiğinde başlatılmıştır. Benzer şekilde enzim içermeyen kör çözeltisi hazırlanmıştır. Reaksiyon karışımı 15 dakika 37°C’de inkübe edilmiş ve reaksiyon HCl (50  $\mu$ L, 1 M) eklendiğinde durdurulmuştur. Bunu takiben iyodin-potasyum iyodid çözeltisi (100  $\mu$ L,1:5) eklenmiştir. Örnek ve kör absorbanları 660 nm’de okunmuştur. Alfa-Amilaz inhibitör aktivitesi sonuçları akarboz eşdeğeri olarak verilmiştir (Çakmak, 2017; Mahomoodally, 2020).

$$\text{İnhibisyon (\%)} = [(A1 - A2) / A1] \times 100 \quad (2.1.)$$

A1: ekstrakt/akarbozun kullanılmadan enzimatik reaksiyon sonucu elde edilen karışımın indirgen şeker miktarı, A2: ekstrakt/akarboz kullanıldığında enzimatik reaksiyon

sonucu elde edilen karışımın indirgen şeker miktarıdır. Ekstraktların inhibisyon kapasitesi enzim aktivitesinin %50'sini inhibe eden konsantrasyon (IC<sub>50</sub>) olarak belirlendi.



Şekil 2.7. Alfa -amilaz enzim inhibisyonu

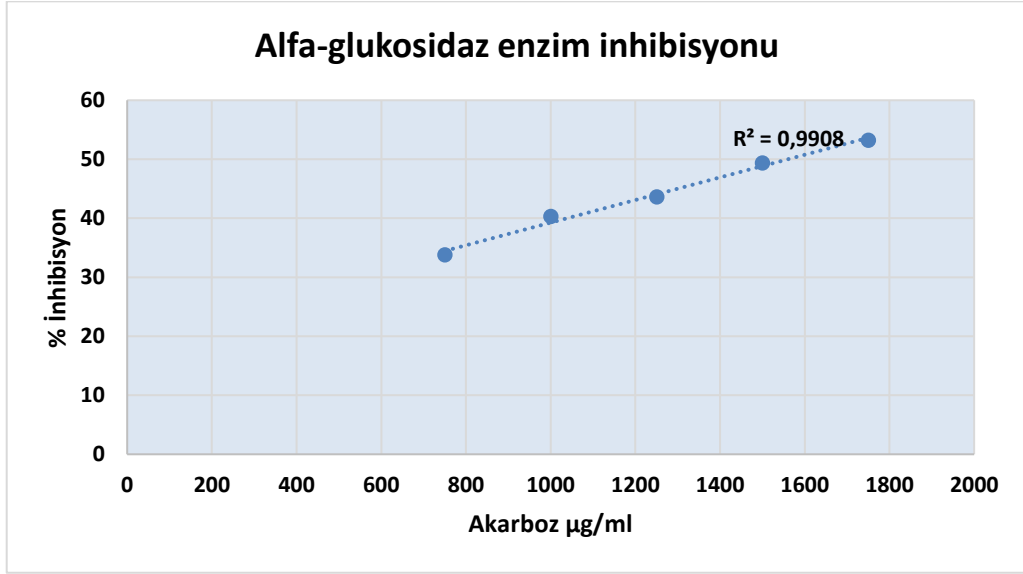
#### 2.2.3.2. Alfa-glukosidaz İnhibisyon Aktivitesi

Bu test alfa glukosidazın akarboz tarafından inhibe edilmesi esasına dayanır. Akarboz 405 nm'de maksimum absorbans oluşturur. Artan absorbans değeri ortamdaki inhibitör madde varlığının göstergesidir. Alfa-glukosidaz inhibitör aktivitesi Palanisamy vd.,'nın yöntemine göre uygulanmıştır. 96 kuyucuklu mikropłaka içinde örnek çözeltisi (25 µL) üzerine α-glukosidaz çözeltisi (20 µL, 1:5) eklendi. Karışım 10 dakika 37°C'de inkübe edildi üzerine 50 µL PNPG (4-Nitrofenil β-D-glukuronid) çözeltisi eklendi 30 dakika 37°C'de inkübe edilmiştir. Benzer şekilde enzim içermeyen bir kör hazırlanmıştır. Reaksiyon sodyum karbonat (50 µL, 0.2 M) eklendiğinde durdurulmuştur. Örnek ve kör absorbansları 400 nm'de okunmuştur. α-Glukosidaz inhibitör aktivitesi akarboz eşdeğeri olarak verilmiştir. α-glukosidaz inhibitör aktivitesi sonuçları akarboz eşdeğeri olarak verilmiştir (Çakmak, 2017).

$$\text{İnhibisyon (\%)} = [(A1 - A2) / A1] \times 100 \quad (2.2.)$$

A1: ekstrakt/akarbozun kullanılmadan enzimatik reaksiyon sonucu elde edilen karışımın indirgen şeker miktarı, A2: ekstrakt/akarboz kullanıldığında enzimatik reaksiyon sonucu

elde edilen karışımın indirgen şeker miktarıdır. Ekstraktların inhibisyon kapasitesi enzim aktivitesinin %50'sini inhibe eden konsantrasyon (IC<sub>50</sub>) olarak belirlendi.



Şekil 2.8. Alfa -glukosidaz enzim inhibisyonu

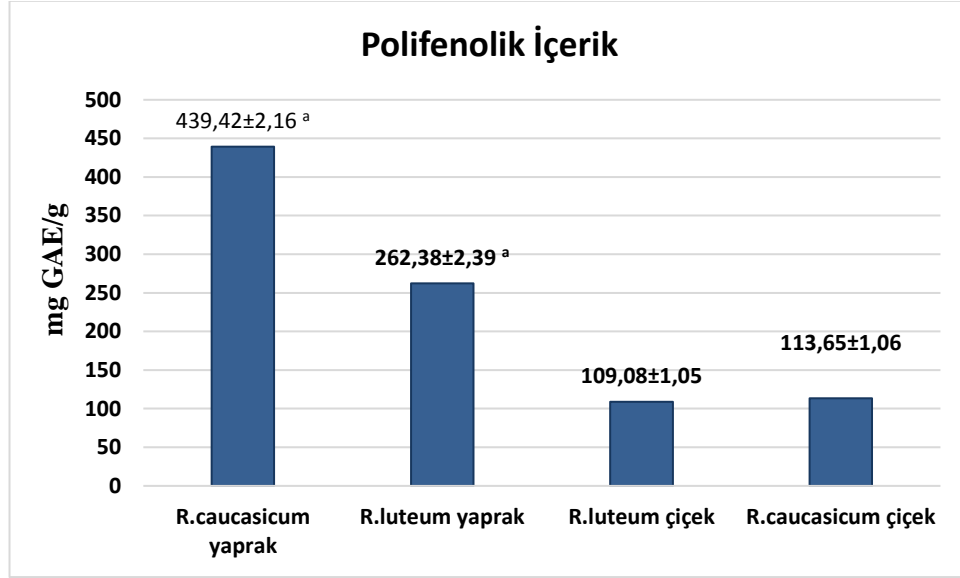
### 2.3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz yapılarak tüm sonuçların aritmetik ortalaması ve standart sapmaları verildi. p değerleri One way ANOVA testine, grup içi değerlendirmeler ise Tukey testine göre verildi. SPSS 25.0 paket programı kullanılarak analizler yapıldı.

### 3.BULGULAR

#### 3.1. Antioksidan Aktivite Analiz Sonuçları

Antioksidan analizleri ile ilgili yapılan deney sonuçları Sekil 3.1’de, 3.2’de, 3.3’te ve 3.4’te gösterilmiştir.

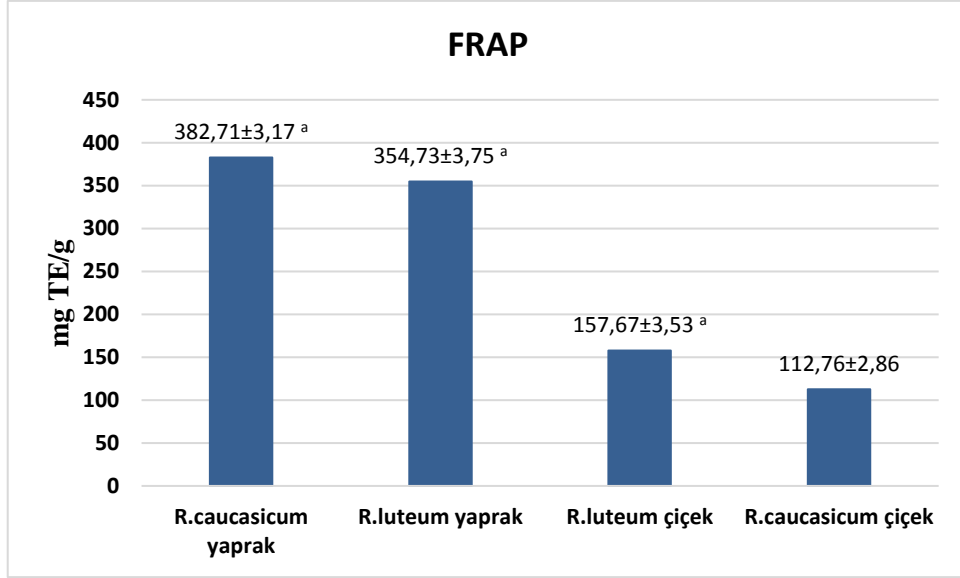


Şekil 3.1. Toplam polifenolik içerik analiz sonuçları

Değerler aritmetik ortalama±standart sapma olarak verildi.

*Rhododendron luteum* çiçek grubu ile karşılaştırılarak <sup>a</sup> p<0.001 anlamlı kabul edildi.

Toplam polifenol içerik: *R. luteum* çiçek ile *R. caucasicum* yaprak ve *R. luteum* yaprak p=0.00, *R. caucasicum* çiçek p=0,331

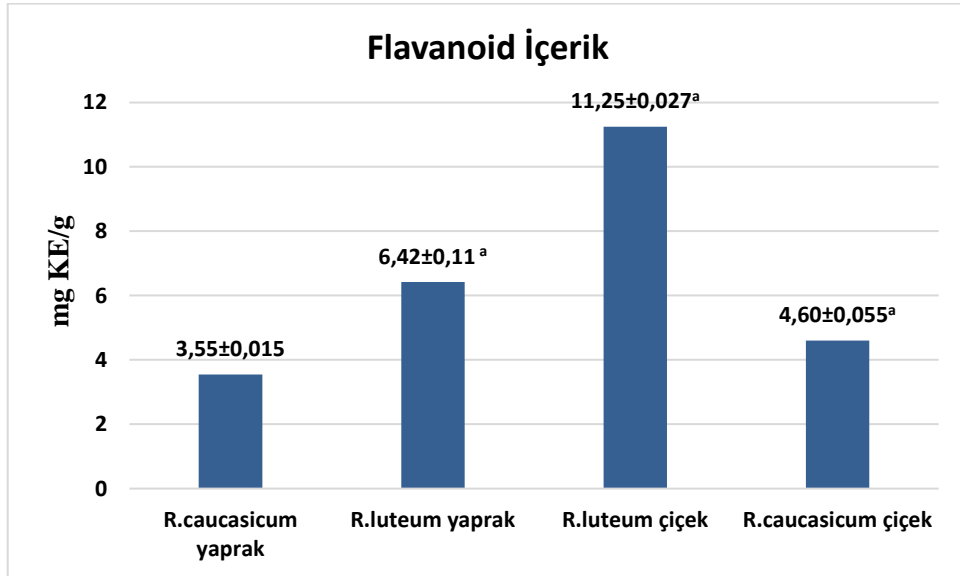


Şekil 3.2. Demir indirgeyici güç tayini analiz sonuçları

Değerler aritmetik ortalama±standart sapma olarak verildi.

*Rhododendron caucasicum* çiçek grubu ile karşılaştırılarak <sup>a</sup> p<0.001 anlamlı kabul edildi.

Demir indirgeyici antioksidan güç (FRAP): *R. caucasicum* çiçek ile *R. luteum* yaprak, *R. luteum* çiçek, *R. caucasicum* yaprak p=0.00

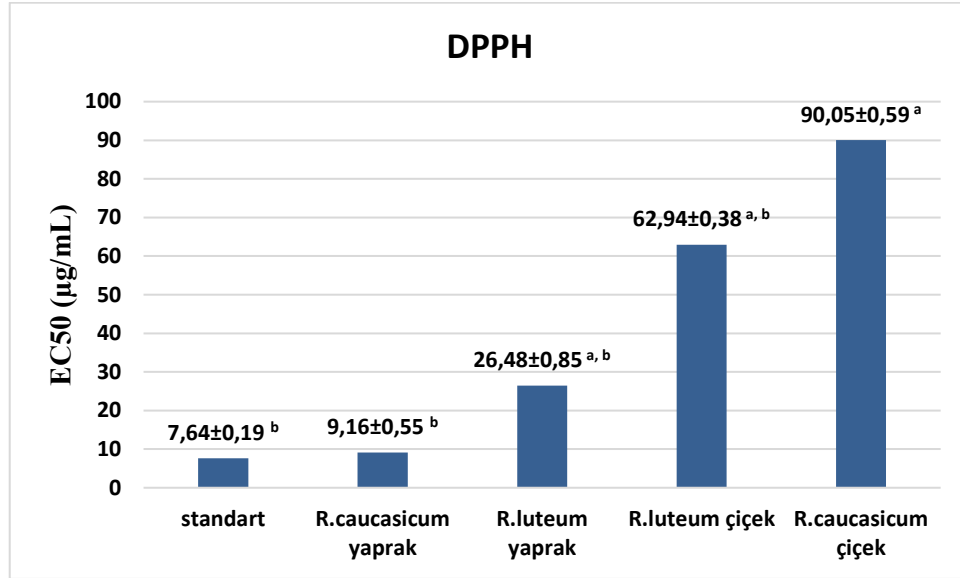


Şekil 3.3. Toplam flavonoid içerik analiz sonuçları

Değerler aritmetik ortalama±standart sapma olarak verildi.

*Rhododendron caucasicum* yaprak grubu ile karşılaştırılarak <sup>a</sup> p<0.001 anlamlı kabul edildi.

Toplam polifenol içerik: *R. caucasicum* yaprak ile *R. luteum* yaprak, *R. luteum* çiçek, *R. caucasicum* p=0.00



Şekil 3.4. DPPH radikal süpürme analizi EC50 değerleri

Değerler aritmetik ortalama±standart sapma olarak verildi

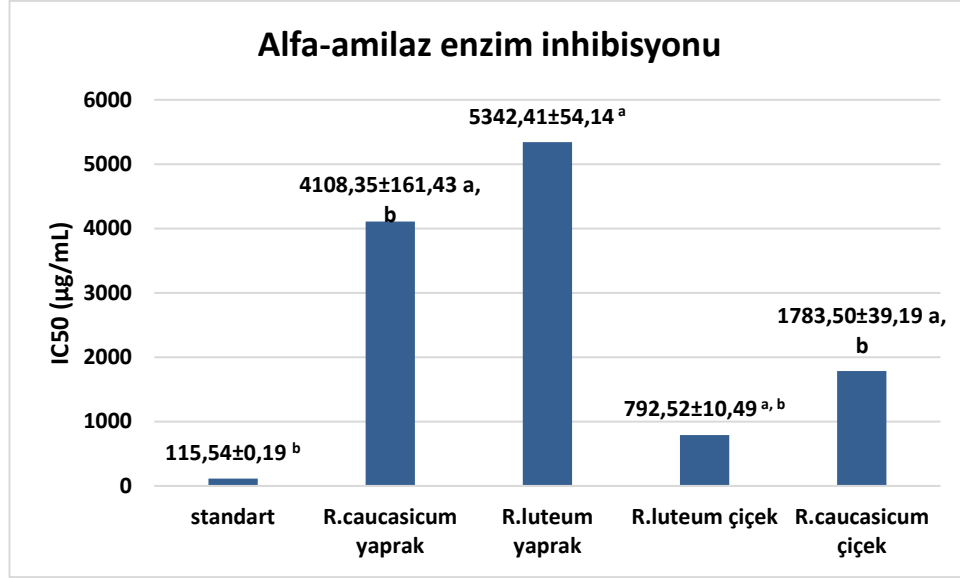
Standart grubu ile karşılaştırılarak <sup>a</sup> p<0.001 anlamlı kabul edildi. Ekstrakt gruplarında da elde edilen veriler IC<sub>50</sub> değeri en yüksek olan olan gruba göre karşılaştırılarak <sup>b</sup> p<0.001 anlamlı kabul edildi.

Troloks ile *R. caucasicum* yaprak p=0.363, *R. luteum* yaprak, *R. luteum* çiçek, *R. caucasicum* p=0.00

*R. caucasicum* çiçek ile *R. luteum* yaprak, *R. luteum* çiçek, *R. caucasicum* yaprak ve standart p=0.00

### 3.2. Antidiyabetik Etki Analiz Sonuçları

Alfa-amilaz ve alfa-glukosidaz enzim inhibisyonu ile ilgili deney sonuçları şekil 3.5'te ve şekil 3.6'da gösterilmiştir.



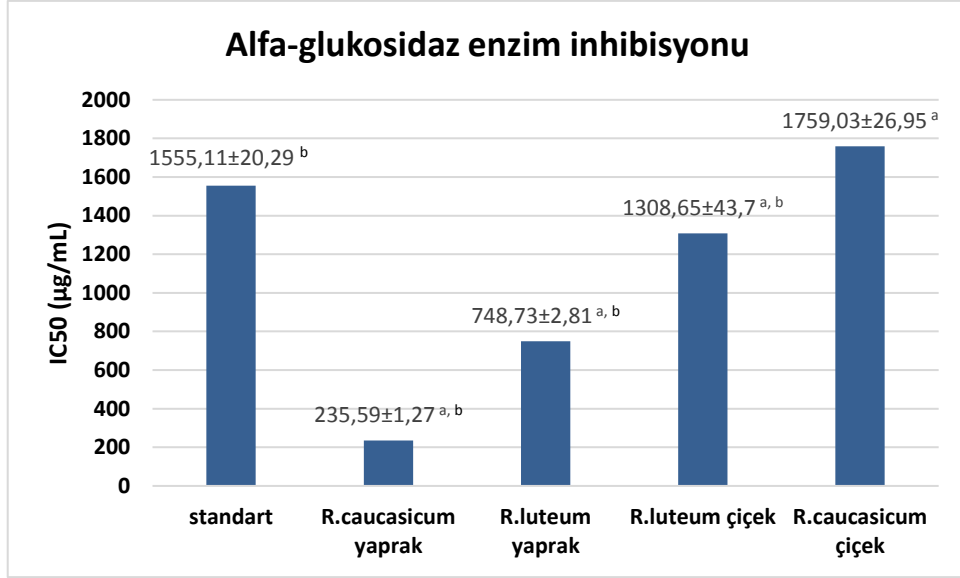
Şekil 3.5. Alfa -amilaz enzim inhibisyonu IC<sub>50</sub> değerleri

Değerler aritmetik ortalama±standart sapma olarak verildi.

Standart grubu ile karşılaştırılarak <sup>a</sup> p<0.001 anlamlı kabul edildi. Ekstrakt gruplarında da elde edilen veriler IC<sub>50</sub> değeri en yüksek olan olan gruba göre karşılaştırılarak <sup>b</sup> p<0.001 anlamlı kabul edildi.

Akarboz ile *R. caucasicum* yaprak, *R. luteum* yaprak, *R. caucasicum* çiçek p=0.00, *R. luteum* çiçek p=0.001

*R. luteum* yaprak ile *R. caucasicum* çiçek, *R. luteum* çiçek, *R. caucasicum* yaprak ve standart p=0.00



Şekil 3.6. Alfa -glukosidaz enzim inhibisyonu IC<sub>50</sub> değerleri

Değerler aritmetik ortalama±standart sapma olarak verildi.

Standart grubu ile karşılaştırılarak <sup>a</sup> p<0.001 anlamlı kabul edildi. Ekstrakt gruplarında da elde edilen veriler IC<sub>50</sub> değeri en yüksek olan olan gruba göre karşılaştırılarak <sup>b</sup> p<0.001 anlamlı kabul edildi.

Akarboz ile *R. caucasicum* yaprak, *R. luteum* yaprak, *R. luteum* çiçek p=0.00, *R. caucasicum* çiçek p=0.001

*R. caucasicum* çiçek ile *R. luteum* yaprak, *R. luteum* çiçek ve *R. caucasicum* yaprak p=0.00, standart p=0,001

#### 4. TARTIŞMA

Diyabetes Mellitus, insülin yetersizliği sonucunda ortaya çıkan, karbohidrat metabolizması başta olmak üzere aynı zamanda yağ ve protein metabolizmasında da bozuklukla devam eden bir metabolizma hastalığıdır (Memişlioğlu, 2005). 2000 yılında diyabetle ilgili başlatılan çalışmalar sonucunda 2002 yılı sonunda bu hastalığa yakalanan insan sayısının 200 milyon kişiyi geçtiği tespit edilmiş ve 2030 yılında dünya genelinde 366 milyon insanın bu hastalıktan etkileneceği öngörülmüştür. Uluslararası Diyabet Federasyonu tarafından yayımlanan bir raporda ise diyabet hastalarının sayısının 2035 yılında 592 milyon olacağı öngörülmektedir (Türker vd., 2013). Bu hastalığın bu kadar yaygın olmasının öngörülmesi birçok tedavi arayışını da beraberinde getirmiştir. Diyabetes Mellitus'un tedavi aşamasında birçok bitkinin kullanılabildiği ve bu bitkilerin kandaki glukoz miktarı seviyesini indirerek antidiyabetik etki gösterebildiği çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir. Karbohidrat yıkım mekanizmasında görevli olan alfa-amilaz ve alfa-glukosidaz enzimlerinin inhibisyon testi antidiyabetik aktivite tayini çalışmalarında kullanılmaktadır (Murray vd., 2013). Literatürdeki birçok antidiyabetik aktivite analiz çalışmasında akarboz etken maddesinin standart olarak kullanıldığı bildirilmiştir (Akyurt, 2014; Özel, 2015; İnce, 2019; Ümit, 2019; Gülmez, 2020)

*R. luteum* ve *R. caucasicum* 'un antioksidan ve antidiyabetik çalışmalarında incelenen parametrelere bakıldığında, Mahomoodally ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, *Rhododendron luteum* 'un metanol ve su ekstraktlarının yüksek flavonoid ve fenolik içeriklere sahip olduğu beraberinde antioksidan aktivite özelliklerinin olduğu tespit edilmiştir. *Rhododendron luteum* 'un etil asetat ve metanol ekstraktlarının asetilkolinesteraz, bütilkolinesteraz, a-glukosidaz ve tirozinazı inhibe ettiği belirtilmiştir. Mahomoodally ve arkadaşlarının yaptığı, *Rhododendron luteum* 'un antioksidan kapasite tayini çalışmalarında bitkinin etil asetat çözeltisinin DPPH radikal süpürme kapasitesi (mg TE/g ekstrakt),  $41.94 \pm 0.96$  mg, metanol ekstraktı  $480.07 \pm 0.85$  mg, su çözeltisi ise  $381.07 \pm 3.08$  mg olarak bildirilmiştir. Aynı zamanda demir indirgeyici güç analizi de yapılmış olup *Rhododendron luteum* 'un etil asetat çözeltisinin  $42.22 \pm 0,50$  mg TE/g ekstrakt, metanol ekstraktının  $348.37 \pm 13.51$  mg TE/g ekstrakt, su çözeltisinin ise  $412.32 \pm 1.10$  mg TE/g ekstrakt olduğu belirtilmiştir (Moho

moodally vd., 2020). Lin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Tayvan’da doğal olarak yetişen 10 farklı *Rhododendron luteum* türünün yaprak metanol ekstraktlarının toplam polifenol içerik tayini yapılmış ve sonucunda ekstraktların 165-319 mg GAE / g arasında ve 225-387 mg/gram kuru ağırlık başına kateşin eşdeğeri olarak tespit edilmiştir (Lin vd., 2014). Demir ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptıkları çalışmada ise TFC (toplam flavonoid içerik tayini), TPC (toplam polifenolik içerik tayini) ve *Rhododendron luteum* çiçek özütünün FRAP değerleri; g kuru ağırlık başına sırasıyla 18,5 mg QE, 54.2 mg GAE ve 164,2 mg TE olarak bulunmuştur (Demir vd., 2016a). Demir ve arkadaşlarının 2016 yılında, *Rhododendron luteum* bitki ekstraktının, insan kolon ve karaciğer kanseri hücreleri üzerindeki seçici sitotoksik etkisini araştırdıkları başka bir çalışmada, TPC ve FRAP değerleri, numune başına sırasıyla  $54,2 \pm 0,38$  mg gallik asit eşdeğeri ve  $164,2 \pm 1,77$  mg troloks eşdeğeri olarak bulunmuştur (Demir vd., 2016b). Özcan ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptıkları bir çalışmada Rize ilinde farklı rakımlardan toplanan *Rhododendron luteum* L. ve *Rhododendron ponticum* L. olarak iki *Rhododendron* türünün çiçek ve yaprak kısımlarından elde edilen ekstraktların toplam fenolik madde içeriği ve antioksidan aktivitesi belirlenmiştir. Yapılan çalışmanın sonucunda, *Rhododendron luteum* L. yapraklarının toplam fenolik madde içeriğinin 112.363 mg GAE / g ile 219.071 mg GAE / g arasında, *Rhododendron luteum* L. çiçek kısımlarının toplam fenolik madde içeriğinin ise 82,275 mg GAE / g ile 201,642 mg GAE/g arasında değiştiği gözlemlenmiştir. *Rhododendron ponticum* L.'nin farklı bölümlerinin toplam fenolik madde içeriği, *Rhododendron luteum* L'ye göre daha yüksek bulunurken, *Rhododendron luteum* L.'nin yapraklarından elde edilen ekstraktın antioksidan aktivite değerlerinin çiçek kısımlarına göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir. *Rhododendron ponticum* L. bitkisinin çeşitli kısımlarının antioksidan aktivite değerleri *Rhododendron luteum* L'ye göre daha yüksek bulunmuştur (Özcan, vd., 2016). Rafi ve arkadaşlarının 2018 yılında yaptıkları bir çalışmada ise 6 farklı *rhododendron* türü ile çalışılmıştır. Bu bitkiler; *Rhododendron javanicum*, *R. jasminiflorum*, *R. konori*, *R. malayanum*, *R. retusum* ve *R. Seranicu'dur*. Endonezya’dan elde edilen bu bitki türlerinin toplam fenolik madde, toplam flavonoid madde ve antosiyanin analizleri yapılmıştır. Toplam fenolik madde içeriklerinin, 11,98- 48,11 mg GAE / g, toplam flavonoid içeriğinin 0,78–8,92 mg KE, antosiyanin aktivitesinin ise 0,12-0,29 mg eşdeğeri siyanidin -3 glukozit/g arasında değiştiği belirtilmiştir (Rafi, vd., 2018). Bu çalışmada ise *Rhododendron caucasicum* yaprak ve çiçek ekstraktları ile *Rhododendron luteum* yaprak ve çiçek ekstraktlarının, toplam polifenol, toplam flavonoid, demiri indirgeyici güç ve DPPH (EC50)

analizleri yapılmıştır. Bulunan değerler sırasıyla; toplam polifenol içerik tayininde 439,42±2,16 mg GAE/g ekstrakt, 262,38±2,39 mg GAE/g, 109,08±1,05 mg GAE/g, 113,65±1,06 mg GAE/g olarak toplam flavonoid içerik tayininde, 3,55±0,01 mg KE/g, 6,42±0,11 mg KE/g, 11,25±0,027 mg KE/g, 4,60±0,055 mg KE/g olarak demir indirgeyici güç tayininde 382,71±3,17 mg TE/g, 354,73±3,75 mg TE/g, 157,67±3,53 mg TE/g, 112,76±2,86 mg TE/g olarak DPPH radikal süpürme aktivitesi ise IC<sub>50</sub> değerleri verimiş olup 9,16±0,55, 26,48±0,85, 62,94±0,38, 90,05±0,59 olarak tespit edilmiştir. Elde edilen sonuçlar diğer çalışmalarla kıyaslandığında sonuçların farklı çıkmasının, bitkilerin toplanma zamanından, çözücü farklılığından ya da toplandığı bölgeden kaynaklandığı düşünülmüştür.

Kashyap ve arkadaşlarının 2017 yılında yaptıkları çalışmada, *Rhododendron arboreum*'un çiçeklerinin etanol ekstraktının, antioksidan ve antimikrobiyal aktivitesine tespit edilmiştir. Antioksidan aktivite tayini için, DPPH (1, 1-difenil-2-pikrilhidrazil) ve FRAP (Ferrik indirgeyici antioksidan gücü) deneyleri yapılmıştır. DPPH deneyi için çiçek özütünün antioksidan aktivitesi 134.1 ± 2.34 mM TE / g ve FRAP deneyi için 140.6 ± 2.76 mM TE / g bulunmuştur. Antimikrobiyal aktivite, altı farklı bakteri türüne karşı agar kuyusu difüzyon yöntemi ile ölçülmüştür, üçü gram pozitif ve üçü gram negatif olan bakteri türleri kullanılmıştır. Minimum inhibitör konsantrasyon (MIC) ve minimum bakteriyosidal konsantrasyon (MBC), 96 kuyucuklu bir mikrotitre plaka yöntemi kullanılarak her bir patojen için analiz edilmiştir. Sonuçlar mg / ml cinsinden bildirilmiş, tüm bakteri türlerinin (Gram-pozitif ve Gram-negatif) *Rhododendron* çiçeklerinin etanol ekstraktı tarafından etkin bir şekilde engellendiği bildirilmiştir. *E. coli*, 50 mg / ml konsantrasyonunda maksimum inhibisyon bölgesi (17 mm) ile çiçek ekstraktlarına karşı en yüksek duyarlılığı göstermiş ve *Bacillus cereus* ve *Bacillus subtilis*, 25 mg / ml'lik ekstrakt konsantrasyonunda minimum inhibisyon (her biri 8mm) göstermiştir. En yüksek MIC, *E. coli* (1 mg / ml) ve *Shigella flexneri*'ye (1 mg / ml) karşı gözlemlenmiştir (Kashyap, vd., 2017). Raza ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, *Rhododendron arboreum* kabuğundan izole edilmiş bilinen sekiz saf bileşiğin antidiyabetik potansiyelini araştırılmış. Bu bileşiklerin  $\alpha$  ve  $\beta$ -glukosidazlara karşı in vitro çalışmaları sonucunda, 7 bileşiğin 3.3 ± 0.1  $\mu$ M IC<sub>50</sub> değerine sahip olduğu, akarboz standardından çok kat daha yüksek aktivite sergilediği ve  $\alpha$ -glukosidazın çok güçlü ve seçici inhibitörleri olduğu tespit edilmiştir (Raza, vd., 2014). Mahomoodally ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada *Rhododendron luteum*'un antidiyabetik etkisi incelenmiştir. Yapılan çalışmada, *Rhododendron luteum*'un alfa-amilaz ve alfa-glukosidaz enzim inhibisyonu aktivitesi belirlenmiştir. Alfa-amilaz inhibisyon analizi sonucunda, *Rhododendron*

*luteum*'un etil asetat çözeltisinin  $0.84 \pm 0.05$  mmol akarboz eşdeğeri ACAE/g ekstrakt, metanol ekstraktının  $0.94 \pm 0.02$  mmol akarboz eşdeğeri ACAE/g ekstrakt, su çözeltisinin ise  $0.18 \pm 0.01$  mmol akarboz eşdeğeri ACAE/g ekstrakt olduğu tespit edilmiş, alfa glukosidaz enzim inhibisyon analizi sonucunda ise bitkinin etil asetat çözeltisinin inhibisyon aktivitesi,  $24.19 \pm 00.07$  mmol akarboz eşdeğeri ACAE/g ekstrakt bulunurken, metanol ekstraktının,  $25.02 \pm 00.05$  mmol akarboz eşdeğeri ACAE/g ekstrakt olarak tespit edilmiştir. Bhandary ve Kawabata'nın 2008 yılında yaptıkları çalışmada *Rhododendron arboreum* çiçeğinin antidiyabetik aktivitesi incelenmiştir. *Rhododendron arboreum* çiçeğinin metanol ekstraktının, sıçan bağırsağı y-glukosidaz enzimi üzerinde önleyici aktivite sergilediği tespit edilmiştir. Sulu metanol ekstraktının hem suda hem de etil asetatta çözünen kısımları, a-glukosidaz enzimi üzerinde önleyici aktiviteler gösterirken ve etil asetatta çözünen kısım ile daha yüksek aktivite sergilemiştir. Etil asetatta çözünen kısımdan, a-glukosidaz inhibitörü kuersetin-3-O-a-D-galaktopiranosid (hiperin) ayırma yoluyla izole edilmiş ve izole edilen bileşik, sukraz ve maltaz için sırasıyla 1.66 mM ve 0.76 mM IC<sub>50</sub> değerleri arasında doza bağlı olan bir a-glukosidaz inhibe edici aktivite sergilemiştir. Yapılan çalışma, *Rhododendron arboreum* çiçeğinin, diyabet ve meydana getirdiği komplikasyonlar için fonksiyonel ya da nutrasötik gıda ve tıbbi preparatlar geliştirmeye yardımcı olabilecek antidiyabetik kapasite içerdiğini ortaya koymuştur (Bhandary ve Kawabata, 2008).

Bu çalışmada ise *Rhododendron caucasicum* yaprak ve çiçek ekstraktları ile *Rhododendron luteum* yaprak ve çiçek ekstraktlarının alfa-amilaz ve alfa glukosidaz enzim inhibisyon aktivitesi incelenmiş olup alfa-amilaz inhibisyonu için IC<sub>50</sub> değerleri, *Rhododendron caucasicum* yaprak ekstraktında  $4108,35 \pm 161,43$  µg/mL, *Rhododendron caucasicum* çiçek ekstraktında  $5342,41 \pm 54,14$  µg/mL, *Rhododendron luteum* yaprak ekstraktında  $792,52 \pm 10,49$  µg/mL, *Rhododendron luteum* çiçek ekstraktında  $1783,50 \pm 39,19$  µg/mL olarak bulunmuştur. Alfa-glukosidaz inhibisyonu analizlerinde tespit edilen IC<sub>50</sub> değerleri ise *Rhododendron caucasicum* yaprak ekstraktında  $235,59 \pm 1,27$  µg/mL, *Rhododendron caucasicum* çiçek ekstraktında  $748,73 \pm 2,81$  µg/mL, *Rhododendron luteum* yaprak ekstraktında  $1308,65 \pm 43,7$  µg/mL, *Rhododendron luteum* çiçek ekstraktında  $1759,03 \pm 26,95$  µg/mL olarak tespit edilmiştir. Elde edilen antioksidan aktivite sonuçlarımız ile önceki çalışmalar, kullanılan standart bileşik türlerine, ekstraksiyon yöntemlerine, coğrafi bölge farklılıklarına, hasat koşullarına bağlı olarak farklılıklar göstermiş olabilir.

## 5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Yapılan çalışma sonucunda;

1. Toplam polifenol içerik tayininde en yüksek değerin *Rhododendron caucasicum* yaprak ekstraktının olduğu ve diğer ekstraktlara göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edilmiştir.
2. Demir indirgeyici güç tayininde *Rhododendron caucasicum* yaprak ekstraktının, *Rhododendron luteum* çiçek ve *Rhododendron caucasicum* çiçek ekstraktından anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edilmiştir.
3. Toplam flavonoid içerik tayininde en yüksek değerin *Rhododendron luteum* çiçek ekstraktına sahip olduğu tespit edilmiştir.
4. DPPH serbest radikal aktivite analizinde elde edilen EC50 değeri ile en yüksek aktiviteyi *Rhododendron caucasicum* yaprak ekstraktının sergilediği gözlemlendi ve troloks ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark gözlemlenmediğine ve troloks kadar etkisinin olabileceği tespit edilmiştir.
5. Alfa-amilaz enzim inhibisyonunda ise en yüksek aktivitenin *Rhododendron luteum* çiçek ekstraktına sahip olduğu tespit edilmiştir.
6. Alfa-glukosidaz enzim inhibisyonunda en yüksek aktiviteyi *Rhododendron caucasicum* yaprak ekstraktının gösterdiği ve akarbozdan daha iyi bir sonuç verdiği tespit edilmiştir.

Elde edilen bu sonuçlar doğrultusunda, *Rhododendron luteum* ve *Rhododendron caucasicum* bitkilerinin yaprak ve çiçek kısımlarının iyi seviyede alfa-glukosidaz enzim inhibisyon aktivitesi sergilediği tespit edilmiştir. Bu bitkiler, diyabet hastası bireyler tarafından tüketildiklerinde bireylerin kan glukoz seviyesi dengelemeye yardımcı olabilirler. Antidiyabetik aktivite sergileyen bu bitkiler bitkisel ilaçlar için potansiyel bir kaynak olabilir. Bu sayede yan etkisi daha az olan doğal kaynaklı ilaçlar elde edilebilir.

## 6. KAYNAKLAR

- ADA, 2018. Classification and diagnosis of Diyabetes: standards of medical care in Diyabetes. *Diyabetes Care* 2018;41 (Suppl 1), 13-27.
- Aguiree, F., Brown, A., Cho, NH., Dahlquist, G., Dodd, S., Dunning, T., Hirst, M., Hwang, C., Magliano, D. ve Patterson, C., 2013. IDF Diyabetes Atlas, 6th ed., International Diyabetes Federation, Brussels, Belgium.
- Akçay, N., Kılıtır, H., Petmezci, M., Barlas, Ü. ve Şevketoğlu, E., 2018. Metformin zehirlenmesine bağlı ağır laktik asidozda hemodiyafiltrasyon etkinliği, olgu sunumu, *Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi*, 5, 47-48, İstanbul.
- Akgün, M., 2019. Farklı Orman Gülü (Rhododendron L.) Türlerinden Elde Edilen Balların Antimikrobiyal, Antioksidan ve Biyoaktif Özelliklerinin Belirlenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Ordu Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ordu, 60s.
- Alarkon, L.C. ve Denicola, A., 2013. Evaluating the Antioxidant Capacity of Natural Products, A Review on Chemical and Cellular-Based Assays, *Analytica Chimica Acta*, 763,1-10.
- Albert, K. ve Zimmet, P., 1998. Definition, diagnosis and classification of Diyabetes mellitus and its complications part 1, diagnosis and classification of Diyabetes mellitus provisional report of a who consultation, *Diabet Med*, 15, 539-553.
- Al-Dabbas, M., Kitahara, K., Suganuma, T., Hashimoto, F. ve Tadera, K., 2006. Antioxidant And A-Amylase Inhibitory Compounds From Aerial Parts Of Varthemia Iphionoides Boiss, *Bioscience Biotechnology And Biochemistry*, 70, 2178-2184.
- American Diyabetes Association, 2010. Diagnosis and Classification of Diyabetes Mellitus, *Diyabetes Care*, 33(Suppl 1), S62-S69.
- American Diyabetes Association, 2019. 6. Glycemic Targets, Standards of Medical Care in Diyabetes, *Diyabetes Care*, 42(Supplement 1, S61-S70.
- Arunkumar, S. ve Muthuselvam, M., 2009. Analysis of Phytochemical Constituents and Antimicrobial Activities of Aloe Vera L. Against Clinical Pathogens, *World J. Agric. Sci*, 5,572-576.
- Atasoy, N., 2019. Melatonin ve Antioksidan Etkileri, *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 9, 196-201.
- Avcı, M., 2004. Rhododendrons and Their Natural Occurrences in Turkey, *Coğrafya Dergisi*, 3, 13-29.
- Aydemir, S. ve Sarı, E., 2009. Antioksidanlar ve Büyüme Faktörleri ile İlişkisi, *Kocatepe Veteriner Dergisi*, 2, 56-60.

- Aygan, A., 2008. Haloalkalofil Bacillus sp. izolasyonu, amilaz, selüloz ve ksilanaz enzimlerinin üretimi, karakterizasyonu ve biyoteknolojik uygulamalarda kullanılabilirliği, Doktora Tezi, Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Adana, 186s.
- Bast, A., Haenen, G. ve Goelmen, JA., 1991. Oxidants and antioxidants, State of the art. Am J Med., 91(3 Suppl 3), 2-13.
- Berktaş, S. ve Çam, M., 2020. İğde (Elaeagnus angustifolia L.) Meyve ve Yapraklarının Antioksidan ve Antidiyabetik Özellikleri, Araştırma Makalesi, Erciyes Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Gıda Mühendisliği Bölümü, Kayseri, 271.
- Bhandary, MR. ve Kawabata, J., 2008. Antidiabetic Activity of Laligurans (*Rhododendron arboreum Sm.*) Flower, Journal of Food Science and Technology, 4, 61-63.
- Birman, H., 2012. Bitkisel Flavonoid Bileşiklerinin Biyoaktiviteleri ve Muhtemel Etki Mekanizmaları. İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi, 75, 46-49.
- Bishop, M., Fody, E. ve Schoeff, L., 2016, Clinical Chemistry, Klinik Biyokimya, 7. Baskı, Çeviren: Akbıyık F., Akademisyen Tıp Kitabevi Ltd. Şti., Ankara, 296-307.
- Bouayed, J. ve Bohn, T., 2010. Exogenous Antioxidants-Double-Edged Swords in Cellular Redox State, Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 3, 228-237.
- Bozkurt, N., 2013. Diyabetes Mellitus ve Beslenme Tedavisi. Editör: Baysal A. Diyet El Kitabı. 7. Baskı, Hatiboğlu Yayınları, Ankara, 257- 297.
- Canbolat, D., 2020. Ratlarda Cisplatinin Neden Olduğu Dna Hasarı, Nefrotoksisite ve Bazı Biyokimyasal Parametreler Üzerine *Rhododendron Luteum* Ekstraktının Koruyucu Etkisinin Araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, Gümüşhane Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Gümüşhane, 99s.
- Cheloni, R., Gandolfi, SA., Signorelli, C. ve Odone, A., 2019. Global Prevalence of Diabetic Retinopathy, Protocol for A Systematic Review and Meta-Analysis, BMJ Open, 9(3), e022188.
- Cherubini, A., Ruggiero, C., Polidori, MC. ve Mecocci, C., 2005. Potential markers of oxidative stress in stroke, Free Radical Biology & Medicine, 39, 841 – 852.
- Cho, NH., Shaw, JE., Karuranga, S., Huang, Y. ve Fernandes, JD., 2018. Ohlrogge AW, Malanda B. IDF Diyabetes Atlas, Global estimates of Diyabetes prevalence for 2017 and projections for 2045, Diyabetes Res Clin Pract, 318, 271–281.
- Costa, R.M., Magalhaes, A.S., Pereira, J.A., Andrade, P.B., Valentao, P., Carvalho, M. ve Silva, B.M., 2009. Evaluation of Free Radical-Scavenging and Antihemolytic Activities of Quince leaf, A comparative with green tea, Food and Chemical Toxicology, 47, 860-865.
- Çakmak, Y.S., Zengin, G., Eskin, B., Yıldırım, K., Topal, M., Aydın, G.H., Ünlü, E., Baydemir, M. ve Erten, K., 2017. Medicago rigidula (L.) ALL.'nın Antioksidan

ve Enzim İnhibisyon Aktiviteleri ve Fenolik Bileşiminin İncelenmesi, Marmara Pharmaceutical Journal, 21/3, 522-529.

Çallıoğulları, P., 2016. Çay Olarak Tüketilen Bazı Bitkilerin Sindirim Enzimleri Üzerinde İn Vitro İnhibitör Etkilerinin Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Trakya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Edirne.

Çolak, Ö., (2014). Sakkaroz tayini için biyosensör hazırlanması, Doktora Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 58-60, Ankara.

Demir, S., Turan I. ve Aliyazıcıoğlu Y. 2016. Selective cytotoxic effect of Rhododendron luteum extract on human colon and liver cancer cells, Journal of Balkan Union of Oncology 21(4), 883-888.

Demir, S., Turan İ., Aliyazıcıoğlu Y. 2018. Cytotoxic Effect of Rhododendron luteum Leaf Extract on Human Cancer Cell Lines, KSÜ Tarım ve Doğa Dergisi, 21(6), 950-956.

Demirci, M. Beslenme. Namık Kemal Üniversitesi Gıda Mühendisliği Bölümü, Gıda Teknolojisi Yayın Derneği, 2014, 383s, Tekirdağ.

Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 2019. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Miki Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti, 12. Baskı Güncellenmiş Versiyon, Ankara, 125-140.

Dinççağ, N., 2011. Diyabetes mellitus tanı ve tedavisinde güncel durum, İç Hastalıkları Dergisi, 18(4), 181-223.

Dobson, M., 1776. "Nature of the urine in diyabetes", Medical Observations and Inquiries, Cilt 5, 98-310.

El, SN., 2016. Gıda Bileşenlerinin Beslenme Açısından Önemi, Ege Üniversitesi, Gıda Mühendisliği Bölümü, İzmir, 89s.

Eminağaoğlu, Ö., Beğen, H. ve Aksu, G., 2014. Türkiye'nin Vejetasyon Yapısı (Editör) Akkemik, Ü. Türkiye'nin Doğal-Egzotik Ağaç ve Çalıları. Orman Genel Müdürlüğü Yayınları, Ankara, pp. 54-68.

Englyst, KN., Liu, S., Englyst, HN., 2007. Nutritional characterization and measurement of dietary carbohydrates. European Journal of Clinical Nutrition, 61, S19S39.

Ettxeberria, U., de la Garza, A.L., Campion, J., Martinez, J.A. ve Milagro, F.I., 2012. Antidiabetic effects of natural plant extracts via inhibition of carbohydrate hydrolysis enzymes with emphasis on pancreatic alpha amylase, Expert Opinion on Therapeutic Targets, 16, 269-97.

Fandakli, S., Yaylı N., Kahriman N., Uzunalioglu E., Çolak N., Yıldırım S. ve Yaşar A., 2019. The Chemical Composition of the Essential oil, SPME and Antimicrobial Activity of Rhododendron caucasicum Pall., Records of Natural Products, 13(4), 316-323.

- Feng, C., Su, S., Wang, L., Wu, J., Tang, Z., Xu, Y., Shu, Q. ve Wang, L., 2016. Antioxidant capacities and anthocyanin characteristics of the black-red wild berries obtained in Northeast, China, 204, 150-158.
- Franz, M. ve Evert, A., 2017. Medical Nutrition Therapy for Diyabetes Mellitus and Hypoglycemia of Nondiabetic Origin, Krause's Food and the Nutrition Care Process, Editör: Mahan K, Raymond L., 14rd ed. Canada, Elseiver, p:586-617.
- Fogarty, W.M., ve Kelly, C.T., 1979. Developments in microbial extracellular enzymes (A. Wisemann editör), Topics in Enzyme and fermentation biotechnology, Wiley, New York, 45-108.
- Fowler, M., 2008. Microvascular and macrovascular complications of Diyabetes, Clinical Diyabetes, 26, 77-82.
- Gavin, L., 1998. New classification and diagnostic criteria for Diyabetes mellitus, Clin Cornerstone, 1(3), 1-12.
- Giacco, R., Costabile, G. ve Riccardi, G., 2016. Metabolic effects of dietary carbohydrates: The importance of food digestion, Food Research International, 88, 336-341.
- Giacco, R., Brighenti, F. ve Parillo, M. 2001. Characteristics of some wheat-based foods of the Italian diet in relation to their influence on postprandial glucose metabolism in patients with type 2 Diyabetes, British Journal of Nutrition. 85, 33-40.
- Giri, N.Y., Mohan, A.R., Rao, L.V. ve Rao, C.P., 1990. Immobilization of a-amylase complex in detection of higher oligosaccharides on paper, Curr Science, 59, 1339-1340.
- Glen, R. ve Allen, S., 2003. Ligand-Protein Docking: Cancer Research at the Interface between Biology and Chemistry, Current Medicinal Chemistry, 10(9), 763-777.
- Golay, A., Coulston, AM., Hollenbeck, CB., Kaiser, LL., Würsch, P. ve Reaven, GM., 1986. Comparison of metabolic effects of white beans processed into two different physical forms, Diyabetes Care, 9(3), 260-266.
- Gupta, R., Gıgras, P., Mohapatra, H., Goswami, V.K. ve Chauhan, B., 2003. Microbial a-amylases, a biotechnological perspective, Process Biochem, 1-18.
- Gurnell, M., 2005. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma and Hyperglycemic Agents in Type 2 Diyabetes, Editör: Khan, CR., Weir, GC., King, GL., Jacobson, AM., Moses, AC., Smith, RJ., Joslin's Diyabetes Mellitus, 14rd ed. Philadelphia Lippicott Williams and Wilkins; p: 687-710.
- Günel, N. ve Yılmaz, S., 2016. Karçal Dağı'nda Kafas orman gülünün (*Rhododendron caucasicum*) yayılışı, ekolojik ve floristik özellikleri, Türk Coğrafya Dergisi, 67, 11-19.
- Güzel-Seydim, ZB., 2016. Fonksiyonel Beslenme, Sidas Yayınları, İzmir, 381s.

- Hartling, L., Dryden, D., Guthrie, A., Muise, M., Vandermeer, B. ve Donovan, L., 2013. Benefits and harms of treating gestational Diyabetes mellitus, a systematic review and meta- analysis for the U.S. preventive services task force and the National Institutes of Health Office of Medical Applications of Research, Ann Internal Med, 159(2), 123-124.
- Halliwell, B. ve Gutteridge, JMC., 1985. The Importance of Free Radicals and Catalytic Metal Ions In Human Diseases, Mol. Aspects Med., 8(2), 89-193.
- Himsworth HP., 1936. "Diyabetes mellitus: its differentiation into insulin-sensitive and insulin-insensitive types", Lancet, Cilt, 127-130.
- Hostetter, TH., Troy, JL. ve Brenner, BM., 1981. Glomerular hemodynamics in experimental Diyabetes mellitus, Kidney Int., 19, 410–415.
- Hussein, EA., (2012). Pottencial Therapeutic Effects of Dried Cabbageand Eggplant on Hypercholestromic Rats, Journal of Nutrition and Food Sciences, 42(6), 1770-1784.
- Ighodaro, O.M., ve Akinloye, O.A., 2018. First Line Defence Antioxidantssuperoxide Dismutase (SOD), Catalase (CAT) and Glutathione Peroxidase (GPX), Their Fundamental Role in the Entire Antioxidant Defence Grid, Alexandria Journal of Medicine, 54, 287-293.
- International Diyabetes Federation, 2015. IDF Diyabetes Atlas. 7th ed. International Diyabetes Federation, Brussels, Belgium.
- İnce, C., 2019. Beyaz ve Tam Buğday Ekmek Çeşitlerine Eklenen Beyaz Dut (*Morus Alba*) Yapraklarının ve Posasının Antidiyabetik Aktivite Üzerine Etkisinin ve İn Vitro Biyoerişilebilirliğinin Belirlenmesi.Yüksek Lisans Tezi, Manisa Celal Bayar Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Manisa.
- Ivorna, MD., Paya, M. ve Villar, A., 1989. A review of natural products and plants as potencial antidiabetic drugs, Journal of Ethnopharmacol, 27(3), 243-275.
- Kaku, K., 2010. Pathophysiology of Type 2 Diyabetes and Its Treatment Policy, JMAJ, 53(1), 41-46.
- Kasnak, C. ve Palamutoğlu, R., 2015. Doğal Antioksidanların Sınıflandırması ve İnsan Sağlığına Etkileri, Türk Tarım – Gıda Bilim ve Teknoloji Dergisi, 3, 226-234.
- Karabulut, H. ve Gülay, M.Ş., 2016, Antioksidanlar, MAE Vet. Fak. Dergisi, 1, 65-76.
- Kashyap, P., Shailza, A. ve Abhimanyu, T., 2017. Evaluation of Antioxidant and Antimicrobial Activity of *Rhododendron arboreum* Flowers Extract, International Journal of Food and Fermentation Technology, 123-128.

- Kobayashi, K., Funayama, N., Suzuki, R. ve Yoshizaki, F., 2002. Survey Of The Influence Of Chinese Medicinal Prescriptions On Amylase Activity In Mouse Plasma And Gastrointestinal Tube, Biological & Pharmaceutical Bulletin, 25, 1108-1111.
- Kwon, Y.I., Apostolidis, E., ve Shetty, K., 2007. "Evaluation of pepper (*Capsicum annuum*) for management of Diyabetes and hypertension, Journal of Food Biochemistry, 31, 3, 370-385.
- Labuschagne, Q., Matsuang, B. ve Mametja, K., 2017. Overview and management of type 2 Diyabetes mellitus, SA Pharmaceutical Journal, 84(6), 29-36.
- Li, A., Li, S., Zhang, Y., Xu, X., Chen, Y. ve Li, H., 2014. Resources and Biological Activities of Natural Polyphenols, Nutrients, 6, 6020-6047.
- Mahomoodally, F., 2020. Utilisation of *Rhododendron luteum* Sweet bioactive compounds as valuable source of enzymes inhibitors, antioxidant, and anticancer agents, Food and Chemical Toxicology, 135,1-9.
- Mai, TT., Thu, NN., Tien, PG. ve Chuyen, V., 2007. Alpha-Glucosidase Inhibitory And Antioxidant Activities Of Vietnamase Edible Plants And Their Relation Ships With Polyphenol Contents, Journal Of Nutritional Science And Vitaminology, 53, 267-276.
- McCune, L.M. ve Johns, T., 2002. Antioxidant activity in medicinal plants associated with the symptoms of Diyabetes mellitus used by the indigenous peoples of the North American boreal forest, Journal Ethnopharmacology, 82(2-3), 197205.
- Medvei, 1993. History of Clinical Endocrinology, 23-34.
- Memişoğulları, R., 2003. Plazma Homosistein Düzeyleri ile Tip 2 Diyabet, Komplikasyonları, Kontrolü ve Süresi Arasındaki İlişkinin Araştırılması, Uzmanlık Tezi, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Erzurum.
- Memişoğulları, R. ve Bakan, E., 2004. Levels of ceruloplasmin, transferrin, and lipid peroxidation in the serum of patients with Type 2 Diyabetes mellitus, Journal of Diyabetes and Its Complications, 18, 193- 197.
- Memişlioğlu, R., 2005. Diyabette Serbest Radikallerin Rolü ve Antioksidanların Etkisi, Düzce Tıp Fakültesi Dergisi, 3, 30-39.
- Meral, R., Doğan, İ.S. ve Kanberoğlu, G.S., 2012. Fonksiyonel Gıda Bileşeni Olarak Antioksidanlar, Iğdır Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi 2, 45-50.
- Mizuno, C., Chittiboyina, G., Kurtz, W., Pershadsingh, A. ve Avery, A., 2008. Type 2 Diyabetes and oral antihyperglycemic drugs, Curr Med Chem, 15, 61-74.
- Mahomoodally, F.,2020. Utilisation of *Rhododendron luteum* Sweet bioactive compounds as valuable source of enzymes inhibitors, antioxidant, and anticancer agents. Food and Chemical Toxicology, 135-111052.

- Moreno, M.I., Isla, M.I., Sampietro A.R. ve Vattuone, M.A., 2000. Comparison of the free radical- scavenging activity of propolis from several regions of Argentina, J Ethnopharmacol, 71(1-2), 109-114.
- Murray, A.P., Faraoni, M.B., Castro, M.J., Alza, N.P. ve Cavallaro, V., 2013. Natural AChE Inhibitors from Plants and their Contribution to Alzheimer's Disease Therapy, Current Neuropharmacology, 11, 388-413.
- Nawar, W.W., 1996. Lipids. In "Food Chemistry", 3rd ed. O.R. Fennema (Ed), New York, Marcel Dekker, 225-319.
- Nelson, D.L. ve Cox, M.M., 2005. Lehninger Biyokimyanın İlkeleri, Üçüncü Baskıdan çeviri, Çeviri Editörü: Kılıç, N., Türkiye, Palme Yayıncılık, 183.
- Oztolan, O., 2007. Alfa Amilaz-Dekstran Konjugatlarının Sentezi ve Karakterizasyonu, Yüksek Lisans Tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Oyaizu, M., 1986. Studies on product of browning reaction prepared from glucoseamine. Jpn J Nutr, 44, 307-315.
- Özcan, A., Yurteri, E. ve Seyis, F., 2016. Total phenolic content and antioxydant activity of Rhododendron species collected from the Rize province, Field Crops Department, Faculty of Agriculture and Natural Sciences, Recep Tayyip Erdogan University, pp.1019-1024 ref.19, Rize, Turkey.
- Pandey, K.B. ve Rizvi, S.I., 2009. Plant Polyphenols as Dietary Antioxidants in Human Health and Disease, Oxid Med Cell Longev, 2, 270-278.
- Padmavathi, M., 2013. Drug Delivery System in Nano Greens, Int. J. Herbal Med, 1, 56-60.
- Pasquel, F.J. ve Umpierrez, G.E., 2014. Hyperosmolar Hyperglycemic State: A Historic Review of The Clinical Presentation, Diagnosis, and Treatment, Diabetes Care 37, 3124-3131.
- Patlak, M., 2002. "New weapons to combat an ancient disease: treating diabetes", Faseb J. 16 (14), 1853.
- Popescu, R. ve Kopp, B., 2013. The genus Rhododendron: An ethnopharmacological and toxicological review, Journal of Ethnopharmacology, 147(1), 42-62.
- Price, N. ve Stevens, L. 1982. Fundamentals of enzymology, Oxford University Oxford, Press. 33.
- Rafi, M., Febriany, S., Wulandari, P., Suparto, I H., Ridwan, T., Rahayu, S. ve Siswoyo, D.M. 2018. Journal of Applied Pharmaceutical Science Vol. 8(09), Indonesia, pp 049-054.

- Raza, R., Ilyas, Z., Ali, S., Nisar, M., Khokhar, M., ve Iqbal, J., 2014. Identification of Highly Potent and Selective  $\alpha$ -Glucosidase Inhibitors with Antiglycation Potential, Isolated from *Rhododendron arboreum*, Pakistan, 262-266.
- Rewers, A., 2018. Acute Metabolic Complications in Diyabetes. Chapter #17 in Diyabetes in America, 3rd ed. Cowie CC, Casagrande SS, Menke A, Cissell MA, Eberhardt MS, Meigs JB, Gregg EW, Knowler WC, Barrett-Connor E, Becker DJ, Brancati FL, Boyko EJ, Herman WH, Howard BV, Narayan K MV, Rewers M, Fradkin JE, Eds. Bethesda, MD. National Institutes of Health, NIH Pub. No. 17-1468.
- Saeedeh, A.D. ve Asna U., 2007. Antioxidant properties of various solvent extracts of mulberry (*Morus indica* L.) leaves, Journal of Food Chemistry, 102, 1233– 1240.
- Saldamlı, İ., 2017. Gıda Kimyası., Hacettepe Üniversitesi Yayınları, Ankara, 685.
- Satman, I., Omer, B, Tutuncu, Y., Kalaca, S., Gedik, S., Dinccag, N., Karsidag, K., Genc, S., Telci, A., Canbaz, B., Turker, F., Yilmaz, T., Cakir, B. ve Tuomilehto, J., 2013. TURDEP-II Study Group. Twelve-Year trends in the prevalence and risk factors of Diyabetes and preDiyabetes in Turkish adults, Eur J Epidemiol, 28(2), 169-180.
- Seaquist, ER., Anderson, J., Childs, B., Cryer, P., Dagogo-Jack, S., Fish, L., Heller, SR., Rodriguez, H., Rosenzweig, J., ve Vigersky, R., 2013. Hypoglycemia and Diyabetes, A Report of A Workgroup of the American Diyabetes Association and the Endocrine Society, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 98(5), 1845-1859.
- Sen, S. ve Chakraborty, R., 2011. The Role of Antioxidants in Human Health. American Chemical Society, Oxidative Stress, Diagnostics, Prevention and Therapy, Chapter, 1, 1-37.
- Sezer, K. ve Keskin, M., 2014. Serbest Oksijen Radikallerinin Hastalıkların Patogenezisindeki Rolü, F.Ü. Sağ.Bil. Vet. Dergisi, 28 (1), 49-56.
- Sıralı, R. ve Cınırtoğlu, Ş., 2018. Ormangülü (*Rhododendron*) Türlerinin Bazı Özellikleri ve Arıcılık Açısından Önemi, Arıcılık Araştırma Dergisi, 10, 45-53.
- Sies, H., 1991. Oxidative stress, Orinaldo: Academic Press LTD.
- Slinkard, K. ve Singleton, VL., 1977. Total Phenol Analysis: Automation and Comparison with Manual Methods, 28, 49-55.
- Soysal, A., 2019. Tip 2 Diyabetli Hastalarda Diyabet Bilgi Düzeyi, Sağlık Okuryazarlığı ve Diyabet Öz Yönetiminin Glisemik Kontrole Etkisinin Değerlendirilmesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Eskişehir, 9.
- Sözmen, EY., Emerk, K. ve Sözmen, EY., 2002. İnsan Biyokimyası, Palme Yayıncılık, Ankara, pp: 665-674.

- Şentürk, N., 2010. Rhododendron luteum Bitkisinin Çiçeklerindeki Uçucu Yağ Bileşenlerinin Belirlenmesi ve Ekstrenin Antioksidan Aktivitesinin İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Tokat, 37s.
- Taşdemir, D., Donmez, A., Çalis, I. ve Ruedi, P., 2005. Evaluation of biological activity of Turkish plants. Rapid screening for the antimicrobial, antioxidant, and acetylcholinesterase inhibitory potential by TLC bioautographic methods, Pharmaceutical Biology, 42, 374-383.
- Taysi, S., Polat, F., Gul, M., Sarı, RA. ve Bakan, E., 2002. Lipid peroxidation, some extracellular antioxidants, and antioxidant enzymes in serum of patients with rheumatoid arthritis, Rheumatology International. 21 (5), 200–204.
- T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Türkiye Diyabet Programı, 2014; 2015-2020. 2. Basım. Ankara Sağlık Bakanlığı Yayın No. 816,14-25. Available from:<https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/sagliklibeslenme-hareketli-hayat-db/Yayinlar/programlar/Turkiye-DiyabetProgrami.pdf> [Accessed: Sep 15, 2019].
- The Expert Committee on The Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. 2003. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of Diabetes mellitus, Diabetes Care, 26 (Suppl 1), 5-20.
- Turan, İ., 2011. Türk Propolis Ekstraktlarının Fibroblast Hücre Serilerinde Genotoksisite Üzerine Etkisinin DNA Tamir Enzimleri Vasıtasıyla İncelenmesi, Doktora Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Trabzon.
- Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği 2019. Diyabetes Mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu, 12. Baskı, TEMD Yayınları, Ankara, 87- 94.
- URL-1. [www.yabanicicekler.com/flower/rhododendron-luteum-29](http://www.yabanicicekler.com/flower/rhododendron-luteum-29). 8 Ocak 2021.
- URL-2. [www.treknature.com/gallery/photo219129.htm](http://www.treknature.com/gallery/photo219129.htm). 8 Ocak 2021.
- Vincent, AM., Russell, JW., Low, P. ve Feldman, EL., 2004. Oxidative Stress in the Pathogenesis of Diabetic Neuropathy, Endocrine Reviews, 25, 612–628.
- Von-Mehring, J. ve Minkowski, O., 1890. "Diabetes mellitus nach pankreasexstirpation", Arch Exp Pathol Pharmacol, Cilt 26, 371-387.
- Wahyu, W., Hana, R., Ch, R.L., Udju, D.R. ve Wahyu, W., 2011. Free Radical Scavenging and  $\alpha$ -Glucosidase Inhibitor Activity of Ethanolic Extract of Mucuna pruriens L., Jurnal Farmasi Indonesia, 5(3), 117-124.
- Weyer, C. ve Maggs, DG., 2004. Amylin replacement with pramlintide in type 1 and type 2 Diabetes: a physiological approach to overcome barriers with insulin therapy. Curr Pharm Des. 2001; 7: 1353-1373. Wu, X., Beecher, G. R., Holden, J. M.,

- Haytowitz, D. B., Gebhardt, S. E., & Prior, R. L. Lipophilic and hydrophilic antioxidant capacities of common foods in the United States, Journal of Agriculture and Food Chemistry, 52, 4026– 4037. 69.
- Wolever, TMS., 1990. Relationship between dietary fiber content and composition in foods and the glycemic index, American Journal of Clinical Nutrition, 51, 72-75.
- World Health Organization, 2016. Global report on Diyabetes, Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/204871> [Accessed: Jan 9, 2021].
- Xiao, Z., Storms, R. ve Tsang, A., 2006. A quantitative starch-iodine method for measuring alpha-amylase and glucoamylase activities, Analytical Biochemistry, 351146-148.
- Yazıcı, Y.T., 2018. Farklı Tohum Ekim Yöntemlerinin Orman Gülü (Rhododendron ssp.) Tohumlarının Çıkış Sıklıkları ve Fide Gelişimi Üzerine Etkisi, Yüksek Lisans Tezi, Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kırşehir, 47s.
- Yılmaz, İ., 2010. Antioksidan İçeren Bazı Gıdalar ve Oksidatif Stres. İnönü Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, Malatya, 17 (2), 143-153.
- Yiğit, N., Yiğit, D., Özgen, U., Kandemir, A. ve Ayyıldız, A. 2003. Bazı Bitki Ekstraktlarının (Laurocerasus officinalis, Rhododendron luteum, Rhododendron ponticum, Sambucus ebulus, Muscari fennifolium, Muscari masmeganus, Ornithogalum sphaerocarpum, Ornithogalum umbellatum, Mentha longifolia, Prangos ferulacea, Galium verum, Salvia limbata, Artemisia austriaca) Antibakteriyel Aktiviteleri Üzerine Bir Araştırma, Türk Mikrobiyologları Cemiyeti Dergisi. 33, 269-272.
- Young, IS. ve Woodside, JV., 2001. Antioxidants in health and diseases, J Clin Pathol ,54, 176-186.

## **ÖZGEÇMİŞ**

İlk ve ortaöğrenimini, Abdulkadir Eriş İlköğretim Okulu'nda Malatya'da tamamladı. 2008-2011 yılları arasında Malatya Anadolu İmam-Hatip Lisesi'nde eğitim gördü. 2013 yılında, Gümüşhane Üniversitesi Genetik ve Biyomühendislik Bölümü'nde başladığı lisans eğitimini 2018 yılında tamamladı. 2018 yılında Gümüşhane Üniversitesi Biyoteknoloji Ana Bilim Dalı'nda Yüksek Lisans eğitimine başladı. 2020 yılı şubat ayı itibariyle MEB'e bağlı eğitim kurumlarında Biyoloji ve Fen Bilimleri öğretmenliği yapmaktadır.

