

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MOLEKÜLER BİYOLOJİ VE GENETİK ANABİLİM DALI

DENEYSEL DİYABET OLUŞTURULAN SIÇANLARDA
***Heracleum persicum* ve *Bryonia multiflora* BİTKİLERİNİN İYİLEŞTİRİCİ**
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

DOKTORA TEZİ

HAZIRLAYAN: Elif Ebru ALKAN
DANIŞMAN: Prof. Dr. İsmail ÇELİK

VAN-2016

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MOLEKÜLER BİYOLOJİ VE GENETİK ANABİLİM DALI

**DENEYSEL DİYABET OLUŞTURULAN SIÇANLARDA
Heracleum persicum ve *Bryonia multiflora* BİTKİLERİNİN İYİLEŞTİRİCİ
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

DOKTORA TEZİ

HAZIRLAYAN: Elif Ebru ALKAN

Bu çalışma Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı tarafından
2014-FBE-D151 No'lu proje olarak desteklenmiştir.

VAN-2016

KABUL VE ONAY SAYFASI

Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı'nda Prof.Dr. İsmail ÇELİK danışmanlığında, Elif Ebru ALKAN tarafından sunulan "Deneysel Diyabet Oluşturulan Sıçanlarda *Heracleum persicum* ve *Bryonia multiflora* Bitkilerinin İyileştirici Etkilerinin Araştırılması" isimli bu çalışma Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili hükümleri gereğince 26/10/2016 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği/ oy çokluğu ile başarılı bulunmuş ve Yüksek Lisans/ Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan : Prof.Dr. İsmail ÇELİK

İmza: 

Üye : Prof. Dr. İlhami GÜLÇİN

İmza: 

Üye : Yrd.Doç.Dr.Abdulahad DOĞAN

İmza: 

Üye : Yrd. Doç. Dr. Necati ÖZOK

İmza: 

Üye : Yrd. Doç. Dr. Hatice KIZILTAŞ

İmza: 

Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun ..12../11../2016 tarih ve ..2016/53-I.. sayılı kararı ile onaylanmıştır.

29../11../2016



TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.



(İmza)

Elif Ebru ALKAN

ÖZET

DENEYSEL DİYABET OLUŞTURULAN SIÇANLARDA *Heracleum persicum* ve *Bryonia multiflora* BİTKİLERİNİN İYİLEŞTİRİCİ ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

ALKAN, Elif Ebru

Doktora Tezi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. İsmail ÇELİK

Ekim 2016, Sayfa 179

Bu çalışmada deneysel diyabet oluşturulan sıçanlarda Ülüngür (*Bryonia multiflora*) ve Suh (*Heracleum persicum*) bitki ekstraktlarının diyabet komplikasyonları üzerine iyileştirici etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmada 63 adet *Wistar albino* ırkı dişi sıçanlardan her grupta 7 sıçan olacak şekilde toplam 9 grup oluşturuldu. Sıçanlara ağırlıklarına göre tek doz 45 mg/kg streptozotosin (STZ) intraperitoneal olarak uygulanarak diyabet modeli oluşturuldu. 21 gün boyunca kontrol grubu (NK) ve diyabet kontrol grubuna (DK) sadece yem ve su verilirken, diyabet akarboz grubuna (DAK) 20 mg/kg akarboz, DB1 grubuna 100 mg/kg, DB2 grubuna 200 mg/kg ve DB3 grubuna 400 mg/kg *Bryonia multiflora* ekstraktı, DH1 grubuna 100 mg/kg, DH2 grubuna 200 mg/kg, DH3 grubuna 400 mg/kg *Heracleum persicum* bitki ekstraktı gavaj yoluyla verildi.

Çalışma sonunda aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), laktat dehidrogenaz (LDH) serum enzim seviyeleri, C-peptit, insülin seviyesi, lipid profili [trigliserit (TRIGLIS), total kolesterol (TC), HDL-kolesterol (HDL-c), LDL-kolesterol (LDL-c), VLDL], kreatinin (CRE), üre, kan üre azot (BUN) ile total kanda glikozillenmiş hemoglobin (HbA1c) düzeyleri belirlendi. Öte yandan, beyin, böbrek, eritrosit ve karaciğer dokusu örneklerinde katalaz (CAT), süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GSH-Px), glutatyon S-transferaz (GST), glutatyon redüktaz (GR) aktiviteleri ve redükte glutatyon (GSH) ile malondialdehit (MDA) düzeyleri ve ince bağırsakta α -glukozidaz enzim seviyesi tespit edildi.

Elde edilen sonuçlara göre; DK grubu kan glukozu ve HbA1c NK grubuna göre önemli düzeyde ($p<0.05$) artarken, bitki ekstraktlarının verildiği grupların tümünde kan glukoz ve HbA1c düzeylerinde diyabet grubuna göre önemli ($p<0.05$) düşüşler gözlemlendi. DK grubunun insülin ve C-peptit seviyesi NK grubuna göre istatistiksel açıdan

önemli derecede düşük olurken ($p<0.05$), bitki ekstreleri verilen gruplarda, insülin ve c-peptit seviyesinde DK grubuna kıyasla önemli artış ($p<0.05$) görüldü. DK grubu serum ALT, AST, BUN, CRE seviyelerinde NK grubuna kıyasla anlamlı oranda yüksek değerler saptanırken ($p<0.05$), bitki ekstraktı verilen gruplarda anlamlı düşüşler kaydedildi ($p<0.05$). Bitki ekstraktı verilen gruplarda VLDL, kolesterol, trigliserit değerlerinde düşüş gözlenirken ($p<0.05$), HDL düzeylerinde ise artış gözlemlendi ($p<0.05$). Öte yandan, DK grubu kontrol grubuna kıyaslandığında MDA düzeylerinde artış, antioksidan savunma sistemi unsurları düzeylerinde dalgalanmalar saptanırken, bitki ekstraktları verilen gruplarda MDA düzeylerinde DK grubuna göre önemli düşüş ($p<0.05$) görüldü. ASS unsurları düzeylerindeki dalgalanmaların ise genel anlamda kontrole yakın değere çekildiği kaydedildi.

Sonuç olarak *Bryonia multiflora* ve *Heracleum persicum* ekstraktlarının diyabet ve diyabet komplikasyonlarına bağlı olarak gelişen olumsuzluklar üzerine iyileştirici etki gösterebileceği sonucuna varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Antioksidan, *Bryonia multiflora*, Diabetes mellitus, *Heracleum persicum*, Lipit profili, Sıçan, STZ.

ABSTRACT

THE INVESTIGATION OF THERAPEUTIC EFFECTS OF *Heracleum persicum* and *Bryonia multiflora* PLANTS ON EXPERIMENTALLY INDUCED DIABETIC RATS

ALKAN, Elif Ebru

Ph.D. Thesis, Molecular Biology and Genetic Department

Supervisor: Prof. Dr. İsmail ÇELİK

October 2016, Pages 179

The aim of this study was to determine the therapeutic effect of *Bryonia multiflora* (Ülüngür) and *Heracleum persicum* (Suh) on diabetic complications in experimentally induced diabetic rats.

9 groups of rats were formed each containing 7 individuals of 63 Wistar albino female rats. Diabetes model was created a single dose 45 mg / kg intraperitoneally applied streptozotosin (STZ) according to the weight of rats. During 21 days, control group (NK) and diabetes control (DK) were fed only with food and water, while diabetes acarbose group (DAK) was fed with 20 mg / kg of acarbose. The DB1, DB2, DB3 groups were fed with 100 mg / kg, 200 mg/kg and 400 mg / kg *Bryonia multiflora* plant extract, respectively. The DH1, DH2 and DH3 group were fed with 100 mg / kg, 200 mg / kg and 400 mg / kg *Heracleum persicum* plant extract respectively by a gavage at each day.

At the end of application, the levels of serum aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), lactate dehydrogenase (LDH), insulin, C-peptide, glucose, lipid profile [total triglyceride (TG), total cholesterol (TC), LDL- cholesterol (LDL-c) and HDL-cholesterol (HDL-c)], creatinine (CRE), blood urea nitrogen (BUN), urea (Ure) and the amount of glucosylated hemoglobin of total blood (HbA1c) were determined. Moreover, as an indicator of the efficacy of antioxidant capacity some antioxidant enzymes activities such as catalase (CAT), superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GSH-Px), glutathione S-transferase (GST), glutathione reductase (GR) and reduced glutathione (GSH) and lipid peroxidation (malondialdehyde) (MDA) levels were measured at brain, kidney, erythrocyte and liver tissues. Also, α -glucosidase activity in small intestine tissue samples were investigated.

According to the obtained results; while the levels of blood glucose and HbA1c of DK group were increased significantly ($p < 0.05$) compared to NK group, in all of the groups treated with plant extracts, blood glucose and HbA1c levels were observed declines significantly ($p < 0.05$) compared to diabetes group. While the levels of insulin and C-peptide of DK group were found significantly lower ($p < 0.05$) compared to NK group, a significant increase ($p < 0.05$) in insulin and c- peptide level were determined in the groups treated with plant extracts compared to DK group. While the serum ALT, AST, BUN, CRE levels were detected significantly higher values compared to NK groups, a significant reduction in the groups treated with the plant extract was recorded ($p < 0.05$). The VLDL, cholesterol, triglyceride levels decreased while an increase was observed in HDL levels ($p < 0.05$) in groups treated with the plant extract. On the other hand, It was found that MDA level had increased in DK group when compared with the control group and there were significant fluctuations with respect to control group. In the groups treated with plant extract, MDA levels showed significant decrease compared to the DK group ($p < 0.05$). In general, fluctuations in the ASS elements level was recorded as close to control values.

As a result, it was concluded that extracts of *Heracleum persicum* and *Bryonia multiflora* plants had therapeutic effects on diabetes and many complications caused by diabets.

Keywords: Antioxxidant, *Bryonia multiflora*, Diabetes mellitus, *Heracleum persicum*, Lipit profile, Rat, STZ.

ÖN SÖZ

Doktora çalışmalarım süresince her konuda desteğini gördüğüm danışman hocam Sayın Prof. Dr. İsmail ÇELİK'e, bitki teşhislerine yardımcı olan Sayın Doç. Dr. Fevzi ÖZGÖKÇE ve Yrd. Doç. Dr. Süleyman Mesut PINAR'a, tez çalışmalarım süresince yardımlarını esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Yasin TÜLÜCE'ye, Doç. Dr. Halil ÖZKOL'a, Yrd. Doç. Dr. Yıldırım BAŞBUĞAN'a, Yrd. Doç. Dr. Erdal ÖĞÜN'e, Yrd. Doç. Dr. Burak KAPTANER'e, Yrd. Doç. Dr. Abdulahad Doğan'a, Yrd. Doç. Dr. Bedi BATI'ya, Yrd. Doç. Dr. Metin ARMAĞAN'a, Yrd. Doç. Dr. Ayten EROĞLU'na, Araş. Gör. Saadet ALPDAĞTAŞ' a, Araş. Gör. Neşe ERAY'a, Abdullah TURAN'a, Fen Fakültesi Biyoloji Anabilim Dalı öğretim elemanlarına, Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'nün personeline, projemize destek sağlayan YYÜ Bilimsel Araştırma Başkanlığı'na (YYÜ-BAP-2014-FBE-D151), Yüzüncü Yıl Üniversitesi Deneysel Tıp Merkezi Deney Hayvanları Ünitesi çalışanlarına ve sadece çalışmam süresince değil hayatımın her aşamasında destekleriyle her zaman yanımda olan aileme teşekkürü borç bilirim.

2016

Elif Ebru ALKAN



İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	i
ABSTRACT.....	iv
ÖN SÖZ.....	vi
İÇİNDEKİLER	viii
ÇİZELGELER LİSTESİ.....	xii
ŞEKİLLER LİSTESİ	xiv
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xviii
1. GİRİŞ	1
1.1. Diabetes Mellitus'un Tanımı (DM).....	1
1.2. Diabetes Mellitus'un Epidemiyolojisi.....	2
1.3. Diabetes Mellitus'un Tanı Kriterleri	4
1.3.1. Diabetes mellitus'un tanısında kullanılan yeni biyokimyasal belirteçler	5
1.4. Diabetes Mellitus'un Etiyolojik Sınıflandırılması.....	5
1.4.1. Tip 1 diabetes mellitus	6
1.4.2. Tip 2 diabetes mellitus	7
1.4.3. Gestasyonel diyabet	8
1.5. Diabetes mellitus'un Komplikasyonları.....	9
1.6. Diabetes Mellitus'un Tedavi Yöntemleri	12
1.7. Pankreas'ın Yapısı.....	12
1.8. İnsülin.....	13
1.8.1. İnsülin'in glukoz metabolizması üzerine etkisi.....	15
1.8.2. İnsülin salınımını etkileyen faktörler	15
1.8.3. C-peptit.....	16
1.9. Glikozillenmiş Hemoglobin (HbA1c).....	16
1.10. Alfa-glukozidaz	17
1.11. Oksidatif Stres	18
1.12. Serbest Radikaller	18
1.13. Reaktif Oksijen Türleri.....	19
1.13.1. Süperoksit radikali	20
1.13.2. Hidrojen peroksit (H ₂ O ₂).....	21

	Sayfa
1.13.3. Hidroksil radikali	21
1.13.4. Singlet oksijen.....	22
1.13.5. Perhidroksil radikali (HO ₂ •).....	22
1.13.6. Nitrik oksit (NO•).....	22
1.14. Serbest Radikallerin Kaynakları.....	23
1.14.1. Eksojen kaynaklar	24
1.14.2. Endojen kaynaklar.....	24
1.15. Serbest Radikallerin Etkileri	24
1.15. 1. Proteinler üzerine etkileri.....	25
1.15.2. Karbohidratlar üzerine etkileri	25
1.15.3. Nükleik asitler ve DNA üzerine etkileri.....	25
1.15.4. Lipidler üzerine etkileri.....	26
1.16.Oksidatif Stresin Diyabet Üzerine Etkileri.....	27
1.17.Antioksidan Savunma Sistemleri	29
1.17.1. Endojen antioksidanlar	30
1.17.1.1. Primer antioksidanlar	30
1.17.1.1.1. Katalaz (CAT)	30
1.17.1.1.2. Süperoksid dismutaz (SOD).....	30
1.17.1.1.3. Glutasyon peroksidaz (GPx).....	31
1.17.1.1.4. Glutasyon redüktaz (GR)	31
1.17.1.1.5. Glutasyon S-transferaz (GST)	31
1.17.1.1.6. Miyeloperoksidaz (MPx).....	32
1.17.1.2. Sekonder antioksidanlar	32
1.17.1.2.1. Glutasyon (GSH)	32
1.17.2. Eksojen antioksidanlar	33
1.17.2.1. Lipit fazda bulunanlar.....	33
1.17.2.1.1. E vitamini (Tokoferol)	33
1.17.2.1.2. A vitamini	33
1.17.2.1.3. Flavonoidler	33
1.17.2.1.4. Melatonin (MEL)	34
1.17.2.1.6. Ubikinonlar	35

	Sayfa
1.17.2.2. Sıvı Fazda Bulunanlar	35
1.17.2.2.1. C Vitamini (Askorbik Asit).....	35
1.17.2.2.2. Ürik Asit.....	35
1.17.2.2.3. Albumin	35
1.17.2.2.5. Ferritin.....	36
1.18. Deneysel Diyabet Oluşturma	36
1.18.1. Deneysel diyabet yöntemleri.....	37
1.18.2. Streptozotosin (STZ).....	38
1.19. Bazı Karaciğer Enzimleri ve Etki Mekanizmaları	40
1.19.1. Aspartat aminotransferaz (AST)	40
1.19.2. Alanin aminotransferaz (ALT).....	41
1.19.3. Laktat dehidrogenaz (LDH)	41
1.20. Kreatinin.....	41
1.21. Üre.....	42
1.22. Lipitler.....	42
1.22.1. Trigliserit.....	42
1.22.2. Kolesterol	43
1.23. Lipoproteinler.....	43
1.23.1. Şilomikronlar	43
1.23.2. Çok düşük dansiteli lipoproteinler (VLDL)	44
1.23.3. Düşük dansiteli lipoproteinler (LDL).....	44
1.23.4. Orta dansiteli lipoproteinler (IDL)	44
1.24.5. Yüksek dansiteli lipoproteinler (HDL)	45
1.24.6. Lipoprotein (a) (LP(a)).....	45
1.25. <i>Heracleum persicum</i> ; Sistematığı ve Genel Özellikleri	45
1.26. <i>Bryonia multiflora</i> ; Sistematığı ve Genel Özellikleri.....	48
2. KAYNAK BİLDİRİŞLERİ.....	51
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	55
3.1. Deney Bitkileri.....	55
3.2. Bitki Ekstraktlarının Hazırlanması	55

	Sayfa
3.3. Deney Hayvanları.....	57
3.4. Toksisite Testi	58
3.5. Deneysel Diyabet Oluşturulması.....	58
3.6. Deney Gruplarının Oluşturulması	59
3.7. Kan Örneklerinin Alınması ve Eritrosit Paketlerinin Hazırlanması	60
3.8. Doku Örneklerinin Alınması ve Hazırlanması	60
3.9. Analizlerde Kullanılan Cihazlar ve Laboratuvar Malzemeleri.....	61
3.10. Analizlerde Kullanılan Kimyasal Maddeler	62
3.11. Deney Protokolü.....	63
3.11.1. Serum parametrelerin okunması.....	63
3.11.2. Redükte glutatyon (GSH) tayini.....	63
3.11.3. Lipid peroksidasyon (MDA) tayini	64
3.11.4. Süperoksit dismutaz (SOD) enzim tayini	65
3.11.5. Glutatyon peroksidaz (GSH-Px) enzim tayini	67
3.11.6. Katalaz (CAT) enzim tayini	68
3.11.7. Glutatyon S-transferaz (GST) enzim tayini.....	70
3.11.8. Glutatyon redüktaz (GR) enzim tayini	70
3.11.9. İnce bağırsakta α -glukozidaz spesifik enzim aktivite tayini	71
3.12. İstatistiksel Analiz	73
4. BULGULAR.....	74
4.1. Sıçanların Vücut Ağırlıklarının Zamana Bağlı olarak Değişimi	76
4.2. Farklı Saatlerde Ölçülen Açlık Kan Glukoz Düzeylerinin Zamana Bağlı Değişimi	78
4.3. Bitki Ekstraktı Verildikten Sonra Grupların Açlık Kan Glukoz Değerlerinin Zamana Bağlı Değişimi.....	79
4.4. Biyokimyasal Parametreler	81
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	117
ÖZ GEÇMİŞ	179

ÇİZELGELER LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 1.1. Diabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri	4
Çizelge 3.1. Küvete SOD ayraçların pipetlenmesi	68
Çizelge 3.2. GSH-Px ayraçların küvete pipetlenmesi	69
Çizelge 3.3. CAT fosfat tamponun hazırlanışı (pH:7,5)	70
Çizelge 3.4. CAT fosfat tampon solüsyonların karıştırılarak hazırlanması	70
Çizelge 3.5. CAT tampon ve örneklerin küvete pipetlenmesi	71
Çizelge 3.6. Karışımların küvete alınması ile GST ölçümün yapılması	72
Çizelge 3.7. Tabloda karışımlarla GR ölçümün yapılması	72
Çizelge 3.8. Kit solüsyonları ile örneklerin 96 kuyucuklu plaklara bırakılması	73
Çizelge 4.a. <i>Bryonia multiflora</i> ekstraktının farklı periyotlarda ölçülen vücut ağırlığı ve kan glukozu değerleri üzerine etkisi	77
Çizelge 4.b. <i>Heracleum persicum</i> ekstraktının farklı periyotlarda ölçülen vücut ağırlığı ve kan glukozu değerleri üzerine etkisi	77
Çizelge 4.4.1.a. <i>Bryonia multiflora</i> ekstraktının karaciğer ve böbrek biyobelirteçleri üzerine etkisi	82
Çizelge 4.4.1.b. <i>Heracleum persicum</i> ekstraktının karaciğer ve böbrek biyobelirteçleri üzerine etkisi	85
Çizelge 4.4.2.a. <i>Bryonia multiflora</i> ekstraktının lipid profili üzerine etkisi	88
Çizelge 4.4.2.b. <i>Heracleum persicum</i> ekstraktının lipid profili üzerine etkisi	90
Çizelge 4.4.3.a. <i>Bryonia multiflora</i> ekstraktının insülin, HbA1c (%), C-Peptit ve ince bağırsak dokusundaki α -glukozidaz enzim aktivitesi üzerine etkisi	92
Çizelge 4.4.3.b. <i>Heracleum persicum</i> ekstraktının insülin, HbA1c (%), C-Peptit ve ince bağırsak dokusundaki α -glukozidaz enzim aktivitesi üzerine etkisi	94

Çizelge**Sayfa**

Çizelge 4.4.4.a. <i>Bryonia multiflora</i> ekstraktının lipit peroksidasyon ve antioksidan savunma sistemleri üzerine etkisi	96
Çizelge 4.4.4.b. <i>Heracleum persicum</i> ekstraktının lipit peroksidasyon ve antioksidan savunma sistemleri üzerine etkisi	97



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 1. 1. Pankreastan salgılanan hormonal yapıya sahip polipeptitler	13
Şekil 1. 2. Preproinsülinin insuline dönüşümü	14
Şekil 1. 3. HbA1c Oluşumu	17
Şekil 1. 4. <i>Heracleum persicum</i>	46
Şekil 1. 5. <i>Bryonia multiflora</i>	49
Şekil 1.6a. Ekstraksiyon İşlemi 1	57
Şekil 1.6b. Ekstraksiyon İşlemi 2	57
Şekil 1.6c. Ekstraksiyon İşlemi 3	57
Şekil 1.6d. Ekstraksiyon İşlemi 4	57
Şekil 1.7a. Ekstraksiyon İşlemi 1	58
Şekil 1.7b. Ekstraksiyon İşlemi 2	58
Şekil 1.7c. Ekstraksiyon İşlemi 3	58
Şekil 1.7d. Ekstraksiyon İşlemi 4.	58
Şekil 4.1.a. <i>Bryonia multiflora</i> ve <i>Heracleum persicum</i> ekstraktı verilen grupların ve diğer grupların vücut ağırlıklarının zamana bağlı değişimi	78
Şekil 4.2.a. Farklı saatlerde ölçülen kan glukoz düzeylerinin zamana bağlı değişimi	
Şekil 4.3.a: Grup içi kan glukoz değerlerinin zamana bağlı değişimi.....	80
Şekil 4.3.b: Grup içi kan glukoz değerlerinin zamana bağlı değişim grafiği.....	81
Şekil 4.4.1.a. Kontrol grupları ve <i>Bryonia multiflora</i> ekstraktı verilen deney gruplarının serum ALT (U/L), AST (U/L), ÜRE (mg/dL), CRE (mg/dL), BUN (mg/dL), LDH (U/L) düzeyleri	82

Şekil 4.4.1.b. Kontrol grupları ve <i>Heracleum persicum</i> ekstraktı verilen deney gruplarının serum ALT (U/L), AST (U/L), ÜRE (mg/dL), CRE (mg/dL), BUN (mg/dL), LDH (U/L) düzeyleri.....	86
Şekil 4.4.2.a. <i>Bryonia multiflora</i> ekstraktının lipit profili üzerine etkisi	88
Şekil 4.4.2.b. <i>Heracleum persicum</i> ekstraktının lipit profili üzerine etkisi	90
Şekil 4.4.3.a. <i>Bryonia multiflora</i> ekstraktının insülin, HbA1c (%), C-Peptit ve ince bağırsak dokusundaki α -glukozidaz enzim aktivitesi üzerine etkisi	91
Şekil 4.4.3.b. <i>Heracleum persicum</i> ekstraktının insülin, HbA1c (%), C-Peptit ve ince bağırsak dokusundaki α -glukozidaz enzim aktivitesi üzerine etkisi	94
Şekil 4.4.4.1.a. Kontrol grupları ve <i>Bryonia multiflora</i> ekstraktı verilen deney gruplarının beyin, böbrek, eritrosit ve karaciğer dokusunda katalaz enzim aktivite düzeyleri.....	98
Şekil 4.4.4.1.b. Kontrol grupları ve <i>Heracleum persicum</i> ekstraktı verilen deney gruplarının beyin, böbrek, eritrosit ve karaciğer dokusunda katalaz enzim aktivite düzeyleri.....	99
Şekil 4.4.4.2.a. Kontrol grupları ve <i>Bryonia multiflora</i> ekstraktı verilen deney gruplarının beyin, böbrek, eritrosit ve karaciğer dokusunda Glutasyon Redüktaz (GR) enzim aktivite düzeyleri.....	101
Şekil 4.4.4.2.b. Kontrol grupları ve <i>Heracleum persicum</i> ekstraktı verilen deney gruplarının beyin, böbrek, eritrosit ve karaciğer dokusunda Glutasyon Redüktaz (GR) enzim aktivite düzeyleri.....	102
Şekil 4.4.4.3.a. Kontrol grupları ve <i>Bryonia multiflora</i> ekstraktı verilen deney gruplarının beyin, böbrek, eritrosit ve karaciğer dokusunda Glutasyon (GSH) enzim aktivite düzeyleri	104
Şekil 4.4.4.3.b. Kontrol grupları ve <i>Heracleum persicum</i> ekstraktı verilen deney gruplarının beyin, böbrek, eritrosit ve karaciğer dokusunda Glutasyon (GSH) enzim aktivite düzeyleri	105
Şekil 4.4.4.4.a. Kontrol grupları ve <i>Bryonia multiflora</i> ekstraktı verilen deney gruplarının beyin, böbrek, eritrosit ve karaciğer dokusunda Glutasyon peroksidaz (GSH-Px) enzim aktivite düzeyleri.....	107

Şekil 4.4.4.4.b. Kontrol grupları ve <i>Heracleum persicum</i> ekstraktı verilen deney gruplarının beyin, böbrek, eritrosit ve karaciğer dokusunda Glutasyon peroksidaz (GSH-Px) enzim aktivite düzeyleri.....	108
Şekil 4.4.4.5.a. Kontrol grupları ve <i>Bryonia multiflora</i> ekstraktı verilen deney gruplarının beyin, böbrek, eritrosit ve karaciğer dokusunda Glutasyon S-Transferaz (GST) enzim aktivite düzeyleri	110
Şekil 4.4.4.5.b. Kontrol grupları ve <i>Heracleum persicum</i> ekstraktı verilen deney gruplarının beyin, böbrek, eritrosit ve karaciğer dokusunda Glutasyon S-Transferaz (GST) enzim aktivite düzeyleri	111
Şekil 4.4.4.6.a. Kontrol grupları ve <i>Bryonia multiflora</i> ekstraktı verilen deney gruplarının beyin, böbrek, eritrosit ve karaciğer dokusunda Malondialdehit (MDA) enzim aktivite düzeyleri.....	112
Şekil 4.4.4.6.b. Kontrol grupları ve <i>Heracleum persicum</i> ekstraktı verilen deney gruplarının beyin, böbrek, eritrosit ve karaciğer dokusunda Malondialdehit (MDA) enzim aktivite düzeyleri.....	114
Şekil 4.4.4.7.a. Kontrol grupları ve <i>Bryonia multiflora</i> ekstraktı verilen deney gruplarının beyin, böbrek, eritrosit ve karaciğer dokusunda Süperoksid Dismutaz (SOD) enzim aktivite düzeyleri	114
Şekil 4.4.4.7.b. Kontrol grupları ve <i>Heracleum persicum</i> ekstraktı verilen deney gruplarının beyin, böbrek, eritrosit ve karaciğer dokusunda Süperoksid Dismutaz (SOD) enzim aktivite düzeyleri	117



SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış bazı simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler	Açıklama
μ	Mikro
α	Alfa
β	Beta
$^{\circ}\text{C}$	Santigrat derece
dk	Dakika
g	Gram
L	Litre
mg	Miligram
mL	Mililitre
μL	Mikrolitre
M	Molar
mM	Milimolar
mmol	Milimol
nmol	nanomol
nM	nanomolar
μmol	Mikromol
rpm	Dakikada devir sayısı
S	Saniye
U	Ünite
pg	pikogram

Kısaltmalar	Açıklama
ΔA	Absorbans değişimi
ADA	Amerikan diyabet birliği
ADP	Adenozindifosfat
ALT	Alanin aminotransferaz
APG	Açlık plazma glukozu

Kısaltmalar	Açıklama
AST	Aspartat aminotransferaz
ATP	Adenozin trifosfat
BGT	Bozulmuş glukoz toleransı
BHT	Bütillenmiş hidroksitoluen
BUN	Kan üre azotu
CAT	Katalaz
DAG	Diaçil gliserol
DB1	<i>Bryonia multiflora</i> ekstraktı (100 mg/kg)
DB2	<i>Bryonia multiflora</i> ekstraktı (200 mg/kg)
DB3	<i>Bryonia multiflora</i> ekstraktı (400 mg/kg)
DH1	<i>Heracleum persicum</i> ekstraktı (100 mg/kg)
DH2	<i>Heracleum persicum</i> ekstraktı (200 mg/kg)
DH3	<i>Heracleum persicum</i> ekstraktı(400 mg/kg)
DM	<i>Diabetes mellitus</i>
DNA	Deoksiribonükleik asit
DTNB	5,5'-Ditiyobis-2nitrobenzoik asit
EDTA	Etilendiamin tetraasetikasit
GLUT	Glukoz taşıyıcı kanal
GR	Glutasyon redüktaz
GSH	Redükte glutasyon
GSH-Px	Glutasyon peroksidaz
GSSG	Okside glutasyon
GST	Glutasyon S-transferaz
H₂O₂	Hidrojen peroksit
Hb	Hemoglobin
HbA1c	Glikozillenmiş hemoglobin
HDL	Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HOO[·]	Hidroperoksil radikali
IDF	Uluslararası Diyabet Federasyonu
IDL	Orta yoğunluklu lipoprotein
İP	İntraperitoneal

Kısaltmalar**Açıklama**

LDH	Laktat dehidrogenaz
LDL	Düşük yoğunluklu lipoprotein
LOOH	Lipid hidroperoksit
LPO	Lipid peroksidasyonu
MDA	Malondialdehit
NAD	Nikotinamid adenin dinükleotid
NADP	Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
NADPH	İndirgenmiş nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
NO•	Nitrik oksit radikali
NOS	Nitrik oksit sentaz
O₂•⁻	Süperoksit radikali
OGTT	Oral glukoz tolerans testi
OH•	Hidroksil radikali
PKC	Protein kinaz c aktivasyonu
R	Radikal
RNA	Ribonükleik asit
RO•	Alkoksil radikali
ROO•	Peroksil radikali
ROOH	Lipid hidroperoksit
ROT	Reaktif oksijen türleri
SD	Standart sapma
SOD	Süperoksit dismutaz
STZ	Streptozotosin
TBA	Tribarbütik asit
TC	Total kolesterol
TCA	Trikloraasetik asit
TG	Trigliserit
UV	Ultraviyole ışın
VLDL	Çok düşük yoğunluklu lipoprotein
WHO	Dünya sağlık örgütü



1. GİRİŞ

Yaşam kalitesini düşüren, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlara, hatta ileri safhalarda ölüme yol açan tüm dünyada prevalansı hızla artan bir hastalık olan diabetes mellitus, son zamanlarda global bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Diyabet vakalarının endişe verici boyutlarda hızla artarak önüne geçilemez bir duruma gelmesi ve hastaları tatmin edici tedavi yöntemlerinin olmaması bilim insanlarını yeni tedavi yöntemlerini bulma arayışına itmiştir. Yüzyıllardır insanlar bitkilerin iyileştirici etkilerinden faydalandılar. Günümüzde de bu anlayış süregelmekte, bitkilerin tedavi edici etkisinden, hem ilaç yapımında, hem de geleneksel tıpta çeşitli hastalıklarda yararlanılmaktadır. Yeni jenerasyon ilaçlara kaynak olabilecek fitokimyasal bileşenlerin etkilerinin keşfi, geleneksel olarak kullanılan bitkiler hakkında etnofarmakolojik araştırmaların yapılması ve farmakognozok açıdan bu bitkilerin değerlendirilmesi, diyabet gibi birçok komplikasyona yol açan hastalıkların tedavi edilmesinde, sonuçların daha başarılı olması açısından son derece önemlidir.

Literatürde bitki ekstraktlarının çeşitli hastalıklar üzerine etkisinin incelendiği birçok çalışma mevcuttur. Biz de diyabet tedavisine yeni bir yön vereceğini düşündüğümüz bu çalışmamızda sıçanlarda deneysel diyabet oluşturarak, *Heracleum persicum* (Suh) ve *Bryonia multiflora* (Ülüngür) ekstraktlarının diyabet ve diyabete bağlı komplikasyonlar üzerine iyileştirici etkilerinin araştırılmasını amaçladık.

1.1. Diabetes Mellitus'un Tanımı (DM)

Diabetes mellitus, insülin salınımında ve insülinin etki mekanizmasında oluşan defektlerin sebep olduğu, insülin eksikliği veya insülin direnciyle, karbohidrat, lipid ve protein metabolizmasında bozukluklara neden olan, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların eşlik ettiği, yaşam kalitesini düşüren hatta ileri safhalarda ölüme yol açan tüm dünyada prevalansı hızla artan hiperglisemi ile karakterize, metabolik bir hastalıktır. Diyabete yol açan sebepler henüz tam olarak bilinmemekle birlikte, hareketsiz yaşam, beslenme bozuklukları, çeşitli virüsler, genetik faktörler ve obezite gibi nedenlerin hastalığı tetiklediği tahmin edilmektedir. Ayrıca çeşitli deneysel çalışmalar hastalığın, adacık hücre harabiyetinin CD4 ve CD8 T hücreleri, B

lenfositleri, makrofajlar ve dentritik hücreler gibi immün sistem hücrelerinin pankreasa infiltrasyonu sonucu geliştiğini göstermektedir (Fidan, 2005).

1.2. Diabetes Mellitus'un Epidemiyolojisi

Diabetes mellitus (DM) tüm dünyada endişe verici boyutlara ulaşarak hızla artmaktadır. Tahminler 2030 yılında diyabetli hasta sayısının yetişkin nüfusta dünya genelinde %69 oranında artacağı yönündedir (Shaw ve ark., 2010). 14 Eylül 2011'de Uluslararası Diyabet Federasyonu, dünya genelinde 336 milyon kişinin Tip 2 diyabet hastası olduğunu ve her yıl 4,6 milyon kişinin bu hastalığa bağlı sebeplerden ötürü öldüğünü duyurdu (Ashcroft ve Rorsman, 2012). 2030 yılında Türkiye'de diyabetli hasta sayısının 6,5 milyon kişiye ulaşacağı tahmin edilmektedir (Türker ve Süzmeçelik, 2010). DM prevalansının hızla artması, genetik faktörlerin yanı sıra, obezite, yaşam süresinin uzaması ve fiziksel inaktivitenin önemli bir sonucudur (Kahn, 2005). Amerika'da 20-74 yaş grubunda diyabet prevalansı % 6,6 olarak tespit edilmiştir (Jabbour ve Goldstein, 2008).

Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) verileri, dünya üzerinde 371 milyonun üzerinde diyabetli hasta bulunduğunu ve 2005-2030 yıllarında ulaşılması tahmin edilen rakama şimdiden ulaşıldığını göstermektedir (IDF, 2012). Prevalansının hızla artması ve sebep olduğu komplikasyonlardan ötürü Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından önemli bir sağlık sorunu olarak tanımlanan diyabetin, küresel ölüm nedenleri arasında dördüncü sırada yer aldığı ve yılda 3,8 milyon bireyin ölüm sebebinin, DM'ye bağlı komplikasyonlara bağlanabileceği ifade edilmiştir. Ayrıca yılda 7 milyon bireyin DM hastası olacağı bildirilmiştir. 2005 yılında dünyada 1,1 milyon kişinin DM nedeniyle öldüğü tahmin edilmektedir. Her 10 saniyede iki kişinin diyabet tanısı aldığı ve her 10 saniyede bir kişinin diyabete bağlı sebeplerle öldüğü bildirilmektedir (Boyle ve ark., 2001). Diabetes mellitus hastası bireylerde, diyabet hastası olmayan bireylere oranla erken ölüm riski daha fazla ve beklenen yaşam süreleri ise 10-15 yıl daha kısa olmaktadır (Akalin ve ark., 2000).

Diyabet dünyada hızla artmakta olan ve toplumlar bazında prevalans farklılığı olduğu görülen bir hastalıktır. Bunun genetik ve çevresel faktörler veya beslenme farklılıkları gibi birçok sebepten kaynaklanabileceği öngörülmektedir. Coğrafi bölgeler arasında insidansın bu denli değişim göstermesinin nedeni olarak, koruyucu HLA-DQ

(Human leukocyte antigen) allellerinin toplumun bireylerinin prevalansında farklılıklara sebep olabileceği düşünülmüştür. Bu sebeplerden ötürü Tip I diyabetin insidansında da hem toplumlar arasında hem de aynı topluluk içinde genetik ve çevresel faktörlerin etkisiyle, bölgesel farklılıklar görülmektedir (Abacı ve ark., 2007). Avrupa ülkelerinde ve Kuzey Amerika'da yapılan çalışmalarda, diyabetin bazı etnik gruplar dışında nerdeyse her toplumda görüldüğü, toplumlar arasında çok belirgin farkta insidansa sahip olduğu bildirilmiştir (Satman, 2006). Bazı etnik gruplarda, prevalans siyah ırkta % 11,1 beyaz ırkta % 7,7 olup, Amerika'da yaşayan Pima Indian'larda % 55-60, Kübalılarda % 12,5, Meksika Amerikalılarında % 14' dür. Asya ve Avrupa ülkelerinde ise prevalans Amerika'dan düşük, Suudi Arabistan'da ise Amerika'daki siyah ırka yakındır (Pınar, 2001).

Diyabetli hasta sayısının 2007 yılında en çok görüldüğü beş ülke ise; diyabetin başkenti olarak adlandırılan Hindistan (40,9 milyon), Çin (39,8 milyon), ABD (19,2 milyon), Rusya (9,6 milyon), Almanya (7,4 milyon)'dur. 2007 yılında ise, yetişkin nüfusta en yüksek diabetes mellitus sıklığı görülen beş ülkenin; Nauru (% 30,7), Bahreyn (% 15,2), Birleşik Arap Emirlikleri (% 19,5), Suudi Arabistan (% 16,7), Kuveyt (% 14,4) olduğu bildirilmiştir (ADA, 2010; Anonim, 2016a).

Diyabetli hastaların % 90'ı Tip 2 diyabetlidir (Özata ve Yöner, 2006). Tip 1 diyabet epidemiyolojisi ile ilgili yapılan çalışmalar gün geçtikçe hız kazanmasına rağmen, dünya nüfusunun sadece % 5'i hakkında veriler mevcuttur. Dünya genelinde Tip II diyabet sıklığı % 4 dolaylarında iken bu oran yetişkin nüfusta ortalama % 6 civarındadır (IDF, 2009). Tip II diyabet genellikle 40 yaş üstündeki bireylerde görülmekte ve yaşlanma ile paralel artış göstermektedir (Olgun ve ark., 2010).

Ülkemizde yapılan en geniş kapsamlı çalışma olup, 1999 yılında tamamlanan ve Dünya Sağlık Organizasyonu (WHO) destekli, Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Proje'sinde (TURDEP-I), DM prevalansı % 7,2 ve glukoz tolerans bozukluğu (IGT) prevalansı % 6,7 olarak saptanmış, kadınlarda diyabet ve IGT daha yüksek bulunmuştur (Satman ve ark., 2002). TURDEP-II'de bu sıklık, % 90 artarak 2010'da % 13,7'e ulaşmıştır (Satman, 2013). Tüm diyabet hastalarının % 90'dan fazlasının Tip 2 diyabet olduğu ülkemizde Tip 1 diyabetin prevalansı ise % 2,5-6 civarında saptanmıştır (Günöz, 2011). Türkiye'de yapılan epidemiyoloji çalışmasında Diabetes mellitus insidansı % 7,2 olarak tespit edilmiştir. Bu sayı 2008 yılı adrese dayalı nüfus kayıt sistemi sonuçlarına

(Türkiye İstatistik Kurumu) uyarlandığında Türkiye’de yaklaşık 5.360.000 DM’si olan bireyin olduğu tahmin edilmektedir (Satman ve ark., 2002).

Ülkemizde 7000 kadın ve 5066 erkek üzerinde yapılan bir çalışmada diyabet prevalansının % 8,4 olduğu tespit edilmiştir. Kısa zaman aralıklarıyla yapılan bu çalışma sonuçlarına göre ülkemizde DM prevalansının dünyada öngörülenden çok daha hızlı arttığını göstermiştir (Yumuk ve ark., 2005).

1.3. Diabetes Mellitus’un Tanı Kriterleri

Amerikan Diyabet Birliği’nin (ADA) 2013 kılavuzuna göre, açlık plazma glukoz (APG) düzeyinin 126 mg/dl’nin üzerinde olması veya herhangi bir zamanda ölçülen kan glukoz düzeyinin 200 mg/dl’ nin üzerinde olması ya da OGTT ile şeker yüklemesi sonrası 2. saat plazma glukoz (2st PG) düzeyinin 200 mg/dl’nin üzerinde olması; ayrıca polidipsi, poliüri, polifaji, zayıflama gibi semptomların da görülmesi koşuluyla Diabetes mellitus tanısı konulabilmektedir (ADA, 2013a). Kriterlerden herhangi birinin varlığında, kişide DM ile ilgili semptomlar yoksa, kesin tanı koyabilmek için, 3 kriterden herhangi birinin varlığı durumunda başka bir gün sonucun desteklenmesi gerekmektedir (ADA, 2007). Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozuklukları için revizyonları kapsayan yeni tanı kriterleri Çizelge1.1.’de görülmektedir (Anonim, 2013).

Çizelge 1.1. Diabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri

Diyabetes mellitus tanı kriterleri					
	Aşikar DM	İzole IFG	İzole IGT	IFG+IGT	DM Riski
APG (≥8 st açlıkta)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	—
OGTT 2. st PG (75 g glikoz)	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	—
Rastgele PG	≥200mg/dl+Diyabet semptomları	—	—	—	—
HbA1C	≥%6.5 (≥48mmol/				% 5.7-6.4 (39-46

DM: Diabetes mellitus, APG: Açlık plazma glikozu, 2. st PG: 2. saat plazma glikozu, OGTT: Oral glikoz tolerans testi, HbA1c: Glikozillenmiş hemoglobin A1c, IFG: Bozulmuş açlık glikozu, IGT: Bozulmuş glikoz toleransı

1.3.1. Diabetes mellitus'un tanısında kullanılan yeni biyokimyasal belirteçler

Diabetes mellitus'un tanı ve tedavisinde uygulanan yeni biyokimyasal parametreler ve belirteçler;

Keton cisimlerinin varlığı: Fruktozamin, HbA1c, mikroalbümin, ileri glikasyon ürünleri, lipid peroksidasyonunda artış, hücresel aktivitelerin indüksiyonu, proteinlerde yapısal ve fonksiyonel değişimler, antikorlar [Adacık Sitoplazmik Antikoru (ICA), İnsülin Otoantikorları (IAA): Glutamik Asit Dekarboksilaz Antikorları (GADA), Çinko Transporter Antikorları (ZnT8A)], adipositokinler ve inflamatuvar mediyatörler [Rezistin, Adiponektin, Leptin, TNF-alfa, IL-6; İnterlökin-6 (IL-6)]'dır. (Şahin ve Öncel, 2014).

HbA1c: Hemoglobin, kandaki eritrositlerin yapısında bulunan ve oksijen ile reversibl bağlanabilen bir proteindir Hastaların glisemik kontrol derecelerini belirleyen bir parametredir ve 3 aylık glisemik kontrollü yansıtır (Sacks ve ark., 2011). Ülkemizde HbA1c ölçüm testleri henüz standardize edilemediği için tek başına tanı testi için kullanımı önerilmez. HbA1c testi anemide, hemoglobinopati durumunda ve gebelik varlığında tanı testi olarak kullanılamaz (Anonim, 2015).

Leptin: Leptin, sitokinlere benzeyen ve 167 aminoasit içeren protein yapısında bir hormondur. İlk kez 1994 yılında Zhang ve arkadaşları tarafından keşfedildi. Açlık serum insülin düzeyi ile serum leptini arasında korelasyon mevcuttur ve hiperleptinemi ile insülin direnci arasında pozitif ilişki gösterilmiştir (Altaş ve ark., 2011).

İnterlökin-6 (IL-6): IL-6'nın insülinin hepatik glikojen metabolizması üzerine etkilerine ters etkilere sahip olduğu ifade edilmiştir (Altaş ve ark., 2011).

TNF-alfa: TNF-alfa, yağ hücresinden de salgılanan bir sitokindir. Yağ hücre sayısını ve volümünü düzenleyerek lipolizi uyarır, leptin üretimini arttırır. Tümör hücresinde TNF-alfa apoptotik etkili olup insülin reseptör sayısını azaltarak insülin direncine sebep olur, insülin reseptörünün tirozin kinaz aktivitesini bozar ve böylece hücrelerin glukoz alımını azaltır (Altaş ve ark., 2011).

1.4. Diabetes Mellitus'un Etyolojik Sınıflandırılması

Özetlenmiş diyabet sınıflamasına göre diyabette dört klinik tip yer bulunmaktadır. Bunlardan üçü (Tip 1, Tip 2 ve Gestasyonel Diyabet) primer, diğerleri

(Spesifik diyabet formları) ise sekonder diyabet formları olarak adlandırılmaktadır (Anonim, 2013).

1.4.1. Tip 1 diabetes mellitus

İnsüline bağımlı diyabet veya juvenil diyabet olarak da bilinen Tip 1 diyabet, pankreasta bulunan beta hücrelerinin harabiyeti sonucu insülin yetersizliğinden kaynaklanan ve ölüme sebep olabilen bir hastalıktır. Herhangi bir yaş grubunda görülebildiği gibi, sıklıkla 7–15 yaşları arasında görülmektedir (Alemzadeh ve Wyatt, 2004). Tip I diyabetliler, tüm diyabet hastalarının yaklaşık % 5-10'unu oluşturmaktadır. Tip 1 diyabet genellikle β hücre yıkımına sebep olan otoimmün sürece etki eden, anti glutamik asit dekarboksilaz, anti adacık hücre ya da anti insülin antikorlarının varlığı ile karakterizedir (Gavin ve ark., 1997).

Otoimmünden kaynaklı Tip 1 diabetis mellitus; genetik yatkınlığı olan bireylerin pankreas β hücrelerinin yıkımı sonucunda oluşan bir hastalıktır. Hastalığın etyolojisinde, otoimmünite, genetik ve çevresel faktörler rol oynamaktadır. Tip 1 diyabetin bu formu, progresif seyirli olup, tekrarlayan ketozis atakları ve hiperglisemi ile karakterizedir. Bu tip bireyler Tip1 B veya idiopatik diyabet olarak adlandırılır (Tanaka ve ark., 2000). İdiopatik Tip 1 diyabet' de çocukluk yaş grubunda, nadiren otoimmünite bulgularına rastlanmadan insülin eksikliğine bağlı diyabet görülmektedir. Etiyolojisi bilinmemektedir. Tip 1 diyabetli hastaların çok az bir kısmı bu gruba girer. Tip1 B ya da idiopatik diyabet, Tip1 A'da olduğu gibi düşük C peptid ve insülin seviyeleri ile karakterizedir. Böyle hastalar ketoasidozise yatkındırlar buna rağmen laboratuvar testlerinde tespit edilebilen herhangi bir otoimmün antikora sahip değildir.

Tip I Diyabetes Mellitus'un şekillenmesinde otoimmünite, genetik faktörler ve viral enfeksiyonlar rol oynamaktadır (Sperling, 2000). Genetik faktörler Tip I diyabete yatkınlığın yaklaşık 1/3' den sorumludur. 6.kromozomun kısa kolunda yer alan MHC'in de (*Major Histocompatibility Complex*) klas I ve klas II bölgelerinde HLA (Human Leukocyte Antigen) antijenleri bulunmaktadır. Klas I antijenler HLA-A B C serileridir. Klas II antijenler HLA DR, DQ ve DP serileridir. HLA-DR3-DQ2 ve HLA-DR4-DQ8 haplotipleri Tip I *Diyabetes Mellitus* gelişmesinde önemli rol oynarken, HLA-DR2 ve DR5' in Tip I *Diyabetes Mellitus* gelişiminde koruyucu etkisi olduğu saptanmıştır

(Morales ve ark., 2004; Makita ve ark., 1992). HLA-DR3 veya HLA-DR4 antijeni bulunduran kişilerde Tip I *Diabetes Mellitus* gelişme riskinin 2-3 kat, HLA-DR3 ve HLA-DR4 antijenin her ikisinin varlığında ise 7-10 kat arttığı tespit edilmiştir (Morales ve ark., 2004; Saka, 2003).

1.4.2. Tip 2 diabetes mellitus

Genellikle yetişkinlerde görülen ve diyabetin en yaygın şekli olan Tip 2 Diabetes Mellitus, pankreasda yer alan langerhans adacıklarının beta hücrelerinden salgılanan insülinin etkilediği hedef hücrelerde reseptör sayısının azalması veya postreseptör düzeyde insülin etkinliğinin azalması ile karakterize olan insülin direncinin sebep olduğu bir hastalıktır. Tip 2 diyabetin patogenezinde rol oynayan temel mekanizmalar arasında; insülin transkripsiyonunun azalması, β hücre kütlelerinde meydana gelen azalmaya bağlı olarak gelişen insülin eksikliği, pulsatil insülin salınımının bozulması, glukoz toksisitesi, uzun süre yüksek seyreden serbest yağ asitlerinin oluşturduğu lipotoksosite ve periferik dokularda meydana gelen reseptör defektleri ve insülin direnci yer almaktadır (ADA, 2013b).

İnsüline bağımlı olmayan Tip 2 DM hastalarında, hücre fonksiyon bozukluğu, insülin direnci ve hepatik glukoz üretimi artışı gibi üç ana metabolik bozukluk görülür. Hepatik glukoz üretiminde görülen artışın, primer bir defekt olduğunu gösteren veriler azdır. Tip 2 diyabetin ortaya çıkışında insülin eksikliği ile seyreden β hücre fonksiyon bozukluğundan veya insülin direncinden hangisinin primer olarak sorumlu olduğu tam olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte hücre fonksiyon bozukluğu ile insülin direnci arasında karşılıklı olarak bir etkileşimin olduğu ve her ikisinin de diyabet patogenezinde birlikte rol aldığı da iddia edilmektedir. Tip 2 diyabette yaşın, etnik farklılıkların, obezitenin ve diyabetin heterojenitesinin, primer patolojinin hücre fonksiyon bozukluğu veya insülin direnci olmasında kısmen de olsa belirleyici olduğu ifade edilmektedir (Sperling, 2004). Diabetes mellitus, mikrovasküler, makrovasküler ve nöropatik komplikasyonları nedeniyle önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir. Tanı öncesi dönemin genellikle uzun olması nedeniyle yeni tanı konulan Tip II diyabetiklerin % 20'sinde retinopati, % 80'inde nefropati saptanmaktadır (Gündoğdu ve Açıbay, 2003).

1.4.3. Gestasyonel diyabet

Gebelik sırasında başlayan ve ilk defa gebelik sırasında tanı konan farklı derecelerdeki karbohidrat intoleransı için kullanılan bir teşhistir. Artmış insülin direnci, insülin eksikliği ve bu iki defektin birleşmesiyle oluşur (Kuzuya ve ark., 2001; Anonim, 2007). Gebeliğin erken dönemlerinde, açlık ve postprandial glukoz konsantrasyonu gebe olmayan kadınlara oranla normal olarak düşüktür. Bu zaman içerisinde açlık veya postprandial glukoz seviyesindeki herhangi bir artış, gebelik öncesi diyabetin varlığını yansıtabilir. Fakat gebeliğin bu evresindeki anormalliği belirtmek için gerekli spesifik kriterler saptanmamıştır (Çambay, 2009). Gestasyonel diyabet için yüksek risk gurubundaki kişiler; obezite olanlar, glukoz intoleransı hikayesi olan ileri yaşlı kadınlar, birinci derece akrabalarında diyabet öyküsü olanlar, Tip 2 diyabette yüksek riske sahip etnik gruplardan olan kadınlar ve açlık veya herhangi bir zamanda ölçülen kan glukoz seviyesinin yüksek olduğu hamile kadınlardır (Almind ve ark., 2001).

1.4.4. Diğer spesifik tipler

Bu kategori diğer spesifik durumlardaki veya etyolojisi bilinmeyen sendromlara veya çeşitli hastalıklara bağlı sekonder diyabet tiplerinin bir karışımıdır (Dabelea ve ark., 1999). Bu grupta yer alan hastaların çoğu erken yaşlarda hiperglisemi ve kalıtımın otozomal dominant oluşuyla karakterizedir. Bunlar genellikle geç çocukluk veya erken ergenlik çağında oluşan diyabet (MODY=maturity onset diabetes of the young) olarak bilinirler. Bu grup insülin salınımında azalma veya insülin etkisinde defekt olmaması veya minimal defekt olması ile karakterizedir. Otozomal dominant kalıtım gösterirler, fakat heterojendirler (Almind ve ark., 2001).

Pankreatit, pankreatektomi, pankreasın neoplastik hastalıkları, kistik fibrozis ve hemokromatozis diyabete neden olabilir. Ekzokrin pankreas yetersizliğinin spesifik formlarından olan ve PEK geninin anormalliğine bağlı olan Wolcott-Rallison sendromu erken başlayan diyabet ve multipl epifizyel displaziye neden olur (Stoss ve ark., 1982). Konjenital rubella ve sitomegalovirus enfeksiyonları gibi enfeksiyonlar da diyabete sebep olabilir (Jaekel ve ark., 2002). Down sendromu, Klinefelter sendromu, Turner sendromu gibi bazı genetik sendromlarla birlikte de diyabet görülebilir (Çambay, 2009).

1.5. Diabetes mellitus'un Komplikasyonları

Diyabet, akut ve kronik komplikasyonlarla seyreden uzun dönemde vasküler, renal, retinal ya da nöropatik bozukluklara yol açan, morbidite ve erken mortaliteye sebep olan bir hastalıktır. Diyabet üzerine yapılan prospektif çalışmalar sonucunda diyabete bağlı olarak gelişen mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar ve tüm ölüm nedenleriyle hiperglisemi arasında doğrusal ilişki olduğu görülmüştür (Skyler, 2004).

Diyabette hipergliseminin kronik komplikasyonlara nasıl yol açabileceğini açıklayan üç farklı teori ileri sürülmüştür:

Birincisi; artmış intrasellüler glukozun, hücresel proteinlerin nonenzimatik glikozilasyon yoluyla ileri glikozilasyon son ürünlerinin (AGEs) oluşumuna yol açtığı şeklindedir. Nonenzimatik glikozilasyon, glukozun proteinlerin amino grubu ile etkileşmesi sonucu gelişir. AGEs'nin proteinlere (kollajen, ekstrasellüler matriks proteinleri) çapraz bağlandığı, glomerüler disfonksiyona katkıda bulunduğu, ateroskleroza hızlandırdığı, nitrik oksit sentezini azalttığı, endotel disfonksiyonunu indüklediği ve ekstrasellüler matriksin bileşimini ve yapısını değiştirdiği gözlenmiştir. Serum AGEs düzeyleri glisemi düzeyi ile koreledir; AGEs glomerüler filtrasyon hızı düştükçe birikir (Braunwald ve ark., 2004).

İkinci hipotez; glukozun sorbitol yolu aracılığıyla olan metabolizmasını arttırmasına dayalıdır. İntrasellüler glukoz yükseldiğinde, glukozun bir kısmı aldoz redüktaz enzimi tarafından sorbitole dönüştürülür. Yüksek sorbitol konsantrasyonları miyoinositolde azalma, redoks potansiyelinde değişiklik şeklinde hücresel fizyolojiyi farklı yönlerde etkiler ve hücresel disfonksiyona yol açabilir (Braunwald ve ark., 2004).

Üçüncüsü ise; hipergliseminin protein kinaz C'nin (PKC) diaçilgliserol (DAG) oluşumunu arttırdığı yönündedir. PKC ise, diyabetik komplikasyonlarına sebep olan bazı hücresel olayları etkilemektedir. Örnek verilecek olursa, endotelial hücrelerde ve nöronlarda fibronektin, tip IV kollajen, kontraktıl proteinler ve ekstrasellüler matriks protein genlerinin transkripsiyonunu değiştirdiği tespit edilmiştir (Braunwald ve ark., 2004).

Diyabetin komplikasyonları; akut komplikasyonlar (insülin alerjisi, enfeksiyona eğilim, serebral ödem, dehidratasyon, kilo alımı ve kilo kaybı, hipoglisemi ve

hipoglisemi koması, diyabetik ketoasidoz koması, hiperosmolar nonketotik koma), subakut komplikasyonlar (kısıtlı eklem hareketleri, büyüme geriliği, lipoatrofi, lipohipertrofi, hiperlipidemi, osteopeni, katarakt), makrovasküler komplikasyonlar (kardiyovasküler hastalıklar, periferik damar hastalığı, serebrovasküler hastalıklar), mikrovasküler komplikasyonlar (diyabetik nefropati, diyabetik retinopati, diyabetik nöropati) olarak sınıflandırılır (Kandemir ve ark., 1994; Hatun, 1997).

Diyabet hastalarının %56'sı hipertansiyona, %80'i kardiyovasküler hastalığa ve %69'u ise diğer kronik hastalıklardan bir ya da daha fazlasına sahiptir (Johnson ve ark., 2008). Uzun süreli diyabet hastalarında tüm damarlarda bozukluklar geliştiği görülmüştür. Değişiklikler kapiller ve arteriollerini oluşturan vasküler hücreleri ve bunların bazal membranlarını tutar. Tüm mikrovasküler yapılar tutulmuş olmasına rağmen, klinik olarak sadece retina, renal glomerüller ve büyük sinirlerde patoloji ortaya çıkar (Kaur ve Kapoor, 2005). Diyabetik makrovasküler komplikasyonlar, aterosklerozla oluşan kardiyovasküler değişiklikler ile aynı olup, hiperglisemi durumunda daha hızlı ve erken ortaya çıkarlar (Yenigün, 1997).

Şeker yüksekliği sırasında görülen ketoasidoz koması, insülin ile insülin karşıtı hormonlar (glukagon, katekolaminler, kortizol ve büyüme hormonu) arasındaki dengenin, insülin aleyhine bozulması sonucu meydana gelir (Çetinalp ve Tüzün, 2005). İnsülin yetersizliği nedeniyle glukoz gibi şekerli maddeleri kullanamayan vücut, gerekli enerjisini vücuttaki yağları yakarak karşılar. Yağların yakılması sırasında vücutta keton maddeleri birikmeye başlar. Bu da kanın asit-alkali dengesini bozarak hastanın komaya girmesine neden olur. Hiperosmolar nonketotik koma ise Tip 2 diyabetik hastalarda görülen yüksek şeker komasıdır. Tip 2 diyabetiklerde hala çok az miktarda da olsa devam eden insülin salgınımı şekerin yükselmesini önleyemez ancak yağ yakılmasını ve asit cisimciklerinin ortaya çıkışını engeller. Ketoasidoz olmadan, artan plazma ozmolaritesi, aşırı hiperglisemi ve dehidratasyonla seyreder (Olgun, 2005).

Diyabetik sinir hastalığı veya diyabetik nöropati Diabetes mellitus seyrinde klinik veya subklinik düzeyde ortaya çıkabilen, periferik sinir tutulumudur (Fıçıoğlu ve ark., 1994). Diyabetik nöropati, hastaların en az yarısını etkiler. Farklı nöropati tipleri mevcuttur. Bunlar, kalbi, gözü, mideyi, mesane ve genital organları etkilediği gibi aynı zamanda ayaklarda ve ellerde ağrı ve duyu kaybına yol açabilir (Tesfaye ve ark., 2010). Diyabetik ayak gelişiminde nöropatinin varlığı önemlidir. Çünkü nöropati acıya

duyarlılığını azaltarak, yara ve kesiklerin farkedilmemesine yol açar. Ayaklardaki bu tür problemlerin duyu kaybından ötürü fark edilememesi, enfeksiyonun ilerlemesine, hipergliseminin kontrol altına alınamamasına, sonuç olarak ekstremitte amputasyonlarına neden olabilmektedir. Diyabetik hastalarda alt ekstremitte amputasyonları, diyabeti olmayanlara oranla 10-15 kat daha fazladır.

Diyabetik nefropati; diyabetik bir hastada mikroalbuminüriden nefrotik düzeyde proteinüri ve son dönem böbrek yetmezliğine kadar birçok spektrum içeren böbrek hastalığıdır. Diyabetik nefropati diyabetik bir hastada başka bir sebep olmaksızın idrarla 300 mg/gün veya 200 mg/gün üzerinde albüminin atılması olarak tanımlanabilir (Yetkin ve Törüner, 2004). Glomerüler, tübüler ve tübülointerstisyel yapı değişikliklerini içeren diyabetik nefropatinin gelişim mekanizması henüz tam olarak anlaşılamamış olsa da tahminler daha çok hipergliseminin (glukoz otooksidasyonu ve protein glikozilasyonu ile) serbest oksijen radikallerinin hızını arttırıp, koruyucu antioksidan kapasiteyi düşürmesiyle tetiklediği oksidatif stresin buna sebep olduğu yönündedir. Düşen antioksidan kapasitenin daha fazla hidrojen peroksit ve hidroksil radikalleri gibi reaktiflerin oluşumunu hızlandırıp, doku hasarını kolaylaştırdığı düşünülmektedir (Vural ve ark., 2001; Carl-David ve ark., 2002; Baydas ve ark., 2002). Tip 1 diyabet vakalarında ortalama 5 yıldan sonra görülürken Tip 2 diyabet vakalarında tanı sırasında da diyabetik nefropati bulunabilir.

Diyabetik retinopati diyabetin en önemli mikrovasküler komplikasyonlarından biridir. Diyabetik retinopati temelde retina kapillerlerinin hastalığıdır, bazal membran kalınlaşması, perisit adı verilen (retina kapillerlerinin destek hücreleri) hücrelerin kaybı ve mikroanevrizmalar hastalığın ilk bulgularıdır. Hiperglisemi perisit kaybı ve endotel hasarına sebep olur. Bu konuda geniş çapta yapılmış epidemiyolojik bir çalışma, diyabetin süresi ile retinopati prevalansı arasında ilişki olduğunu göstermiştir (Sjölve ve ark., 2011). Tip II diyabet üzerinde yapılan United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) çalışmalarında, düzenli glisemi kontrolüyle, diyabet hastalarında retinopati, nöropati ve nefropati gelişiminde azalma olacağı ileri sürülmüştür (İmamoğlu ve Ersoy, 2004). Diyabetin komplikasyonlarının tedavisi için yapılan sağlık harcamalarının, hastalığın erken tanı ve tedavisi için yapılan harcamaların üzerinde olduğu ifade edilmiştir (Arslan, 2003).

1.6. Diabetes Mellitus'un Tedavi Yöntemleri

Diyabete bağlı komplikasyonları önlemenin en önemli yollarından biri de hipergliseminin kontrol altına alınmasıdır. Tip 1 diyabette pankreasta insülin sekresyonu olmadığından, hastaların komplikasyonlardan en az derecede etkilenip hayatta kalmaları için insülin kullanmaları gerekir. İnsülin, glukozun damarlardan hücrelere girişini sağlayarak kan şekerini düşürür. İnsülin peptid (protein) yapısında bir hormon olduğu için hap olarak ağızdan verilemez. Çünkü ağızdan alındığında mide asidi ve sindirim enzimleri tarafından kana geçmeden hızla parçalanır. Bu nedenle insülin çoğunlukla cilt altına zerk edilir. Tip 1 Diyabet tedavisinde ayrıca pankreas nakli ve kadavranın pankreas dokusundan elde edilen adacık hücre nakli de yapılmaktadır. Adacık hücrelerinin girişimsel radyoloji ünitesinde sedasyon ve sınırlı uyuşturma altında karaciğere giden portal vene yerleştirilen bir kateter sayesinde karaciğer dokusuna ulaşması sağlanır ve işlemi takiben hücreler hemen insülin üretimine başlar.

Tip 2 diyabet tedavisinde antidiyabetik ilaçlar kullanılır. Bu ilaçlar pankreastan insülin salınımını uyarak kan şekerini ortalama 60-70 mg düşürürler. Tip 2 diyabet için farmakolojik seçenekler öncelikle sülfonilüre, biguanidler, tiazolidindionlar, meglitinidler, alfa glukozidaz inhibitörleri ve insülini kapsamaktadır. Tip 2 diyabetli, hastaların %50'sinde teşhisin 3. yılından sonra en az bir oral hipoglisemi ajanı ve yaklaşık olarak %70' inde ise teşhisten 6-9 yıl arasında insülinli veya insülinli bir oral terapi kombinasyonu gerekecektir.

1.7. Pankreas'ın Yapısı

Pankreas, karnın arka duvarında ve midenin arka yüzünde, duodenum ile dalak arasında bulunan bir organdır. 12-15 cm uzunluğunda transvers olarak uzanan, yumuşak, gri-pembe renkli ve çok sayıda lobdan oluşan pankreas retroperitoneal bir bezdir. Pankreas; caput pancreatis, collum pancreatis, corpus pancreatis ve cauda pancreatis olmak üzere dört kısımdan oluşur ve ağırlığı 70-100 gr'dır. Pankreasın endokrin ve ekzokrin salgıları bulunmaktadır. Endokrin salgısı insülin, glukagon ve somatostatin olup doğrudan kana verilir. Ekzokrin salgısı ise amilaz, lipaz ve tripsin olup duodenumun ikinci parçasına açılır. Bu salgılar karbohidrat, yağ ve proteinlerin sindirilmesinde rol oynamaktadır (Yılmaz, 1999; Cumhur, 2001).

Pankreasta yer alan Langerhans adacıkları hormonal etkiye sahip en az dört polipeptid salgılar (Anonim, 2014).

Alfa (A) hücreleri: Kan glukoz seviyesini yükselten glukagonun salgılandığı en büyük hücrelerdir.

Beta (B) hücreleri: Kan şekerini düşüren insülini salgılayan hücrelerdir. Beta hücreleri alfa hücrelerinden glukagonun salınımını kısıtlarken, alfa hücreleri beta hücrelerinden insülin salınımını uyarır. İnsülin ve glukagon ayrıca protein, karbohidrat ve yağların ara metabolizmalarının düzenlenmesinde de rol alırlar.

Delta (D) hücreleri: Somastotin hormonunun salgılandığı hücrelerdir. Somatostatin adacık hücresi salgısının düzenlenmesinde görev alır.

Gama (F) hücreleri: Bu hücrelerden gastrointestinal işlevler ile ilişkili olan pankreatik polipeptit salgılanır.

Glukagon, somatostatin ve olasılıkla pankreatik polipeptid, mide-bağırsak kanalı mukozasındaki hücrelerden de salgılanır (Ganong, 1999; Aktümsek, 2001).



Şekil 1.1. Pankreastan salgılanan hormonal yapıya sahip polipeptitler (Anonim, 2014).

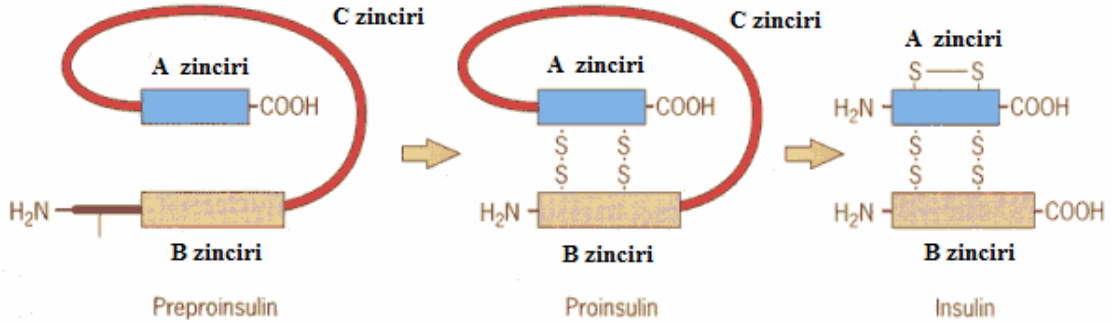
1.8. İnsülin

Pankreasın yapısında yer alan Langerhans adacıklarındaki β hücreleri tarafından salgılanan insülin hormonu, ortalama 600 dalton büyüklüğünde ve polipeptit yapıda bir hormondur.

İnsülin hormonu sentetlenirken ribozomda ilk olarak tek zincirli olan 110 aminoasitli preproinsülin oluşur. Granüler endoplazmik retikulumda (GER) 24

aminoasit içeren N-terminalini kaybederek proinsüline dönüşür (Anonim, 2016b). Proinsülin molekülü kendi üzerinde kıvrılır ve üç adet disülfür köprüsü oluşur. Bu aşamada golgi aygıtına transfer olur ve proteazların etkisiyle 35 aminoasitlik bir segmentini de (C peptid) kaybederek veziküller içinde insülin olarak depolanır. Pankreatik β hücresinin uyarılması sonucu ekzositozla insülin salgılanırken beraberinde Zn^{+2} , C peptid ve az bir miktarda proinsülin de salgılanır. Ca^{+2} , insülin yüklü veziküllerin hücre içinden membranın iç yüzeyine taşınmasını ve ekzositozla salgılanmak üzere yapışmalarını sağlayarak çok önemli bir rol oynar. Siklik adenozin monofosfat (cAMP) ve inozitol trifosfat (IP3) ise endoplazmik retikulum (ER) ve mitokondrilerden Ca^{+2} salınımını sağlayarak, insülinin sekrete edilmesine yardımcı olurlar (Kayaalp, 2000).

İnsülinin kendine özgü taşıyıcı bir molekülü yoktur ve yarı ömrü de 5-10 dakikadır. Karaciğer, plasenta ve böbrekte ayrıca yıkımından sorumlu enzimlerin bulunduğu tüm dokularda yıkılır. İnsülinin disülfid köprüleri, glutatyon-insülin transhidrogenaz enziminin katalitik etkisiyle yıkılır. Serbest kalan A ve B zincirleri ise insülinaz adlı bir proteazın etkisiyle hızla yıkılır (Mohan ve ark., 1991; Montgomery ve ark., 1996).



Şekil 1.2 Preproinsülinin insuline dönüşümü (Anonim, 2016b).

İnsülin; glukoz, yağ, protein ve nükleik asitlerin sentezlenmesi veya depolanmasında görev almaktadır. Lipid metabolizması üzerindeki etkisini karaciğer ve yağ dokusunda lipolizi engellemenin yanı sıra lipogenezi uyararak gösterir (Liu ve ark, 2007). Protein ve nükleik asit metabolizması üzerindeki etkisini, protein sentezini uyararak (anabolik etki) veya bir başka ifade ile protein yıkımını baskılayarak sergiler (Griffin ve Sul, 2004; Dulloo, 2005).

1.8.1. İnsülin'in glukoz metabolizması üzerine etkisi

İnsülin, hücre membranındaki glikoz taşıyıcılarının sayısını arttırmak suretiyle hücre içindeki glikozun fosforilasyonu ile hücre içi serbest glikoz miktarını azaltır ve hücre dışı ile içi arasında glukoz konsantrasyon gradyentini artırır (Kayaalp, 2000). İnsülin glukozun hücre içine alınmasını kolaylaştırırken aynı zamanda kullanılmasını da etkiler. Sistem şu şekilde işler; glukoz transportu kolaylaştırılmış difüzyonla gerçekleşir. Bu mekanizmadan önce insülin, hücre yüzeyindeki reseptöre bağlanarak tirozin kinazı aktive eder. Reseptörün β alt ünitesinin tirozin birimleri otofosforilasyona uğrar. Reseptör, tirozin kinaz reseptör substrat 1'i (IRS1) fosforile eder. Fosforile edilmiş IRS1, diğer protein kinaz ve fosfatazların aktivasyonuna yardım eder. Aktive olmuş reseptör, spesifik glukoz taşıyıcılarının (GLUT-4) translokasyonla hücre içi havuzdan hücre membranına hareket etmesine sebep olur. Bu taşıyıcıların, glikoz bağlayan bölgesi hücre dışına yönelmiştir. Glikoz buraya bağlanınca, oluşan yapısal değişikliğe bağlı olarak da glikoz bağlayan bölgenin yönü stoplazmaya doğru döner ve glikoz taşıyıcıdan ayrılıp içeri girer. Plazmada insülin düzeyi azaldığı zaman glukoz taşıyıcıları, hücre membranından hücre içi depo havuzlarına doğru hareket eder. Özetle, insülinin glikoz transportundaki görevi, glikoz taşıyıcılarının yön değiştirmesini ve yoğunluğunun artmasını sağlamaktır (Murray ve ark., 1996; Champe ve Harvey, 1997; Quinn, 2002).

1.8.2. İnsülin salınımını etkileyen faktörler

İnsülin sekresyonu bazı faktörlerden doğrudan veya dolaylı olarak etkilenir. Bu faktörlerden bazıları aşağıda belirtilmiştir;

Besinler: İnsülin salınımının asıl uyararı besinlerdir. Glukoz, β hücreleri için temel uyarandır. Ayrıca aminoasitlerin tümü insülin salgılatır. Bunların içinde en güçlü etkinliğe sahip olanı glukozun insülin salgılatıcı etkisini de arttıran arginindir. Bunların yanısıra yağ asitleri de insülin salgılanmasını artırır. Bu etkilerini sindirim sisteminde salgılanmasını arttırdıkları gastrik inhibitör polipeptid (GIP) aracılığı ile yaparlar.

Hormonlar: Besinlerin sindirimi sırasında birçok hormon salgılanır. Bunlar arasında GIP, glukagon benzeri peptid 1, gastrin, sekretin, kolesistokinin, vazoadaktif intestinal polipeptid, enteroglukagon sayılabilir. Bu hormonlar etkilerini dolaylı olarak

yani glikozun β hücrelerini uyarıcı yeteneğini arttırarak gösterirler (Kayaalp, 2000; Özışık, 2005). Büyüme hormonu, somatomedinler, kortizol, östrojenler, progesteron ve somatomamotropin gibi hormonlar plazmadaki substrat miktarını değiştirerek dolaylı yoldan insülin salgısında değişikliğe yol açarlar (Kayaalp, 2000).

Glukagon: Langerhans adacıklarının α hücrelerinde sentezlenen Glukagon insülinle birlikte karbohidrat metabolizmasında çok önemli role sahiptir. İnsüline zıt olarak hipoglisemi durumunda salgılanarak kan glukoz düzeyini artırıp indirek olarak insülin salınımını uyarmaktadır.

Nöronal Düzenleme: Ventromedial hipotalamusun uyarılması sonucu insülin salgısı inhibe olurken, ventrolateral hipotalamusun uyarılması insülin salgısının artmasıyla sonuçlanır. İnsülin sekresyonunun uyarılması vagal stimülasyonla olur ve yemek yeme eyleminin sefalik fazındaki insülin artışından sorumludur (Kayaalp, 2000).

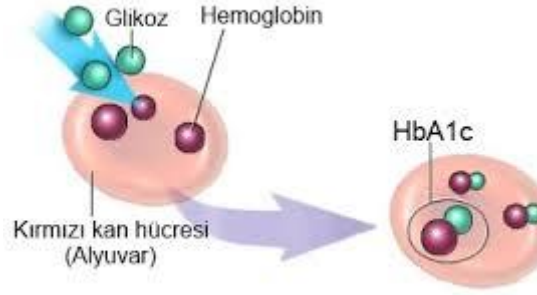
1.8.3. C-peptit

C peptid, karaciğerdeki yıkılıma insülinde daha dayanıklı olduğundan, insülin sekresyonunun kullanışlı bir belirteçidir. Proinsülinin iç yapısındaki 31 aminoasitlik kısım çıkartılarak C peptid ve birbirlerine disülfid bağı ile bağlı insülinin A (21 amino asit) ve B (30 amino asit) zincirleri oluşturulur. İnsülin molekülüyle C-peptid beraber depolanır ve beta hücrelerindeki sekretuar granüllerden beraber salgılanırlar. Hipogliseminin sebebinin araştırılmasında endojen ve eksojen insülinin ayırımında önemlidir ve insülin sekresyonunun periferik göstergesidir (Powers, 2001).

1.9. Glikozillenmiş Hemoglobin (HbA1c)

Hemoglobin kandaki eritrositlerin yapısında bulunan ve oksijen ile reversibl bağlanabilen bir proteindir. Yetişkinlerde total hemoglobinin %97' sini oluşturan HbA (HbA1) 2 alfa ve 2 beta olmak üzere 4 polipeptit zincirinden oluşur. HbA1'in kromatografik analizi sonucu ortaya çıkan ve HbA1a, HbA1b ve HbA1c olarak isimlendirilen minör hemoglobine glikolizehemoglobinler denir. HbA1c total glikoprotein %80 ini oluşturmaktadır. HbA1c beta zincirinin N-terminal ucundaki valin aminoasidine glukoz eklenmesi ile kararsız bir schiff bazı (Aldimin, pre-HbA1c) oluşur. Meydana gelen bu schiff bazı parçalanabilir veya Amadori reaksiyonuna girerek

kararlı ketoamin, HbA1c oluşturur (Kurt, 2003; Brownlee ve Hirsch, 2006; Fowler ve Vasudevan, 2010) (Şekil 1.3).



Şekil 1.3. HbA1c Oluşumu (Anonim, 2016c).

Glikozillenme reaksiyonu, kandaki şeker moleküllerinin hemoglobine tutunarak yapısal değişikliğe neden olması diye tarif edilebilir. Alyuvarların ömrü olan 120 gün boyunca, hemoglobinin glikozillenme oranı kan şekeri değerlerine paralel olarak artar. HbA1c testi de yukarıda bahsedilen glikozillenme oranını ölçmektedir (Anonim, 2016d).

Glikozillenmiş hemoglobin ve fruktozamin gün içi değişim, açlık tokluk, egzersiz ya da kan glukozundaki geçici değişikliklerden zarar görmeden geriye dönük olarak kan glukoz düzeyi hakkında fikir veren parametrelerdir (Thomas, 1998). Diyabetik hastalarda anormal hemoglobinin varlığı ilk olarak 1960'lı yıllarda New York kan bankasında uzman olarak çalışan İranlı S.Rahbar tarafından saptanmıştır. Aslında HbA1c anormal bir hemoglobin değil, hemoglobin elektroforezi ile ölçülen diyabetik hasta kanlarında daha yüksek oranda varolan hemoglobin A1 fraksiyonudur (Saudek ve ark., 2005). Glikozillenmiş proteinlerin ölçülmesi diyabetin mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarının kontrol altına alınmasıyla doğrudan ilişkili olduğu için son derece önemlidir.

1.10. Alfa-glukozidaz

Alfa-glukozidaz enzimleri ince barsağın fırçamsı yüzeyinde bulunurlar ve kompleks karbohidratların parçalanmasından sorumludurlar. Bu enzimler oligosakkaritleri ve disakkaridleri monosakkaridlere yıkarlar. Monosakkaridlerde bağırsak duvarından kolayca emilip kana geçerler. Glukoamilaz, sukraz, maltaz,

izomaltaz, laktaz bilinen önemli alfa glukozidaz enzimlerdir. Alfa-glukozidaz enzim inhibitörlerinin bu enzimler üzerindeki etkileri farklıdır. Enzim inhibisyonunun net sonucu karbonhidratların emilimindeki gecikmedir. Alfa-glukozidaz enzim inhibitörleri karbonhidrat emilimini geciktirmenin yanı sıra, gastrointestinal hormonal akışta da değişiklikler yapabilirler (Bayraktar, 2001). Alfa-glukozidaz inhibitörleri, ince bağırsakta bulunan α -glukozidaz enzimlerini kompetitif inhibe ederek karbonhidrat emilimini geciktirmektedirler (Inzucchi, 2002). Bu grubun ilaçları akarboz, miglitol ve voglibozdur (Ayvaz ve Kan, 2010).

1.11. Oksidatif Stres

Organizma fizyolojik aktivitenin doğal ürünü olan serbest radikalleri, oksidan-antioksidan denge olarak kabul edilen bir çizgide tutmaya çalışır. Bu dengenin bozulması oksidatif strese neden olur (Dündar ve Aslan, 1999). Bu denge bozulduğunda, serbest radikaller ve serbest olmayan radikal reaktif türler hücrelerdeki makromoleküllerde oksidatif hasar oluşturur, böylece genler, proteinler, yapısal karbohidratlar ve lipidlerde fonksiyon bozuklukları meydana gelir. Oksidatif stres akut ve kronik birçok hastalığın patogeneğinde rol oynar (Dröge 2002; Valko ve ark., 2007).

Oksidatif strese bağlı olarak lipidler, proteinler, enzimler, karbohidratlar, ve DNA zarar görebilmekte, membranlardaki hasarın neticesinde DNA zincirlerinde rastgele kırılmalar ve bağlanmalar meydana gelebilmektedir. Enzim ve yapısal proteinlerin zarar görmesi hücrenin ölmesiyle sonlanabileceği gibi bulgular kanser, nörodejeneratif ve kardiyovasküler hastalıklar ile diyabet ve otoimmün bozuklukların gelişiminde moleküler temeli oluşturduğunu göstermektedir (Ratnam ve ark., 2006; Pellegrini ve ark., 2009; Cemeli ve ark., 2009).

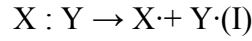
1.12. Serbest Radikaller

Son yörüngelerinde bir ya da daha fazla eşleşmemiş elektron bulunduran ve bu sebeple oldukça kararsız bir yapıya sahip olan atom ya da moleküllerdir. Oldukça reaktif bir yapıya sahip olan serbest radikaller elektron alışverişinde bulunmak suretiyle kararlı hale ulaşmaya çalışırlar. Oksidatif hasarın oluşmasına sebep olan serbest radikaller reaktif yapılarından dolayı kolayca elektron alışverişinde bulunarak moleküllerin yapısını bozabilirler (Ayvalık, 2006). Örneğin proteinleri denatüre ederler,

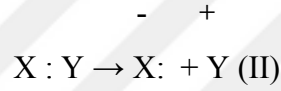
hücre zarı lipidlerinin doymamış bağları ile reaksiyona girerler ve nükleik asitlere saldırarak canlı için önemli moleküllere hasar verecek reaksiyonları başlatabilirler (Aliyev, 2005; Kuru, 2007).

Serbest radikaller 3 şekilde oluşurlar (Cheeseman ve Slater, 1993; Bast ve ark., 1991). Bunlar:

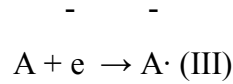
Homolitik Parçalanma İle Radikal Oluşumu: Kovalent bağlı normal bir molekülün parçalarının her birinde ortak elektronlardan birisinin kalmasıyla homolitik bölünmesi



Heterolitik Parçalanma İle İyon Oluşumu: Normal bir molekülden yalnız bir elektronun kaybı veya bir molekülün heterolitik bölünmesi



Elektron Transferi İle Radikal Oluşumu: Normal bir moleküle yalnız bir elektronun eklenmesi veya transferi



1.13. Reaktif Oksijen Türleri

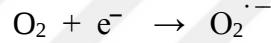
Biyolojik sistemlerdeki en büyük radikal kaynağı oksijen ve azottur. Serbest radikaller reaktif oksijen ve azot türlerinden oluşmaktadır. Reaktif oksijen türleri ise metabolik kaynaklı ve dış kaynaklı olabilirler. Bunlardan metabolik kaynaklı olanlar elektron transport sistemi, oksidasyon reaksiyonları ve bazı enzimatik reaksiyonlar iken, dış kaynaklı olanlar ise UV ışınları, hava kirliliği, radyasyon, ilaçların yan etkileri, sigara ve kanserojen maddelerdir (Aksoy, 2002; Gulcin, 2003). Organizmada bulunan önemli reaktif oksijen türleri arasında O_2^- (Süperoksit anyon radikali), H_2O_2 (Hidrojen peroksit), $OH\cdot$ (Hidroksil radikali), $NO\cdot$ (Azot oksit radikali), $HOCl$ (Hipoklorik asit), $HO_2\cdot$ (Perhidroksil radikali), $RO\cdot$ (Alkoksil radikali), $R\cdot$ (Alkil radikali), $RCOO\cdot$

(Organik peroksit radikali), $\text{ROO}^\cdot$ (Peroksil radikali), $\text{NO}_2^\cdot$ (Azot dioksit radikali) sayılabilir (Ayvalık, 2006).

ROS eksojen ve endojen kaynaklı olup, hücresel bileşenlere ve hücresel fonksiyonlara zarar verir. Biyolojik hedeflerden en çok zarar görenleri ise, DNA, lipid membranlar ve protein kaynaklı enzimlerdir.

1.13.1. Süperoksit radikali

Organizmada en çok üretilen radikal olan süperoksit radikali, bir oksijen molekülünün, çevresindeki herhangi bir molekülden bir elektron almasıyla oluşur. Süperoksit oluşumu özellikle mitokondrinin iç zarındaki solunum zincirinde elektrondan zengin aerobik ortamda spontan olarak meydana gelir. Mitokondrial elektron transport zinciri reaksiyonları, fagositik hücrelerdeki “solunum patlaması” (respiratuar burst) ile endoplazmik retikulumdaki sitokrom P-450 enzim sistemi süperoksit radikalini başlıca kaynaklarıdır (Kuyvenhoven ve Meinders, 1999).

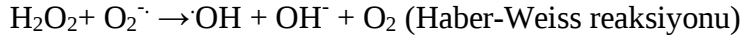
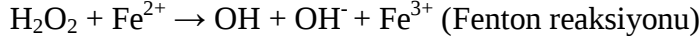


Süperoksit radikali ksantin oksidaz ve bir grup flovoenzimler tarafından oluşturulmaktadır. Süperoksit üreten diğer enzimler ise lipooksijenaz ve siklooksijenazdır. Fagositik hücrelerin NADPH bağımlı oksidaz enzim kompleksi fazla miktarda süperoksit radikalini meydana getirmektedir. İki molekül süperoksit molekülü süperoksit dismutaz (SOD) sayesinde hızla hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüşür (Nordberg ve Arner, 2001). Hidroksil radikaline göre daha düşük bir reaktiviteye sahip olduğu için açığa çıktığı hücre bölümünden daha uzak yerlere diffüze olabilmektedir. Fakat bu difüzyon, hücre içinde bulunan SOD enziminin yüksek konsantrasyonundan dolayı sınırlı kalmaktadır (Atalay ve Laaksonen, 2002).

Hidrojen peroksit kaynağı olması ve geçiş metalleri iyonlarının indirgeyici özelliğinin olması süperoksit radikalini önemini artırmaktadır (Cheeseman ve Slater, 1993).

1.13.2. Hidrojen peroksit (H₂O₂)

H₂O₂'nin bütün elektronları çiftlenmiş olduğundan radikal olmayan bir reaktif oksijen türüdür. Ancak Cu⁺², Fe⁺³, Mn⁺² gibi geçiş metalleri ile reaksiyona girerek hidroksil radikali oluşumuna yol açabildiğinden dolayı önemli bir oksidandır.

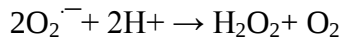


Hidrojen peroksit iki şekilde oluşur.

1. Oksijenin iki elektronla indirgenmesi sonucu H₂O₂ meydana gelir.



2. Biyolojik sistemlerde sıklıkla görülen süperoksidin üretimi yoluyla meydana gelir ve böylece iki süperoksit anyon radikali birbiriyle, hidrojen peroksit ve oksijeni verecek şekilde reaksiyona girerler (McCord, 2000).



Süperoksit radikallerinin temizlendiği bu tepkimeye dismutasyon tepkimesi adı verilir. Bu reaksiyon SOD tarafından veya spontan olarak meydana gelebilir. H₂O₂ geçiş metallerinin varlığında en önemli ROT olan OH• radikalının oluşmasını sağlar. H₂O₂'nin diğer önemli bir görevi de intraselüler sinyal molekülü olarak rol oynamasıdır. H₂O₂ oluşuktan sonra katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GPx) ve peroksiredoksinler adındaki üç enzim sistemince uzaklaştırılır (Nordberg ve Arner, 2001).

1.13.3. Hidroksil radikali

Biyolojik sistemlerde bulunan en güçlü oksidan olan hidroksil radikalının yarı ömrü kısa ve reaktivitesi oldukça yüksektir. Bu nedenle moleküllerle çok hızlı reaksiyona girebilme özelliğine sahiptir. Hidroksil radikali pürin ve primidin bazlarıyla

reaksiyona girerek DNA mutasyonlarına ve biyolojik moleküllerden H^+ atomu alarak o molekülün radikale dönüşmesine sebep olabilir (Ayvalık, 2006). Fenton ve Haber-Weiss reaksiyonları önemli iki kaynağını oluşturmaktadır. H_2O_2 Fenton reaksiyonunda Fe^{2+} ile etkileşerek, Haber-Weiss reaksiyonunda ise Fe^{2+} varlığında $O_2^{\bullet -}$ ile etkileşerek $\bullet OH$ radikalinin oluşumuna yol açar (Zhang ve Huang, 2003). Lipit peroksidasyonunu başlatabilir, DNA iplikçiklerinde kırılmalara sebep olabilir ve hemen hemen her organik molekülü okside edebilir (McCord, 2000). $OH^{\bullet}$ radikali canlı hücrelerde bulunan tüm moleküler ile reaksiyona girebilmektedir (Cheeseman ve Slater, 1993). Oluşması için ortamda geçiş metallerinin olması gerekir.

1.13.4. Singlet oksijen

Singlet oksijen eşleşmemiş elektron içermediğinden serbest radikal değildir. Bununla beraber dönme yönlerinin farklılığından dolayı bir reaktif oksijen formudur. Singlet oksijenin delta ($1\Delta gO_2$) ve sigma ($1\Sigma gO_2$) olmak üzere iki şekli vardır. Sigma ($1\Sigma gO_2$) formu biyolojik sistemlerde hızla Delta ($1\Delta gO_2$) formuna dönüşmektedir (Gutteridge, 1995). Singlet oksijen, DNA, ribonükleik asit (RNA), proteinler, lipitler ve sterollerini kapsayan çok sayıda biyolojik hedeflerle reaksiyona girerek hücreye zarar verici etkilere neden olur (Davies, 2003).

1.13.5. Perhidroksil radikali ($HO_2^{\bullet}$)

Süperoksit radikali düşük pH' da bir proton alarak perhidroksil radikalini ($HO_2^{\bullet}$) oluşturmaktadır (Cheeseman ve Slater, 1993).

1.13.6. Nitrik oksit ($NO^{\bullet}$)

Nitrik oksit eşleşmemiş elektronları sayesinde radikaldir. Nitrik oksit makrofaj ve nötrofiller gibi hücreler tarafından sentezlenir. NO , süperoksit radikali ile birleşerek nitrik oksite göre daha az stabil olan peroksinitriti oluşturur. NO 'ın ortamda birikmesi nöronlarda ileri derecede hasarın oluşmasına sebep olur. Yağda çözünebilen nitrik oksit biyolojik membranlardan kolaylıkla geçebilir. NO bazı durumlarda bir antioksidan gibi davranır ve lipid peroksidasyonuna karşı koruma sağlar. Bununla birlikte süperoksitle reaksiyona girerek prooksidan olarak davranır. Metabolizmada nitrik oksit sentaz (NOS)

aracılığı ile üretilir (Simonian ve Coyle, 1996; Lala ve Chakraborty, 2001). Nitrik oksit eşleşmemiş elektronları sayesinde süperoksit, tiyol grupları ve nitrojen dioksit ile hızlı reaksiyonlar vermektedir. Diğer radikallerle beraber Diabetes mellitus, kalp hastalıkları, septik şok, alzheimer hastalığı ve gastrik ülserin oluşumunda rolü olduğu düşünülmektedir (Malo ve Wilson, 2000; Iqbal ve ark, 2004). Nitrik oksitin oksijen ile reaksiyona girmesi sonucu oldukça zehirli ve çok güçlü bir oksidan olan nitrojen dioksit oluşur.

1.14. Serbest Radikallerin Kaynakları

Serbest radikallerin başlıca kaynağı moleküler oksijen ve azottur. Oksijenin redüksiyonu ve aerobik hücrelerin enzimatik oksidasyonu sırasında negatif yüklü bir ara ürün olan süperoksit radikali (O_2^-), bu radikalın spontan ya da enzimatik dismutasyon reaksiyonu ile de peroksit oluşur. Yine süperoksit radikalının yer aldığı bir dizi reaksiyon sonucu, özellikle mitokondri içinde bir diğer serbest radikal olan hidroksil radikali ($OH^\cdot$) meydana gelir. Elektronların taşınması sırasında bazı elektronlar elektron taşıyıcılarından ayrılarak direkt o oksijene geçer ve oksijeni süperoksit radikaline indirgeyebilir (Vallyatyan ve Shi, 1997).

Tedavi amaçlı kullanılan birçok ilaç, özellikle antineoplastik ajanlar örneğin adriamycin, daunorubicin, doxorubicin ve aktiviteleri için quinoid gruplar ya da bazı antibiyotikler oksijenin serbest radikallerini açığa çıkarabilirler. Bu ilaçların kemoterapötik etkilerinin ve sitotoksik yan etkilerinin pek çoğu oksijeni süperoksit radikaline, hidrojen peroksit ve hidroksil radikaline indirgeme yetenekleriyle ilişkilidir. Elektromanyetik radyasyona (x ışınları, gamma ışınları) ve partiküllü radyasyona (elektronlar, protonlar, nötronlar, alfa ve beta partikülleri) maruz kalma sonucu organizmada, erimiş durumdaki oksijenle ya da hücresel eriyenlerle ikinci bir reaksiyona girebilen primer radikaller oluşur (Mason ve Chignell, 1982; Çavdar ve ark., 1997). Serbest radikaller ayrıca birçok enzimin katalitik döngüsü sırasında da ortaya çıkabilir. Ksantin oksidaz bu enzimlerden biridir.

NADPH-bağımlı oksidaz enzimi inflamatuvar medyatörlerin uyarılmasıyla aktive olmaktadır. Bu mekanizma “respiratuvar yanma” olarak adlandırılır ve oksijenin fazla kullanımıyla oluşmaktadır. NADPH’yi $NADP^+$ ’a oksitlerken süperoksit radikali

oluşur (Wild ve ark., 2004). Serbest radikal kaynaklarını eksojen kaynaklar ve endojen kaynaklar olmak üzere iki kategoriye ayırabiliriz.

1.14.1. Eksojen kaynaklar

Yüksek oksijen konsantrasyonu, iyonize radyasyon, sigara dumanı, ozon, kükürtdioksit, egzoz gazları X- ışınları UV- ışınları ksenobiyotikler, ilaç oksidasyonları (parasetamol, CCl₄ gibi), gıdalardaki katkı maddeleri, ısı şoku ve glutasyonu okside eden maddeler eksojen serbest radikal kaynaklarına örnek olarak verilebilir (Vallyatyan ve Shi, 1997).

1.14.2. Endojen kaynaklar

Endojen kaynaklara; fagositik hücreler (nötrofiller, monosit ve makrofajlar, eozinofiller, endotelyal hücreler) mitokondriyal elektron transport zinciri, kloroplast elektron transport zinciri, oto-oksidasyon reaksiyonları (Fe⁺², epinefrin) oksidan enzimler: ksantin oksidaz, indolamin dioksijenaz, triptofan dioksijenaz, galaktoz oksidaz, siklooksijenaz, lipooksijenaz, mono aminooksidaz örnek olarak verilebilir.

1.15. Serbest Radikallerin Etkileri

Yüksek konsantrasyonlu serbest radikallerin lipidler, nükleik asitler ve proteinlerin hücresel hasarlarında önemli rol oynadığı görülmüştür (Valko ve ark., 2007). Serbest radikallerin sebep olduğu hasar toksik, mutajenik veya karsinojenik olabilir (Nordberg ve Arner, 2001). Pek çok hastalığın patogenezesinden sorumlu olan serbest radikallerin, reaktif ve kısa ömürlü olmalarından ötürü ölçümleri zordur. Bunun yerine serbest radikallerin, DNA, lipidler ve proteinler ile reaksiyonları sonucu oluşan ürünlerin ölçümü, dolaylı olarak serbest radikallerin etkinliğinin boyutunu göstermektedir (Akkuş, 1995; Karahan ve ark., 2006). Serbest radikaller sadece hücrelerin lipid, protein, DNA, karbohidrat ve enzim gibi önemli bileşenlerini etkilemekle kalmaz, aynı zamanda mitokondrideki aerobik solunumu ve kapiller permeability'yi de bozarak hücreye zarar verirler (Karakuş, 2007; Reiter, 2001). Serbest oksijen radikallerinin sebep olduğu hücre hasarının birçok kronik hastalığın komplikasyonlarına katkıda bulunduğu öne sürülmektedir. Diabetes mellitus,

aterogenez, amfizem/bronşit, parkinson hastalığı, duchenne tipi musküler distrofi, serviks kanseri, gebelik preeklampsisi, alkolik karaciğer hastalığı, akut renal yetmezlik, down sendromu, yaşlanma, retrolental fibroplazi, serebrovasküler bozukluklar, iskemi/reperfüzyon hasarı gibi durumlarda serbest oksijen radikallerinin sebep olduğu hücre hasarı söz konusudur (Tietz, 1995; Burtis ve Ashwood, 2005).

1.15. 1. Proteinler üzerine etkileri

Triptofan, tirozin, fenil alanin, histidin, metiyonin ve sistein gibi aminoasit içeren proteinler, serbest radikallerden kolayca etkilenirler ve sülfür radikalleri ile karbon merkezli radikaller oluşur. Bu istenmeyen reaksiyonlar sonucu immünoglobulin G ve albümin gibi birçok disülfid bağı bulunduran proteinlerin üç boyutlu yapıları bozularak, fonksiyonlarını yerine getiremez duruma gelirler (Halıcı, 2008; Tousoulis, 2008). Protein oksidasyonu, proteinlerin reaktif oksijen türevleri veya oksidatif stres ürünleri ile kovalent modifikasyonu sonucu meydana gelmektedir. Protein oksidasyonunun biyokimyasal sonuçları, enzim aktivitesindeki azalma, protein fonksiyonlarının ve proteaz inhibitör aktivitenin kaybı, gen transkripsiyonundaki değişimler, immünojen aktivitedeki artış olarak sıralanabilir (Seto ve ark., 2009).

1.15.2. Karbohidratlar üzerine etkileri

Serbest radikaller, monosakkaritlerin otooksidasyona uğramasına neden olarak hidrojen peroksit (H_2O_2), peroksitler ve okzalaldehitlerin oluşmasına yol açarlar. Okzalaldehitler, DNA, RNA ve proteinlere bağlanarak aralarında çapraz bağlar oluşturabilme özelliklerinden dolayı antimitotik etkiye sahiptirler. Bu yüzden kanser ve yaşlanma olaylarında da önemli rol oynarlar (Karakuş, 2007; Halıcı, 2008).

1.15.3. Nükleik asitler ve DNA üzerine etkileri

Serbest radikaller, DNA'yı etkileyerek hücrelerde mutasyona ve ölüme sebep olurlar. Sitotoksite büyük oranla, nükleik asit baz modifikasyonundan kaynaklanan kromozom değişikliklerine veya DNA'da görülen diğer problemlere bağlıdır (Herrera ve ark., 2009). DNA-protein çapraz bağları, pürinlerin otooksidasyonu gibi bazı durumlar reaktif oksijen türlerinin; özellikle de hidroksil radikalının sebep olduğu

hasarlardır (Halliwell, 1994; Mates ve ark., 1999). Ayrıca hidrojen peroksit membrandan geçerek hücre çekirdeğinde hasarlara neden olabilmektedir (Lunec ve Blake, 1990; Cheeseman ve Slater, 1993; Ames ve ark., 1993). Ayrıca hidroksil radikali DNA'nın yakınlarında oluşursa, pürin ve pirimidin bazlarına etki ederek mutasyona neden olur.

1.15.4. Lipidler üzerine etkileri

Serbest radikallerin zararlı etkilerden en çok etkilenen yapı membran lipidleridir (Cheeseman ve Slater, 1993). Hücre membranındaki kolesterol ve yağ asitlerinin doymamış bağları serbest radikallerle kolayca reaksiyona girerek peroksidasyona sebep olurlar. Bunun sonucunda membran akışkanlığında bozulma ve permeabilite değişiklikleri ortaya çıkar (Freeman ve Crapo, 1982; Kavas, 1989).

Biyolojik sistemlerde doymamış yağ asitlerinin serbest oksijen radikalleri ile oksidasyonu, lipid peroksidasyonu olarak adlandırılır ve direkt olarak membran yapısını etkileyen, hücresel elemanlarda hasar oluşturan bir reaksiyon zinciridir (Cheeseman ve Slater, 1993). Lipid peroksidasyonu, zincir reaksiyonu şeklinde ilerleyen, hedef sistemlerin yapı ve fonksiyonlarını bozan bir süreçtir.

Başlangıç, zincir gelişimi ve sonlanma olmak üzere üç aşamada gerçekleşen lipid peroksidasyonu, organizmada oluşan kuvvetli oksitleyici bir radikal etkisiyle zar yapısındaki çoklu doymamış yağ asidi (PUFA) zincirindeki α -metilen gruplarından bir hidrojen atomunun uzaklaştırılması ile başlamaktadır. Burada asıl etkili radikalın hidroksil radikali olduğu düşünülmektedir. Bu şekilde oluşan lipid radikali dayanıksız bir bileşik olup bir dizi değişikliğe uğramaktadır. Lipid radikalının moleküler oksijenle reaksiyona girmesiyle lipid peroksid radikalleri meydana gelmektedir. Lipid peroksid radikalleri de zar yapısındaki çoklu doymamış yağ asitlerini etkileyerek yeni lipid radikallerinin oluşumunu sağlamakta, kendileri de açığa çıkan hidrojen atomlarını alarak lipid hidroperoksitlerine (LOOH) dönüşmektedir (Campbell ve ark., 1982; Söyük, 2001; Akalın, 2014). LPO'yu başlatan radikaller; süperoksit anyon radikali ($O_2^{\cdot-}$), hidroksil radikali ($OH^{\cdot}$), peroksil radikali ($ROO^{\cdot}$) ve alkoksil radikali ($RO^{\cdot}$)'dir.

1. Başlama:

Serbest radikal etkisiyle yağ asidi zincirinden hidrojen atomunun uzaklaşması ile bu yağ asidi zinciri radikal özellik kazanır. Oluşan bu karbon merkezli lipid radikali ($R^\cdot$) dayanıksız bir bileşik olup, bir takım değişikliklere uğrar. Öncelikle, molekül içi çift bağ aktarılması (rezonans) ile dien konjugatları oluşur. Daha sonra, dien konjugatları moleküler oksijen ile reaksiyona girer ve lipit peroksil radikali ($ROO^\cdot$) meydana gelir.

2. İlerleme:

Oluşan $ROO^\cdot$ zar yapısında bulunan diğer poliansature yağ asitlerini etkileyerek yeni lipit radikallerinin oluşumunu sağlamakta, bu arada açığa çıkan hidrojen atomlarını ise kendisi alarak lipit hidroperoksitlerine ($ROOH$) dönüşmektedir. Böylece reaksiyonun oto- katalitik biçimde yürümesi sağlanmaktadır.

3. Sonlanma:

Lipid peroksidasyonu, lipit hidroperoksitlerinin aldehid ve diğer karbonil bileşiklerine dönüşmesiyle sona ermektedir. Bu bileşiklerden biri olan malondialdehid (MDA) miktarı, tiyobarbitürik asid testiyle ölçülmekte ve yöntem lipid peroksid düzeylerinin saptanmasında sıklıkla kullanılmaktadır. MDA proteinlerin amino gruplarına, fosfolipidlere veya nükleik asidlere bağlanarak toksik etkisini gösterir (Campbell ve ark., 1982; Söyük, 2001; Akalın, 2014).

1.16. Oksidatif Stresin Diyabet Üzerine Etkileri

Diyabet, kronik metabolik bir bozukluk olduğu gibi aynı zamanda da artmış bir oksidatif stres durumudur. Diyabet ve ona bağlı komplikasyonların patogeneğinde oksidatif stresin önemli rol oynadığına yönelik bulgular artmaktadır (Brownlee, 2001). Diyabette artmış serbest radikaller, lipidler, proteinler ve nükleik asitlerle etkileşerek membran bütünlüğünün kaybına, proteinlerde yapısal veya fonksiyonel değişikliklere ve genetik mutasyonlara yol açmaktadır (Li ve ark., 2002). Oksidatif strese sebep olan serbest radikal gruplarından biri reaktif oksijen türleri (ROS)'dir. ROS diyabetlilerde yükselir. Bunun başlıca kaynakları glukoz otooksidasyonunun ve metabolitlerinin dahil olduğu metaboliklerdir. Ayrıca değişken prostanoid üretimi, ilerlemiş glikasyon ve

anormal veya etkisiz mitokondriyal fonksiyonlar da sayılabilir (Baynes, 1991; MacRury ve ark., 1993). Diyabette uzamış oksidatif stresin ve antioksidan kapasitedeki değişikliklerin, diyabete bağlı kronik komplikasyonların ortaya çıkışıyla ilgili olduğunu vurgulayan çalışmalar bulunmaktadır (Pitkanen ve ark., 1992; Van Dam ve ark., 1995; Bukan ve ark., 2003).

Hiperglisemi, serbest radikallerin oluşumuna zemin sağlayan oksidatif strese neden olur. Oksidatif stres, Tip-I diyabette, pankreas beta hücrelerinin apoptozisine, Tip-II diyabette de insülin salgılanmasını uyaran mekanizmanın inhibe edilmesine sebep olarak ateroskleroz, retinopati, nefropati, nöropati gibi komplikasyonlara neden olur (Butler ve Rizza, 1989; Pietropaolo ve Trucco, 2003; Altan ve ark., 2006; Abacı ve ark., 2007).

Diyabet hastalarında oksidatif stresi oluşturan birçok mekanizma vardır. Bu mekanizmalar içinde; glikoz otooksidasyonu, protein glikozilasyonu ve ileri glikozilasyon son ürünlerin oluşumu bulunmaktadır (West, 2000; Anderson ve ark., 2001; Gumieniczek ve ark., 2002; Maritim ve ark., 2003).

Oksidatif stresin vücutta diğer bir hedefi ise insülin sentezi ve salınımından sorumlu olan pankreas β hücreleridir. Yüksek kan glukoz düzeyi veya serbest yağ asitlerinin artması ya da ikisinin aynı zamanda görülmesinin, pankreas beta (β) hücrelerinde fonksiyon bozukluğuna neden olduğu bildirilmektedir (Evans ve ark., 2003; Ohly ve ark., 2000; Quinn, 2002). Oksidatif strese maruz kalan beta hücrelerinde insülin gen ekspresyonunun düştüğü görülmektedir. Bunun sebebinin oluşan oksidatif stres sonucu insülin ve glikokinaz gibi karbohidrat metabolizması için çok önemli olan enzim ve hormonların gen ekspresyonlarını uyaran transkripsiyon faktörü Pankreatik and Duodenal Homeobox 1'in (PDX-1) DNA'ya bağlanma potansiyelindeki azalma olduğu belirtilmektedir. İnsülin ekspresyonunun azalmasına ilişkin olarak ortaya çıkan lipotoksisitenin ise beta hücre disfonksiyonunun birincil sebebi olabileceği bilim dünyasında halen tartışılmaktadır (Kajimoto ve Kaneto, 2004; Ceriello, 2003).

Pankreas β hücrelerinin serbest radikallere karşı duyarlı olmalarının nedeni SOD, GPx, CAT gibi önemli antioksidan enzimler bakımından yetersiz olmalarıdır. Serbest radikaller nedeni ile artan lipid peroksidasyonu, langerhans adacık hücrelerindeki glukozun oksidasyonunu artırır ve insülin salınımını inhibe eder (Evans ve ark., 2003).

1.17. Antioksidan Savunma Sistemleri

Reaktif oksijen türlerinin oluşumunu engellemek ve bunlardan kaynaklanan hasarı önlemek amacıyla vücutta birçok savunma mekanizması geliştirilmiştir. Bunlara antioksidan adı verilen moleküller aracılık etmektedir ki bunlarda etkilerini, giderici etki (scavenging etki), bastırıcı etki (quencher etki), onarıcı etki (repair etki), zincir kırıcı etki (chain breaking etki) şeklindeki dört ayrı mekanizmayla gerçekleştirirler (Karakuş, 2007).

Vücutta serbest radikaller oluştuğunda organizmayı oksidatif stresden korumak için antioksidan sistem devreye girer. Birinci savunma hattını, peroksidaz ve metal bağlayan proteinlerin süpresyonu ile serbest radikallerin oluşmasını önleyen antioksidanlar oluşturur. İkinci savunma hattını, vitamin C ve vitamin E gibi radikal temizleyici antioksidanların zincir oksidasyonunun başlamasını inhibe etmesi ve zincirleme tepkimelerin yayılımını önlemesi oluşturmaktadır. Üçüncü savunma hattında ise hasarı onarma ve eski haline getirmeye çalışan onarıcı ve yeniden yapılandırıcı enzimler (lipazlar, proteazlar, DNA onarıcı enzimler ve transferazlar gibi) rol alırlar (Willcox ve ark., 2004).

Antioksidan savunma sistemi başlıca iki şekilde yürür:

1. Serbest radikal oluşumunun önlenmesi

- a) Başlatıcı reaktif türevlerini uzaklaştırıcı etki,
- b) Oksijeni uzaklaştırıcı ve konsantrasyonunu azaltıcı etki,
- c) Katalitik metal iyonlarını uzaklaştırıcı etki.

2. Oluşan serbest radikallerin etkisiz hale getirilmesi

- a) Giderici (scavenging) etki: Reaktif oksijen türlerini (ROT) etkileyerek onları tutma veya çok daha az reaktifi başka bir moleküle çevirme. (Ör: Enzimler)
- b) Bastırıcı (quencher) etki: ROT'lar ile etkileşerek onlara bir proton ekleyip aktivite kaybına neden olma.
- c) Onarıcı (repair) etki.

d) Zincir kırıcı (chain breaking) etki: ROT'larını ve zincirleme tepkimeleri başlatacak diğer maddeleri kendilerine bağlayıp zincirlerini kırarak fonksiyonlarını önleyici etki (Winston, 1991; Hermes-Lima ve ark., 1998).

Antioksidanlar; Eksojen Antioksidanlar ve Endojen Antioksidanlar olmak üzere başlıca iki gruba ayrılır. Ayrıca antioksidanlar; eksojen (karoten, C, A ve E vitamini), endojen (melatonin, SOD, GSH-Px, CAT), protein (melatonin), vitamin (C vitamini), iz element (Mg, Se) kompleks bileşik (kateşinler, epigallaktokateşin), hidrofilik (askorbik asit, urat, flavonoidler), hidrofobik (β -karoten, α -tokoferol), direkt etkili (SOD, CAT), indirekt etkili (vitamin E) olanlar şeklinde gruplandırılabilir gibi, membran (vitamin A ve E, β - karoten), dolaşım (vitamin C, aminoasitler ve polifenoller), sitosol (ko-enzim Q10) ve sistem (Se, Zn) antioksidanları şeklinde de sınıflandırılmaktadır (Cornelli, 2009; Yılmaz, 2010; Stahl ve ark., 2002).

1.17.1. Endojen antioksidanlar

Endojen antioksidan sistemi, antioksidan enzimler, hasarlı molekülleri uzaklaştırıcı proteazlar ve fosfolipaz gibi enzimler, yeni bileşikleri sentezleyen sistemler, glutatyon, ürik asit ve farklı türde metal bağlayıcılarından oluşmaktadır (Fridovich, 1976).

1.17.1.1. Primer antioksidanlar

1.17.1.1.1. Katalaz (CAT)

Peroksizomlarda daha az olarak sitozolde ve mikrozomal fraksiyonda bulunur. Hidroksil radikalının oluşumunu hidrojen peroksiti su ve oksijene parçalayarak engeller (Valko ve ark., 2007). İnsan eritrositleri CAT yönünden çok zengin olduğundan kandaki CAT aktivitesi büyük ölçüde eritrositlerden kaynaklanmaktadır (Karakuş, 2007). Karaciğer, böbrek ve eritrositlerde katalaz aktivitesi yüksektir (Guemori ve ark., 1991).

1.17.1.1.2. Süperoksit dismutaz (SOD)

Süperoksitin, hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüşümünü katalizleyen süperoksit dismutaz enziminin fizyolojik fonksiyonu; oksijeni metabolize eden hücrelerde süperoksit düzeyini düşük tutmak ve lipid peroksidasyonunu inhibe etmektir.

Oksijen kullanımı fazla olan dokularda aktivitesi de yüksek olan SOD enziminin insanda iki çeşidi bulunur. Bunlar sitozolde yer alan dimerik, kofaktörleri bakır ve çinko olan izomer (Cu-Zn SOD) ile mitokondride yer alan tetramerik, kofaktörü mangan olan izomerdirler (Mn-SOD). Etki mekanizmaları aynı olan iki enzim arasındaki ana fark aktiviteleri üzerine pH'nın etkisidir. Her ikisi de pH 7'de aktiftir. Fakat Cu-Zn SOD'un aktivitesi pH 5.5-10 aralığında değişmezken, Mn-SOD, pH 7'nin üzerinde olduğunda aktivitesini kaybeder (McCord ve Fridovich, 1978; Harris, 1992; Valko ve ark., 2006).

1.17.1.1.3. Glutasyon peroksidaz (GPx)

GPx organik hidroperoksitlerin (lipit hidroperoksitler, DNA hidroperoksitler) veya hidrojen peroksitin glutasyon (GSH) tarafından indirgenmesi reaksiyonunu katalizler. Diğer antioksidanlarla birlikte solunum patlaması sırasında serbest radikal peroksidasyonu sonucu fagositik hücrelerin zarar görmesini engeller. Eritrositlerde oksidatif strese karşı en etkili antioksidan GSH-Px'dır (Akkuş 1995; Knapen ve ark., 1999).

1.17.1.1.4. Glutasyon redüktaz (GR)

Glutasyon redüktaz enzimi, NADPH varlığında GSSG (okside glutasyon)'nin tekrar redükte GSH'a dönüşümünü katalizleyerek antioksidan aktivitenin devamını sağlamaktadır (Bompart ve ark., 1990). GR'nin kalıtımı otozomal dominanttır ve 8. kromozom üzerinde bulunmaktadır.

GPx ile benzer doku dağılımına sahiptir. GR, flavin adenin dinükleotid (FAD) ihtiva eder, NADPH'tan bir elektronun GSSG'nin disülfid bağlarına aktarılmasını katalizler (Özkan ve Fışkın, 2004).

1.17.1.1.5. Glutasyon S-transferaz (GST)

Ökaryotik hücrelerin sitozollerinde yer alan dimerik yapıda bir enzimdir. Karaciğer başta olmak üzere böbrek, adrenal, akciğer, eritrosit, plasenta, testis, iskelet ve kalp kasında bulunur (Adachi, 1990; Sacks, 1994). Katalitik ve katalitik olmayan çok sayıda fonksiyona sahip olan GST hücre içi taşıyıcı ve bağlayıcı özelliği ile detoksifikasyon yapar. Karaciğerde sitokrom P450 enzim sistemi tarafından reaktif ara

ürünlere dönüştürülen yabancı maddelerin daha az reaktif konjugatlara dönüşümünü katalizler (Akkuş 1995).

1.17.1.1.6. Miyeloperoksidaz (MPx)

Nötrofillerde bol miktarda bulunmakta ve H_2O_2 'den hipoklorik asit (HOCl) oluşturmaktadır. Asidik pH oluşumuyla MPx aktivitesi artmakta ve membranı kolayca geçen H_2O_2 bakteriye toksik etki yapmakta, bazen de HOCl'nin varlığında hidroksil (OH-) radikaline dönüşmektedir. H_2O_2 ile MPx, Cl^- iyonlarını HOCl'ye dönüştürmektedir (Karakuş, 2007; Onat, 2002).

1.17.1.2. Sekonder antioksidanlar

1.17.1.2.1. Glutatyon (GSH)

GSH (γ -glutamil-sisteinil-glisin) memeli hücrelerinde en çok bulunan antioksidandır. GSH/glutatyon disülfid (GSSG) hücrelerdeki majör redoks çiftidir. GSH antioksidan savunma sisteminde, besin metabolizmasında, gen ekspresyonu, DNA ve protein sentezi, sinyal transdüksiyonu, hücre proliferasyonu ve apoptozis gibi daha birçok hücresel fonksiyonda yer alır (Wu ve ark., 2004; Nogueira ve ark., 2004). Glutatyon karaciğerde sentezlenebilen bir tripeptittir. Okside olmuş hali glutatyon disülfittir (GSSG). Hücrede; sitozol, çekirdek ve mitokondride bulunur. Organizmada hücre içinde depolanır ve GSH/GSSG oranı hücredeki oksidatif stres miktarını yansıtır (Valko ve ark., 2007). Oksidatif strese karşı detoksifikasyon görevindeki glutatyon peroksidaz, glutatyon transferaz gibi enzimlere kofaktör olarak reaksiyonlara katılır (Masella ve ark., 2005).

Eritrositleri, lökositleri ve göz lensini oksidatif strese karşı korur. Transplantasyon amacıyla organların korunmasını ve siklofosfamid gibi sitotoksik ilaçların organ hasarı oluşturmalarını engeller. Kistik fibrozis gibi hastalıklarda aktive fagositlerden dolayı oluşan ROS'ların sebep olduğu akciğer hasarını da azaltır (Akkuş, 1995).

1.17.2. Eksojen antioksidanlar

1.17.2.1. Lipit fazda bulunanlar

1.17.2.1.1. E vitamini (Tokoferol)

Doğal vitamin E tokoferol ve tokotrienollerin (α , β , δ , γ tokoferoller ve α , β , δ , γ tokotrienoller) karışımı olarak bulunmaktadır. Tokoferol ve tokotrienoller, 6-hidroksi kroman halkasına izoprenoit yan zincirlerinin katılması ile oluşmaktadır (Champe ve Harvey, 1997; Kalaycıoğlu ve ark., 2000). Antioksidan aktivitesi en yüksek olan tokoferol α -tokoferol'dür. E vitamini lipid peroksidasyon ürünlerini tutarak, lipid peroksidasyon zincir reaksiyonlarını durdurmak suretiyle reaktif oksijen radikallerini inaktive eder (Bader ve ark., 2006). Vitamin E, okside olduktan sonra ve parçalanmadan önce askorbik asit ve glutatyon tarafından yeniden indirgenebilmektedir. Vitamin E ve vitamin C'nin birarada verilmesinin, ortalama kan lipid peroksit konsantrasyonunda düşüş sağladığı ayrıca karsinogenezisi ve kromozomal kırıkları önlediği saptanmıştır (Azzi ve ark., 2003).

1.17.2.1.2. A vitamini

Vitamin A siklohekzenil halkası taşıyan bir poliizopren bileşiğidir. Alkoller (retinoller), aldehitler (retinaller) ve retinoik asitler gibi farklı türleri bulunur. A vitamininin serbest şekli, yani retinol, balık karaciğeri yağı, tereyağı ve yumurta sarısında bol miktarda bulunmaktadır. Retinol ve retinal, normal üreme için önemli olup, erkeklerde spermatogenezi destekler ve kadınlarda fetüsün rezorpsiyonunu engeller (Champe ve Harvey, 1997). A vitamininin metabolik ön maddesi olan β -Karoten antioksidan etkisini, singlet oksijenini baskılayarak, süperoksit radikalini temizleyerek, düşük oksijen kısmi basıncında peroksit serbest radikallerin dokulara hapsedilmesini sağlayarak göstermektedir (Niki, 1987).

1.17.2.1.3. Flavonoidler

15 C atomlu 2-fenil benzopiron (difenil propan) yapısı (C6- C3-C6) gösterirler. Bu yapıları nedeniyle polifenolik bileşikler olarak kabul edilirler. Siklooksigenaz, lipooksigenaz ve proteinkinaz enzimlerini inhibe etmenin yanı sıra laktat transportunu engeller (Moroney ve ark., 1988; Stavric, 1994a, Formica ve Regelson, 1995;).

Hidroksil radikalini, süperoksit radikalini ve singlet oksijenini inaktive eder (Husain ve ark., 1987; Robak ve Gryglewski, 1988; Bors ve ark., 1990; Morel ve ark., 1993).

Son yıllarda yapılan çalışmalar flavonoidlerin antioksidan, antialerjik, antienflamatuvar, antiviral, antitrombotik gibi özelliklerinin olduğunu göstermektedir. Sayıları 4000' in üzerinde olduğu tahmin edilen flavonoidler çay, elma, soğan, baklagiller, domates ve kırmızı şarapta bol miktarda bulunmaktadır (Bors ve ark., 1990; Stavric, 1994b; Kahraman ve ark., 2002).

1.17.2.1.4. Melatonin (MEL)

Pineal bezden salgılanan uyku, üreme, sirkadiyen ritim ve immünite gibi pek çok biyolojik fonksiyonun düzenlenmesinde rol oynayan melatonin hormonu, etkisini serbest radikal temizleyici olarak ve antioksidan enzimleri uyararak gösterir. Melatonin hızla absorbe olur. Tüm morfofizyolojik bariyerleri geçerek, her hücrenin tüm kısımlarına ulaşabilen bir yapıya sahiptir. Çekirdeğe kadar ulaşabilme özelliği, DNA'nın oksidatif hasara karşı korunmasında, MEL'e bir üstünlük sağlamaktadır (Abeş, 2009; Reiter ve ark., 2000; Kasapçopur ve Birdane, 2014).

MEL'in direkt antioksidan etki ile serbest radikalleri detoksifiye ederek onların biyomoleküller üzerindeki zararlı etkilerini önleyebildiği bildirilmektedir. MEL'in antioksidan özelliği, yapısında bulunan pirol halkasından kaynaklanmaktadır (Anisimov ve ark., 2006). İn vivo ve in vitro çalışmalarla antiproliferatif ve antioksidan etkilere de sahip olduğu gösterilen MEL'in, kanser ve yaşlanmanın önlenmesinde etkili olabileceği öne sürülmektedir (Boutin ve ark., 2005).

1.17.2.1.5. Bilirubin

Bilirubin fizyolojik bir antioksidan olup plazma antioksidan aktivitenin %10-30'nu oluşturur (Hatfield ve Barclay, 2004). Bilirubinin büyük bir bölümü ömrünü dolduran eritrositlerin parçalanmasıyla oluşur. Dolaşımda karaciğer tarafından alınır ve ardından biyotransformasyona uğrayarak, safra ve idrarla atılır. Antioksidan etkisini peroksil radikalleri toplayarak gösterir (Burtis ve Ashwood, 2005).

1.17.2.1.6. Ubikinonlar

Mitokondride elektron transport zincirinin bir parçası olarak kullanılan ubikinonlar düşük derişimlerde plazmada ve hücre zarında lipit peroksidasyonuna karşı koruyucu bir antioksidan olarak bulunurlar. yenilenmeleri lipoamid dehidrogenaz ile gerçekleşir (Ernster ve Dallner, 1995; Xia ve ark., 2001; Baz, 2014).

1.17.2.2. Sıvı Fazda Bulunanlar

1.17.2.2.1. C Vitamini (Askorbik Asit)

Askorbik asit, insan plazmasında ve hücre zarında yer alan, zarı geçebilen, güçlü indirgeyici özelliği olan, majör bir antioksidandır. Tokoferoller, peroksidler ve süperoksit gibi reaktif oksijen türlerini indirgeyici özellik gösterirler. Askorbik asit lipit hidroperoksitlerin oluşmasını engeller (Frei ve Stocker, 1990). Aynı zamanda süperoksit, hidroperoksil, hidroksil, singlet oksijen, lipid peroksil radikalleri ile reaksiyona girerek onları temizler (Kra-Kud ve ark., 2006).

1.17.2.2.2. Ürik Asit

Endojen olarak serbest radikal temizleyicisi ve antioksidan olarak davranır. Vücut sıvılarında yaklaşık olarak 0.5 mmol/L kadar bulunur ve pürin metabolizmasının son ürünü olarak sentezlenir. Ürik asit güçlü şekilde singlet oksijen, peroksil radikali ($ROO\cdot$) ve $OH\cdot$ temizleyicisidir (Sinha ve ark., 2009).

1.17.2.2.3. Albumin

Bakır iyonunu bağlama yeteneğine sahip olup böylece bakır iyonuna bağlı olan lipid peroksidasyonunu ve hidroksil radikalının oluşumunu inhibe eder (Dündar ve Aslan, 2000).

1.17.2.2.4. Transferrin

Kan plazmasında demir taşıyan protein olan transferrin, β globülin yapısında, demirin vücuda dağılımına ve depolanmasına yardımcı olan, molekül ağırlığı 70- 83000 dalton arasında değişen, iki mol Fe^{+3} bağlayan bir proteindir (Mert, 1984).

1.17.2.2.5. Ferritin

Ferritin, demirin depolanmasında görev alan yüksek moleküler ağırlığa sahip bir proteindir (Finch ve ark., 1986).

Diabetes mellitus, serbest radikallerin arttığı bir oksidatif stres durumudur. Diyabette, serbest radikallerin artışı ve antioksidan savunma sisteminin zayıflaması sadece hücrel organellerin ve enzimlerin hasarına değil aynı zamanda lipid peroksidasyonunun artmasına ve insülin reseptörlerinin insüline karşı duyarlılıklarının azalmasına sebep olmaktadır (Ohly ve ark., 2000). Diyabetlilerde antioksidan savunma sisteminin bozuklukları; antioksidan enzimlerde değişiklik, bozulmuş GSH mekanizması ve azalmış askorbik asit seviyeleri ile de ortaya konmuştur (Strain, 1991).

Çeşitli yayınlarda bazı antioksidan enzimlerin azaldığı, arttığı veya değişmediği rapor edilmişse de araştırmacıların kesinlikle fikir birliğine vardıkları konu, diyabette lipid peroksidasyonunun arttığı ve antioksidan mekanizmaların bozulmuş olduğudur. Oksidatif stres ve ona bağlı oluşan komplikasyonların şiddeti dışarıdan antioksidan takviye edilmesiyle azaltılabilir. Bu yüzden diyabet tedavisinde antidiyabetiklere ek olarak antioksidan maddelerin veya antioksidan özellikleri olan antidiyabetiklerin kullanılması oksidatif stresle başa çıkabilmek için tavsiye edilmektedir (Vincent ve ark., 2004).

1.18. Deneysel Diyabet Oluşturma

Çeşitli hastalıkların patogenezinin anlaşılabilmesi, bazı hastalıklardan korunmanın ve tedavi olanaklarının incelenebilmesi açısından deneysel hayvan modellerinin kullanımı yaygındır. Çevresel faktörlerin etkilerini belirlemek için, araştırılan patolojiye uygun hayvan türlerinin genetik olarak seçilebilmesi, anlamlı istatistiksel değerlendirme yapmaya izin verecek sayıda örnek üzerinde çalışılabilmesi, hayvan modelleri ile çalışmayı rasyonel hale getiren temel faktörlerdir.

İlaç araştırmalarında in vivo deneylerin bir kısmı, insanlardaki hastalığı temsil eden hayvan modelleri üzerinde yapılır. Bu modellerden bazıları (spontan hipertansif sıçan modeli gibi) insandaki hastalıklara patolojik özellikleri bakımından benzese dahi o hastalığı tam olarak temsil ettiği kesin olarak söylenemez. Bazı modeller hayvanın diyetini değiştirmek veya toksik maddelerle hedef organlarda lezyon oluşturmak

suretiyle yapılır (kolesterol yüklenmesine bağlı ateroskleroz modelleri, kimyasal pankreas lezyonuna bağlı diyabet modelleri gibi) (Kayaalp, 2001). Deneysel diyabet çalışmalarında fare, sıçan, tavşan, kobay, hamster, maymun, domuz, köpek ve kedi gibi deney hayvanları kullanılmaktadır (Alarcon ve ark., 2000; Pari ve Umamaheswari, 2000; Van de Maele ve ark., 2005).

1.18.1. Deneysel diyabet yöntemleri

Deneysel diyabet modelleri oluşturulurken çeşitli yöntemler uygulanır.

Tip-1 Diyabet Modelleri :

1. Kimyasal olarak oluşturulan diyabet modelleri: Alloksan, streptozotosin, çinko fletatörleri (dithizone, 8-hidroksikinolin), Rodentisid-Vacor, diet nitrozaminleri vb.

2.Spontan tip-1 diyabet modelleri: BB (BioBreeding) sıçan, NOD (non-obese diabetic) fare ve diğerleri (Macaca nigra maymunu, Keeshand köpeği, Çin hamsteri, kobay, Yeni Zelanda beyaz tavşanı, KDP (Komodo Diabetes Prone) sıçanlar ile oluşturulan diyabet modelleridir. Tip 1 diyabetin etiyolojisinin araştırılmasında kullanılan önemli deneysel modellerden biri de spontan diyabetli kemirgenlerdir. Özellikle fare, spontan sendromları üzerinde en çok çalışılanlardır. Fare genomu diğer tüm türlerinkinden daha iyi bilindiği için henüz hastalık semptomları gelişmeden prelinik çalışmalar yapılabilir (İrer ve Alper, 2004).

3. Viral diyabet: Diyabete neden olan virüsler arasında, Ensefalomiyokarditis virüsünün M-varyantı, Kokssaki virüsleri, Rubella virüsü, Reovirüs ve Rotavirüs bildirilmiştir (Craighead, 1981). Virüslerden en çok üzerinde çalışılmış olanı EMC (ensefalomiyokardit) virüsünün M varyantıdır. Bu virus picarnovirüs ailesindendir ve Cocksachie B grubu virüslere benzer. Farelere bu virüsün enjeksiyonu sonrası yaklaşık %40'ında pankreatik insülinitis gelişir ve hastalık, inatçı hiperglisemi, glukoz tolerans bozukluğu, ketoasidoz ve ölüm ile sonuçlanabilir. Diğer bir virüs de sıçanlarda diyabet oluşturan "Kilham Rat Virus (KRV)"dür. Bu virüs DR-BB sıçanlarda otoimmün diyabet oluşturur (Pickup ve Williams, 2002; Jun ve Yoon, 2001).

4. Transgenik diyabet modelleri: Transgenik fare, fertilize fare yumurtasının pronükleusuna yabancı bir DNA nın aşılması ile oluşturulur. Ekzojen genin ekspresyonunun regülasyonu için, bu genler seçilmiş bir endojen genin promotoruna

bağlanır. Transgenik modeller, transgenik genlerin b hücrelerinde eksprese edilmesi yoluyla bu molekülere ait diyabetojenik özellikleri belirlemede kullanılmaktadır (İrer ve Alper, 2004).

Tip-2 Diyabet Modelleri :

1. Spontan modeller: Ağır düzeyde hiperglisemili modeller (db/db fare, Rhesus maymunu, çöl kemirgenleri) ve ılımlı hiperglisemili modeller (ob/ob fare).

2. Eksperimental modeller: Kimyasal modeller (Streptozotosin, alloksan), cerrahi modeller (pankreatektomi, hipotalamik lezyon), diyet (yüksek yağlı ve şekerli diyetle beslenme), hormonlar, anne karnında malnutrisyon, insülin karşıtı hormonların yüksek dozları, hiperinsülinemiye uzun süreli maruziyet ve benzerleri.

3. Transgenik modeller: İnsanlardaki patojenik süreçlere model olabilmesi için insan insülin reseptörü, insan GLUT-4 glukoz taşıyıcısı ve insan adacık hücre amiloid polipeptidi (IAPP) gibi transgenleri içeren fareler üzerinde çalışılmaktadır (Pickup ve Williams, 2002).

Bozulmuş Glukoz Toleransı (BGT) Modelleri:

1.Şişman Zucker fa/fa sıçan: Yapılan çalışmalarda bu farelerde açlık glukoz düzeyleri minimal yükselmiştir ancak diyabetik düzeylerde değildir. Plazma insülin düzeyleri normalden 10-20 kat yüksektir. Kahverengi yağ dokusu termogenezi azalmıştır, erken dönemde hiperfaji ve hiperinsülinemi görülür (Pickup ve Williams, 2002).

2. BHE sıçan: Özellikle yüksek yağlı diyetle beslendiklerinde bozuk glukoz toleransı ve insülin direnci gösteren bir modeldir. Obez olmayan bir model olarak glukoz toleransının bozuk olması, bu modeli patogeneizde obezite ile diyabet arasındaki farkların incelenmesinde değerli kılar (Berdannier, 1991).

1.18.2. Streptozotosin (STZ)

Streptozotosin (STZ) diyabetojenik özelliği olan *streptomyces achromogenes*'den ilk kez 1959 yılında izole edilen, dar spektrumlu bir antibiyotiktir. İlk zamanlarda antibiyotik, antitümöral ve karsinolojik özellikleriyle bilinen STZ, daha sonra 1963 yılında köpek, kedi ve ratlarda diyabetojenik etki yaratan bir madde olarak tanımlanmıştır. Streptozotosinin, 2-deoksi-D-glukozun C-2 pozisyonuna bağlı bir metilnitrozoüre yan zinciri içermektedir (Bell ve Hye, 1983). Doğal bir antibiyotik olmasına rağmen, onkojenik, kemoterapik ve pankreas adacık hücreleri için toksik

özelliğinden dolayı diyabetojenik etkiye sahiptir. STZ, alkilasyon potansiyeline sahiptir ve direkt β hücrelerinin DNA' sına zarar verir (Lenzen, 2008). STZ sentetik olarak da üretilmektedir. Sentetik STZ'nin, fermantasyon ürünün ürettiği STZ ile aynı biyolojik aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir (Lenzen, 2008). Pankreatik β hücreleri için toksik olan STZ, β hücrelerinin hızlı ve geri dönüşümsüz olarak nekrozuna neden olur.

STZ, enjeksiyon sonrası beta hücrelerini yıkıma uğrattırırken, ekzokrin kısım değişime uğramadan kalır. STZ uygulaması sonrası pankreasın beta hücrelerinde meydana gelen değişimin yanı sıra bütün organizmayı etkilemesi deney hayvalarında diyabetojenik ajan olarak bu bileşiğin kullanılmasını oldukça yaygınlaştırmıştır (Mythili, 2004). Katı halde stabil değildir ve yapısındaki glukoz molekülünün konumuna göre a ve b izomerlerinin karışımı şeklindedir. Dondurularak saklanmalı ve ışıktan korunmalıdır. Optimum stabilitesi için pH 4 - 4,5 olmalıdır. STZ pankreas β hücrelerine direkt olarak toksik etki göstermektedir. Yapısında bulunan bir glikoz molekülü sayesinde plazma membranındaki glikoz taşıyıcılarına bağlanır, molekül nitrozoüre bölümünden ayrılır ve hücre içine girerek toksik etki gösterir. Glukozla uyarılan insülin salınımını bloke eder. Ancak pankreas β hücrelerine etkisi, daha çok intrasellülerdir. STZ'nin hücre içindeki temel etki yeri nükleer DNA'dır. Hücre içinde STZ dekompozisyona uğrar. Bu sırada oldukça reaktif karbonyum iyonları oluşur ve bu iyonlar DNA bazlarının alkilasyonuna neden olduğu için, olayı DNA tamir dönemi izler. Bu sırada çekirdek enzimi olan poli (ADPriboz) sentetaz aşırı miktarda aktive olur. Bu enzimin hücresel aktivitesi sırasında NAD fazla kullanıldığı için, hücrede bulunan NAD depoları boşalır, NAD tükenmesi ise hücre ölümüne neden olur (Bell ve Hye, 1983).

STZ, pankreas β hücrelerini hasarlayarak hem insüline bağımlı, hem de insüliniden bağımsız diyabete neden olmaktadır. Yetişkin sıçanlarda tek doz (40-60 mg/kg) damar içi (i.v.) yolla STZ uygulamasının, insüline bağımlı diyabete; yeni doğmuş sıçanlara tek doz periton içi (i.p.) veya i.v. yolla 100 mg/kg STZ uygulamasının ise insüliniden bağımsız diyabete neden olduğu bildirilmiştir (Öntürk, 2007). STZ, pankreas dokusu dışında böbrek ve karaciğere de hasar vermektedir (İrer ve Alper, 2004). Beta hücrelerindeki STZ etkisi, kandaki insülin ve glukoz konsantrasyonlarındaki belirgin değişikliklerle kendini göstermektedir. Enjeksiyondan 2 saat sonra kan insülin düzeyinin düşmesine bağlı olarak hiperglisemi gözlenmektedir.

Yaklaşık 6 saat sonra kan insülin düzeyinin yükselmesi ile birlikte hipoglisemi meydana gelmektedir. Son olarak da hiperglisemi gelişmekte ve kan insülin düzeyi düşmektedir (Lenzen, 2008). Kan glukoz ve insülin düzeyindeki bu değişiklikler β hücre fonksiyonlarında bozukluğa neden olarak kendini göstermektedir. STZ glikoz oksidasyonunu bozmakta, insülin biyosentezini ve sekresyonunu düşürmektedir (Bedoya, 1996). Öncelikle STZ β hücrelerinin glukozla olan cevabını ortadan kaldırmakta, sonrasında ise bu cevapsızlığın geçici durumu kaybolmakta ve durumu glikozla verilen yanıtın kalıcı olarak kaybı ve hücrelerin zarar görmesi izlemektedir (Szkudelski, 2001; Lenzen, 2008; Şemin, 2014).

1.19. Bazı Karaciğer Enzimleri ve Etki Mekanizmaları

Enzimler biyolojik aktivitelerin sürdürülmesini sağlayan kimyasal tepkimelerin (organik moleküllerin yapım ve yıkımı, kasların kasılması, hücre solunumu, sindirim, kanın pıhtılaşması vb.) neredeyse tamamını 10^{10} ila 10^{12} oranında hızlandıran, tepkimede tüketilmeyen ve tepkime sonunda kendisinde net bir değişim olmaksızın rejenere edilen, böylece tekrar tekrar kullanılabilen biyolojik katalizörlerlerdir (Yıldız, 2007).

Karaciğer hücrelerinin önemli bir kısmını oluşturan hepatositler, enzim bakımından zengin hücrelerdir. Çünkü organizmanın en aktif ve çeşitlilik gösteren enzimatik aktivitesine sahiptirler. Hepatositlerin herhangi bir nedenle nekroza uğramaları halinde bu enzimlerin sirkülasyondaki seviyeleri de artmaktadır (Şentürk ve ark., 2004).

1.19.1. Aspartat aminotransferaz (AST)

AST önemli bir transaminazdır. Sistematik ismi (E.C.2.6.1.1.), L-aspartat; 2-Oksoglutarat aminotransferazdır. Bu enzim L-aspartat'ın, amino grubunun α -ketoglutarat'a taşınmasını katalizler. Bu tepkimenin sonucunda L-glutamat ve oksaloasetat oluşur (Mengi, 1991). Hepatositlerde, böbrek dokusunda, kalp kasında, iskelet kaslarında ve plasentada bulunur. Bu dokularda nekroz geliştiği zaman serum aspartat aminotransferaz konsantrasyonunda artış görülür. Aspartat aminotransferazın konsantrasyonundaki artış çoğunlukla hepatoselüler hastalıklarda görülür (Lenaerts ve ark., 2005; McKenna ve ark., 2006).

1.19.2. Alanin aminotransferaz (ALT)

Alanin aminotransferaz enziminin sistematik ismi (E.C.2.6.1.2.), 2-Oksoglutarat aminotransferazdır. Bu transaminaz, L-alanin'in amino grubunu α ketoglutarat'a aktarır, bir yandan glutamat, diğer yandan da piruvat meydana getirir (Mengi, 1991). Yoğun olarak sadece karaciğerde bulunur. Yapılan çalışmalarda, karaciğer ve böbrek harabiyeti, kimyasal ajanlara bağlı zehirlenmeler, kronik ve akut hepatitis, beslenme bozuklukları, yüksek ısı, stres ve açlık gibi durumlarda, ratlarda serum ALT düzeyinin değiştiği belirlenmiştir (Hayashi ve ark., 1993; Lecavalier ve ark., 1994; Gencer, 2014).

1.19.3. Laktat dehidrogenaz (LDH)

Laktat dehidrogenaz (LDH), anaerobik glikolizin son enzimi olup piruvatın laktata dönüşümünü katalizler. Vücut dokuları ve sıvılarının hepsinde LDH bulunmakla beraber özellikle kalp kası, eritrositler, böbrek, karaciğer ve akciğerde yoğun olarak bulunur. Bu dokulardaki harabiyetler sonucunda, kandaki seviyesi artar. 5 izoenzimi bulunan LDH daha çok myokard enfarktüsü tanısında kullanılsa bile izoenzimlerinin yaygın doku dağılımı nedeniyle, birçok doku ve organ hastalığında total LDH aktivitesinin yükseldiği görülür (Anonim, 2011; Duman ve Erden, 2004).

1.20. Kreatinin

Kreatinin, kas metabolizmasının önemli bir son ürünüdür ve böbreklerden idrarla tümüyle ve değişmeden atılır. Şayet böbrek fonksiyonları bozulursa bu atılım yavaşlar ve kanda kreatinin yükselir. Böbrek yetmezliğinin değerlendirilmesinde en güvenilir test metodu olmakla birlikte, böbrek hasarının derecesini tayinde yetersiz kalmaktadır. Kreatinin düzeyi özellikle yüksek tansiyon, diyabet gibi böbrek hasarına yol açabilen hastalıklarda iyi bir tarama testidir. Böbrek fonksiyonlarının bozulması ile renal perfüzyonun azalmasına neden olan kalp yetmezliği, sıvı kaybı, kanama, artmış protein katabolizması, akut MI, stres ve yanıklarda, akut ya da kronik böbrek hastalıklarında, post renal idrar akım tıkanıklıklarında, aktif akromegali ve gigantizmde, hipertiroidide ve proteinden zengin diyet alımında değerler artar (Anonim, 2016e).

1.21. Üre

Memelilerin vücudunda proteinlerin yakılması sonucu meydana gelen amonyak, karaciğerde karbondioksit ve üreye dönüşür. Kana geçen üre, idrarla dışarıya atılır. Üre ayrıca az miktarda ter, süt ve gözyaşında da bulunur. Yetişkin bir insan günde 25-30 g üreyi idrarla atar. İnsan kanındaki üre miktarı normalde % 50 mg civarındadır (Anonim, 2016f). Laboratuvar sonuçlarında kullanılan BUN (kan üre azotu) terimi ise kandaki ürenin azot kısımlarının miktarını ifade eder. Bu da toplam üre miktarının 28/60'ı, yani yaklaşık %46'sıdır. Plazma üre düzeyinin artması, bozulmuş böbrek fonksiyonlarının göstergesidir. Bunların dışında gastrointestinal kanamalar, tirotoksikoz, enfeksiyonlar, Cushing sendromu, yüksek proteinli diyetle beslenme, cerrahi girişimler, yanıklar, akut açlık ve kaşeksi, yüksek ateş ya da doku yıkımı ile giden durumlar, plazma üre düzeyinin yükselmesine neden olur (Vural ve ark., 1986; Wallach, 2000; Duman ve Erden, 2004). Ayrıca kan üre azot (BUN) seviyesi akut glomerulonefrit, obstrüktif üropati, civa zehirlenmesi ve nefrotik sendromda artar (Bölükbaş, 2004).

1.22. Lipitler

Lipitler plazmada kolesterol, triaçilgliserol, fosfolipit ve serbest yağ asitleri halinde bulunmaktadır.

1.22.1. Trigliserit

Yağ asitleri vücutta depolanabilmek için gliserin ile birleşerek trigliseritleri oluştururlar. Bir molekül gliserolün üç molekül yağ asidi ile birleşmesi ile oluşur. Trigliseritler, kolesterol gibi hem vücutta sentezlenebilme hem de besinlerle dışarıdan alınabilme özelliğine sahiptirler. Çoğu kolesterol ve kolesterol esterleri, fosfolipit ve protein ile birlikte birleşerek çok düşük yoğunluklu lipoproteinleri (VLDL) oluştururlar (Champe ve Harvey, 1997). Ailesel hiperlipidemi, karaciğer hastalıkları, nefrotik sendrom, hipotiroidi, Diabetes mellitus'da yükselir (Wallach, 2000; Duman ve Erden, 2004).

Yapılan çalışmalarda diyabetin, ratlarda ve insanlarda trigliserit düzeylerini arttırdığı gösterilmiştir (Akkaya ve Çelik, 2010; Smith ve Lall, 2008).

1.22.2. Kolesterol

Kolesterol amfifilik (bir ucu hidrofilik diğer ucu hidrofobik) bir lipit olup, gerek membranların gerekse plazma lipoproteinlerinin dış katmanının önemli bir yapı taşıdır. Plazmadaki serbest kolesterol lipoproteinler tarafından taşınmaktadır (Mayes, 1993). Kolesterol dışardan alınabildiği gibi organizmada da sentezlenebilir. Kolesterolün sentezini ve katabolizmasını yöneten organ karaciğerdir (Champe ve Harvey, 1997). Kolesterol deride kolekalsiferole dönüşmek suretiyle provitamin-D3'ü oluşturur. Ayrıca progesteron ve östrojen sentezinde de kullanılır (Lee, 1999). Kolesterol seviyeleri; kalıtsal faktörler, gıdalar, yaşam tarzı, yaş, diyabet, bazı böbrek ve tiroid hastalıkları ve stres gibi birçok sebebe bağlı olarak yükselmektedir (Durrington ve Sniderman, 2001).

1.23. Lipoproteinler

Lipitler suda çözünemeyen maddelerdir. Bu nedenle kanda taşınabilmeleri için bazı protein yapıları maddelere bağlanmaları gerekir. Plazma proteinleri ile birleşmiş olan bu lipitlere “lipoproteinler” denir (Kayaalp, 2000). Lipoproteinler, elektroforetik hareketlilikleri, lipit ve apolipoprotein içerikleri ile yoğunluklarına göre 6 farklı sınıfa ayrılmaktadırlar (Kılınç, 2005; Tamer ve ark., 2008).

- 1- Şilomikronlar
- 2- Çok Düşük Dansiteli Lipoproteinler (VLDL)
- 3- Düşük Dansiteli Lipoproteinler (LDL)
- 4- Orta Dansiteli Lipoproteinler (IDL)
- 5- Yüksek Dansiteli Lipoproteinler (HDL)
- 6- Lipoprotein (a) (LP(a))

1.23.1. Şilomikronlar

Çapı en büyük ve trigliserit içeriği en fazla olan lipoproteinlerdir (Kılınç, 2005). Şilomikronlar, bağırsakta sentezlenip lenfatik sistem aracılığıyla torasik duktusa, oradan da sistemik dolaşıma katılırlar. Ağırlıklarının % 90'ı trigliserit, % 10'u fosfolipit, kolesterol ve kolesterol esterleri ile proteinden oluşmaktadır (Dalgıç ve Yetkin, 1985). Şilomikronlar, gıdalarla alınan trigliseritlerin taşınmasını sağlarlar. Besinlerdeki

trigliseritler, duodenumda monogliserit ve serbest yağ asitlerine hidrolize olurlar. Bunlar safra asitleri ile birleşerek mukoza hücrelerine girerler (Dalgıç ve Yetkin, 1985; Goldberg, 1981). Mukoza hücrelerinden lenf dolaşımına alınarak karaciğere getirilip burada katabolize olurlar. Şilomikronların emilimi plazma insülin ve glukagon hormon seviyeleri ile yakından ilişkilidir (Goldberg, 1981).

1.23.2. Çok düşük dansiteli lipoproteinler (VLDL)

Dansitesi 0.950-1.006 arasında olan çok düşük dansiteli lipoproteinler, karaciğer ve az bir oranla da bağırsaklarda sentezlenirler. Ortalama % 60-70 trigliserit, % 10-15 fosfolipit ile kolesterol ve % 10 proteinden meydana gelirler (Kane, 1977). İnsülin eksikliği VLDL salgılanmasını uyarabilmektedir (Woodside ve Heimberg, 1978). Sabunlaşmayı önlemek için karaciğer tarafından sürekli olarak salgılanan ve yağ asitlerinden sentezlenen trigliseritler (günde 40-100 g) enerji ihtiyacını karşılamak için karaciğerde VLDL tarafından okside edilirler (Dalgıç ve Yetkin, 1985).

1.23.3. Düşük dansiteli lipoproteinler (LDL)

Dansitesi 1.006-1.063 arasında olan LDL, primer olarak VLDL'nin yıkımı sonucu ortaya çıkar. LDL'nin ağırlığının % 25'ini apoprotein B oluşturur. Geriye kalan kısmın % 50'sini kolesterol esterleri, % 30'unu fosfolipitler, % 10'unu esterleşmemiş kolesterol ve % 10'unu trigliseritler oluşturur (Kane, 1977). LDL tüm dokulara kolesterolü taşıyan asıl lipoproteindir. LDL'nin uzun ömürlü bir partikül olması nedeniyle dokular için kolesterol kaynağı olarak kullanılır (Reilly ve ark., 1991). Plazmada LDL ölçümü, aterosjenik lipoprotein partiküllerinin bir ölçütü olduğundan, aterosklerozun göstergesi olarak kabul edilmektedir (Hinder ve Stein, 1991).

1.23.4. Orta dansiteli lipoproteinler (IDL)

Dansitesi 1.006-1.019 arasında olan IDL, %20-50 trigliserit, %20-40 kolesterol ve %15-25 oranında fosfolipitten oluşmaktadır. VLDL'nin %50'den fazlası lipolitik bir enzim olan hepatik lipaz (HTGL) tarafından plazmada düşük konsantrasyonlarda bulunan IDL'ye dönüştürülür (Kılınç, 2005).

1.24.5. Yüksek dansiteli lipoproteinler (HDL)

Dansitesi 1.063-1.210 arasında olan HDL, %20-30 fosfolipit, %15-20 kolesterol ve %5-10 oranında trigliseritten oluşmaktadır. HDL'nin bir bölümü ise hücre membranından lipitlerin alınması ve transferi sonucu meydana gelmektedir. Karaciğer ve ince bağırsak ile diğer dokulardan apoprotein A ve E ile çevrilen fosfolipitlerden meydana gelmiş diskoidal partiküller, kana olgunlaşmamış HDL olarak verilirler. (Havel, 1982; Dalgıç ve Yetkin, 1985;). HDL ateroskleroza karşı koruyucu özelliğe sahiptir (Stein ve Stein, 1999). Tip I diyabette HDL düzeylerinin arttığı da ifade edilmiştir (Goldberg ve Rubenstein, 1980; Dalgıç ve Yetkin, 1985).

1.24.6. Lipoprotein (a) (LP(a))

Dansitesi 1.055-1.085 arasında olan LP(a), %66 kolesterol, %8 trigliserit ve %26 oranında fosfolipitten oluşmaktadır. Aterojenik bir lipoprotein olan Lp (a)'nın aterosklerotik plak oluşumunda rolü olduğu belirtilmiştir (Gaubatz ve ark., 1983; Meister ve Anderson, 1983).

1.25. *Heracleum Persicum*; Sistematığı ve Genel Özellikleri



Şekil 1.4. *Heracleum persicum*.

Taksonomik Bilgiler

- 🌿 Alem *Plantae*
- 🌿 Altalem *Tracheobionta*
- 🌿 Şube *Magnoliophyta*
- 🌿 Sınıf *Magnoliopsida*
- 🌿 Altsınıf *Rosidae*
- 🌿 Takım *Apiales*
- 🌿 Aile *Apiaceae*
- 🌿 Cins *Heracleum*
- 🌿 Tür *Heracleum persicum* DESF.

Genel Bilgiler

- Ömür** : Çok yıllık
- Yaşı** : Ot
- Endemik durumu** : Endemik değil
- Çiçeklenme** : 6-7
- Habitat** : Dere yakınları, koyaklar ve vadilerde
- Yükseklik** : 1850-2140
- Element** : İran-Turan
- Türkiye dağılımı** : G.(Anti-Toroslar) ve GD.Anadolu
- Genel Dağılımı** : K.ve KB.İran
- (Anonim, 2010).

Çiçekli bitkilerden şemsiyegiller familyasından olan ve halk arasında Suh olarak bilinen *Heracleum persicum*, Asya'da (Türkiye, İran ve Irak) yetişen, dünya çapında 70'den fazla tür içeren bir bitkidir (Evans, 1996; Aysu, 2011). *Heracleum persicum* halk arasında suh olarak bilinen, geleneksel tıbbın yanı sıra otlu peynirde tatlandırıcı olarak da kullanılan bir bitkidir. İran'da, geleneksel tıpta tohumları ilaç olarak; gaz giderici ve antikonsülvan olarak kullanılmaktadır (Naraghi, 1972; Zargari, 1988; Sayyah ve ark.,

2005). Ayrıca bu bitki İran'da geleneksel tıpta epilepsi tedavisinde de kullanılmaktadır (Kermani, 1988).

Heracleum persicum meyvelerinden elde edilen esansiyel yağlar LSC, GLC ve GC-MS ile incelenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin ko-kromatografisi bileşenlerin tanımlanması için uygulanmıştır. Yağın yaklaşık % 95'inin alifatik esterler, % 4'ünün alifatik alkoller ve % 1'inin monoterpenleri içerdiği tespit edilmiştir (Scheffer ve ark., 1984). *Heracleum persicum* bitkisinin esansiyel yağlarının önemli bir bölümünde hekzil bütirat (% 56.5), oktil asetat (% 16), hekzil 2-metilbütanoat (% 5.2) ve hekzil izobütirat (3.4%) tespit edilmiştir. Bitki, yapısında bulunan bu bileşenlerden dolayı gaz giderici, karın ağrılarını rahatlatıcı ve antiseptik olarak kullanılmaktadır (Aynehchi ve ark., 1978).

Heracleum persicum bitkisinin farklı kısımlarının kimyasal bileşimi bazı araştırmacılar tarafından incelenmiştir. Pimpinellin, izopimpinellin, bergapten, izobergapten ve sphondin bu bitkinin köklerinde bulunduğu rapor edilmiş fuminlerdir. *Heracleum persicum* ve hidroalkolik ekstraktı sphondin de dahil olmak üzere birkaç furanokumarin içerir ve sphondinin IL-1 beta- kaynaklı siklooksijenaz-2 ekspresyonunu inhibe ettiği rapor edilmiştir. Bu enzimin ağrı ve enflamasyonda anahtar rol oynaması bu bitkinin etkilerini açıklayabilir (Aynehchi ve ark., 1978; Yang ve ark., 2002; Sourı ve ark., 2004). Ayrıca *Heracleum persicum* bitkisinden elde edilen bazı fumanikumarinlerin antioksidan etkisi olduğu bildirilmiştir (Sourı ve ark., 2004).

Bitkinin çiçek, tohum ve yapraklarının bileşimindeki en önemli maddelerden birisi de uçucu yağlardır. *Heracleum persicum*'un esansiyel yağları ve hidroalkolik ekstraktının antinospazmik ve antienflamatuar etkisi, bu bitkinin halk arasında iltihap giderici ve ağrı kesici olarak kullanımını açıklar niteliktedir (Fong, 2002; Hajhashemi ve ark., 2009).

Doğu Anadolu'da yemeklere katılan ve şemsiyegiller ailesinden olan *Heracleum persicum* bitkisinin antioksidan özellikleri ve aynı zamanda glutatyon S-transferaz üzerindeki inhibitör etkileri de incelenmiştir (Çoruh ve ark., 2007). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda *Heracleum persicum* bitkisinin antioksidan, analjezik, antikonvülsan, antienflamatuar ve bağışıklık düzenleyici etkisi olduğu görülmüştür (Asgarpanah ve ark., 2012).

1.26. *Bryonia Multiflora*; Sistematığı ve Genel Özellikleri



Şekil 1.5. *Bryonia multiflora*.

Taksonomik Bilgileri

- 🌿 Alem *Plantae*
- 🌿 Altalem *Tracheobionta*
- 🌿 Şube *Magnoliophyta*
- 🌿 Sınıf *Magnoliopsida*
- 🌿 Altsınıf *Dilleniidae*
- 🌿 Takım *Cucurbitales*
- 🌿 Familya *Cucurbitaceae*
- 🌿 Cins *Bryonia*
- 🌿 Tür *Bryonia multiflora* BOISS. ET HELDR.

Genel Bilgiler

Ömür	: Çok yıllık
Yapı	: Ot
Çiçeklenme	: 4-7
Habitat	: Kayalık yerler
Yükseklik	: 700-2300
Endemik	: Endemik değil
Element	: İran-Turan
Türkiye dağılımı	: G. ve Karasal Anadolu
Genel Dağılımı	: G. Suriye, K. Irak, B. İran

(Anonim, 2016g; Anonim, 2016h).

Bryonia L. türleri Cucurbitaceae familyasından olup sürünücü tırmanıcı çok senelik bitkilerdir. Orta Avrupadan Güney Asya' ya kadar olan bölgede yaygın olarak bulunur. Türkiye'de *Bryonia* cinsinin 4 türü yetişmektedir. Bunlar, *B. multiflora* Boiss. & Heldr., *B. cretica*, *B. alba* ve *B. aspera* Stev.ex Ledeb'dir (Davis, 1972) *B. multiflora* Boiss. & Heldr. Türkiye'de İç Anadolu, Güneydoğu Anadolu ve Doğu anadoluda yetişir.

Halk arasında Ülüngür olarak bilinen *Bryonia multiflora* bitkisi oldukça derine inebilen rizom şeklinde kökleri bulunan, çok yıllık, dioik, tırmanıcı gövdeli otsu bir bitkidir. Bitkinin köklerinde etken madde teşhis reaksiyon sonuçlarına göre oz, steroidal saponozit, triterpenik saponozit ve sabit yağlar bulunmuştur. Ayrıca teşhis sonuçlarına göre briyonolik asit, kukurbitasin I ve kukurbitasin B teşhis edilmiştir (Selimoğlu, 1997). Literatürde *Bryonia* türlerinde triterpenik madde olarak kukurbitasinlerin ve triterpenik asitlerin, steroidal madde olarak da sterollerin bulunduğu ifade edilmiştir. Kukurbitasinler birçok biyolojik aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir (Miro, 1995).

B. alba ve *B. diocia* köklerinin yüksek dozda purgatif, emetik; düşük dozda ekspektoran, vermifüj, haricen romatizma ağrılarına karşı kullanıldığı British Herbal Pharmacopeia da kayıtlıdır (Anonim, 1983). Ayrıca emanogog ve diüretik olup, gut hastalığında da kullanıldığı bilinmektedir (Garnier ve ark., 1961; Miro, 1995).

Köklerinde kukurbitasinler, flavanoitler, lektinler, steroller ve triterpenik asitler bulunmaktadır (Garnier ve ark., 1961; List ve Hörhammer, 1972; Benigni ve ark., 1962). Kukurbitasinlerin sitotoksik, hepatoprotektif, antitümoral, antienflamatuar, purgatif özellikler gibi birçok özelliği bulunmaktadır (Miro, 1995). *Bryonia multiflora*'nın kimyasal çalışmalarda spesifik reaksiyonlarla kök ve herbadan hazırlanan sulu ve alkollü ekstralarında saponozitler ve sabit yağların varlığı belirlenmiştir. Çalışmalarda saponin içeren bitkilerin başta hipokolesterolemik, antikarsinogenik, antioksidan, antiinflamator, antimikrobiyel, antiprotozoal, ve antihipertansif etkileri olmak üzere pek çok biyolojik etkilere sahip oldukları ileri sürülmektedir (Aslan ve ark., 2005).

Bu bitkinin diyabet için köklerinin günlük olarak nohut tohumunun yarısı oranında tüketilmesi tavsiye edilmiştir (Arasan ve Kaya, 2015). Ayrıca bu bitkinin taze köklerinin kaynatılarak müshil olarak kullanılmasının yanısıra romatizma ve kaşıntıya karşı da harici olarak kullanıldığı bildirilmiştir (Arnold ve ark.,2015).

2. KAYNAK BİLDİRİŞLERİ

Özellikle doğal ve organik ürünlere olan ilgi ve yönelme giderek ivme kazanmaktadır. Bu yönelme de, günümüzde doğal bitkilerin daha da çok araştırılmasına ve bitkilerle doğal tedavinin önem kazanmasına neden olmaktadır. Dünya Sağlık Örgütünün tahminlerine göre dünya üzerinde 20.000'den fazla bitki türü tıbbi maksatlı olarak kullanılmaktadır.

Dünyada ve ülkemizde çok yaygın olan şeker hastalığı ve pek çok hastalığın tedavisinde alternatif tıpta kullanılan bitkilerin iyileştirici etkileri üzerine araştırmalar artarak devam etmektedir. Keza, diyabetin sebep olduğu tahribatı bertaraf etme ve diyabetin iyileştirici etkilerini ortaya koyma yolunda bitkilerin gücünden yararlanma çalışmaları en başta yer almaktadır. Bu çalışmada kullanılan bitkilerin bazı hastalıkları iyileştici etkileri ve şeker hastalığına yönelik iyileştirici etkileri, bu çalışmaya benzer çalışma ve araştırmaların bazıları aşağıda verilmiştir;

Sayyah ve ark. (2005), yaptıkları çalışma sonucunda *Heracleum persicum* bitkisinin anti konvülsan etkisi olduğunu ispatlamışlardır.

Marc ve ark. (2008), tarafından yapılan çalışmada *Bryonia multiflora* bitkisinin antiromatizmal etkisinin olduğunu bildirmişlerdir.

Sharififar ve ark. (2009), tarafından yapılan çalışmada *Heracleum persicum* bitkisinin sitotoksik etkisi olduğu rapor edilmiştir.

Noudeh ve ark. (2010), tarafından yapılan çalışmada *Heracleum persicum* ve *Cinnamomum zeylanicum* bitkisinde bulunan esansiyel yağların antibakteriyel ve antitümör etkisi olduğu görülmüştür

Aynehchi (1991), *Heracleum persicum* meyvelerinin antimikrobiyal ve gaz giderici olarak yaygın bir şekilde kullanıldığını bildirmiştir.

Das ve ark. (2007), tarafından yapılan çalışmada *Heracleum persicum* bitkisinin esansiyel yağlarında yüksek oranda bulunan heksil asetat ve oktil bütiratın tümör inhibisyonuna katkıda bulunabileceği bildirilmiştir.

Hemati ve ark. (2010), *Heracleum persicum* meyvesinin geleneksel tıpta ağrı kesici olarak kullanıldığını bildirmiştir.

Asgarpanah ve ark. (2012), mevcut bilgilerle *Heracleum persicum*'un antienflamatuvar, antifungal, antioksidan, ağrı kesici, antibakteriyel özellikleri içeren

farmakolojik fonksiyonlara sahip olduğunu bildirmiş ve ayrıca bu bitkinin sahip olduğu fumarokumarinlerin çeşitli hastalıkların tedavisi için yeni ilaçların geliştirilmesinde faydalı olabileceğini iddia etmiştir.

Sharififar ve ark. (2009), yaptıkları çalışmada *Heracleum persicum*'un farelerde hem humoral hem hücrel bağışıklığı uyarıcı etkisinin olduğunu göstermişlerdir.

Arasan ve Kaya (2015), *Bryonia multiflora* köklerinin diyabet tedavisinde günde bir nohut tohumunun yarısı kadar tüketilmesini tavsiye etmiştir.

Arnold ve ark. (2015), çalışmasında *Bryonia multiflora* bitkisinin köklerinin kaynatılarak tüketildiğine müshil etkisi yaptığını, ayrıca romatizma için de harici olarak kullanıldığını bildirmiştir.

Selimoğlu (1997), *Bryonia multiflora* köklerinde etken madde teşhisi sonuçlarına göre oz, steroidal saponozit, triterpenik saponozit, sabit yağlar, briyonolik asit, kukurbitasin I ve kukurbitasin B olduğunu bildirmiştir.

Bazı bitkilerin antidiyabetik etkilerini ortaya koyma ile ilgili yapılan bazı çalışmalardan bir kısmı aşağıda verilmiştir.

Zhang ve ark. (2004), *Rehmanra glutinosa* ile ilgili yaptıkları çalışmada alloksanla diyabet yapılmış sıçanların plazma glukoz seviyelerinin (mg/dl) 392.4 ± 2.0 'dan 151.2 ± 14.2 'e düştüğünü belirtmişlerdir.

Kamalakkonon ve ark. (2003), *Aegle marmelosum* (A.M.)'un sulu çözeltisi ile yaptıkları çalışmada STZ ile diyabet yapılmış sıçanlara A.M. meyvelerinden hazırlanan sulu çözeltiden (8=1) 250mg/kg vererek başlangıçta 262.3 ± 201 olan kan glukoz seviyesininin 98.7 ± 8.3 'e düştüğünü bildirmişlerdir.

John (2002), çalışmasında normal ve STZ ile hiperglisemi yapılmış Wistar sıçanlarına *Clausena anisoto* bitkisinin köklerinden elde edilen metanolik kök çözeltisini 100 ve 800 mg/kg olmak üzere iki ayrı dozda vermiş ve verilen dozlardan 800 mg/kg olanının 0. saatte 112 mg/dl olan kan glikoz düzeyini 8. saatte 48 mg/dl düşürdüğünü *bildirmiştir*.

Homdy (2002), yaptığı çalışmada intraperitoenal olarak tek dozda alloksan (120 mg/kg/canlı ağırlık) verilerek hiperglisemi yapılmış sıçanlara *Cupinus albus*, *Cymbopogon proximis* ve *Zygaphyllum coccineum*'un sulu ekstraktlarından (75 mg/100 g) 4 hafta boyunca oral olarak vererek 4 hafta sonunda sıçanların kan glukozu, üre, karoten, bilirubin, toplam protein, globulin ve albumin düzeylerine bakarak kan glikoz

seviyesinin diyabetli hayvanlarla kıyaslandığında anlamlı bir düşüş olduğunu saptamıştır.

Vats ve ark. (2002), *Trigonella foenum graecum* Linn.(T.F.C), *Ocimum sanctum* Linn.(O.S.) ve *Pterocarpus marsupium* Linn.(P.M.) bitki ekstraktlarının alloksanla hiperglisemi yapılmış sıçanlarda etkilerini incelemiş ve P.M. bitkisinin kabuklarının sulu ekstraktları, O.S. yapraklarının alkolik ekstraktları ile T.F.C. tohumlarının alkolik ekstraktlarını alloksanla diyabet yapılmış gruplara verdikten 21 gün sonra sıçanların kan glukoz seviyelerinin düştüğünü belirtmişlerdir.

Souri ve ark. (2004), tarafından yapılan çalışmalarda *Heracleum persicum* meyvelerinin antioksidan etkiye sahip olduğu görülmüştür.

Ravi ve ark. (2004), streptozotosin ile diyabet oluşturulmuş ratlarda *Eugenia jambolana* çekirdeklerinin antioksidan savunma sistemi üzerindeki etkisini araştırdıkları çalışmanın sonucunda *Eugenia Jambolana* çekirdeklerinin diabetik ratlarda oksidatif stresi ve kan glukozunu azalttığını tespit etmişlerdir.

Parisa ve ark. (2007), streptozotosin (STZ) ile deneysel diyabet oluşturulan sıçanlardaki *Phlomis anisodonta* ekstartı (PAE) ile (100, 200 ve 400 mg kg⁻¹) 10 gün boyunca oral olarak verilen ratların açlık kan glukoz düzeyinde diabetik kontrol gruplarına göre önemli bir azalma, serum insülin seviyesinde ise önemli bir artma gözlemlediklerini rapor etmişlerdir. Çalışmada ayrıca (PAE) ile beslenen diabetik ratların vücut ağırlıklarında, superoksid dismutaz (SOD), Katalaz (CAT) ve Glutatyon peroksidaz (GSH-PX) aktivitelerinde artma, lipid peroksidasyonunda ise önemli azalma olduğunu rapor etmişlerdir.

Doğan (2015), tarafından yapılan çalışmada, meşe palamudu ve sumak ekstraktı verilen STZ ile diyabet oluşturulmuş sıçanların kan serumunda, kontrol grubuna göre, kan glukozu, HbA1c, AST, ALT, LDH ve ALP enzim seviyelerinde artış gözlenirken, insülin seviyelerinde ise istatistiki açıdan ($p<0.05$) önemli azalma tespit edildiği bildirilmiştir.

Eroğlu (2013), streptozotocin ile diyabet oluşturduğu ratlar üzerinde yaptığı çalışmada *Ganoderma lucidum* polisakkaritlerinin, diyabet ile birlikte artan kan glukoz seviyeleri üzerinde etkili olmadığını ancak diyabete bağlı olarak arttığı düşünülen LDL ve total oksidan düzeyleri üzerinde önemli oranlarda azaltıcı bir rol oynadığını belirtmiştir.

Baz (2014), deneysel diyabet oluşturduğu ratlar üzerinde yaptığı çalışmada *Myrtus communis L.* yaprağı ektresinin verildiği diyabetli tedavi gruplarında ALT, AST, ALP düzeylerinde istatistiksel olarak önemli bir azalma görüldüğünü ve kan glukoz düzeylerinde tedaviden sonra anlamlı azalma oldėunu bildirmiştir.



3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Deney Bitkileri

Bitlis'in Hizan ilçesinden ilkbahar mevsiminde temin edilen *Heracleum persicum* ve *Bryonia multiflora* bitkileri Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümüne getirildi. *Heracleum persicum* Doç. Dr. Fevzi ÖZGÖKÇE (Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Biyoloji Anabilim Dalı-Botanik Bilim Dalı) tarafından, *Bryonia multiflora* ise Yrd.Doç.Dr. Süleyman Mesut PINAR (Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Biyoloji Anabilim Dalı-Botanik Bilim Dalı) tarafından teşhis edildi. Teşhis edilen bitkilerden Suh (*Heracleum persicum* DESF. herbaryum No:165061) ve Ülüngür (*Bryonia multiflora* Boiss Heldr. herbaryum No:165060)' den birer numune Yüzüncü Yıl Üniversitesi Biyoloji Bölümü Herbaryumunda numaralandırılarak kayıt altına alındı.

3.2. Bitki Ekstraktlarının Hazırlanması

Bitki ekstraktları Dalar ve Konczak (2013) metodu modifiye edilerek hazırlandı. Toplanan *Heracleum persicum* bitkilerinin gövde kısımları küçük parçalara ayrılarak 100'er g tartıldı (Şekil 1.6a.). 100'er g tartılan bu bitki 500 ml saf su ile blenderda parçalandı. Bu işlem 4 kez tekrarlanıp totalde 400 g bitki 2000 ml saf su ile homojenize edilerek çalkalayıcıda 5 saat boyunca çalkalandı (Şekil 1.6b.). Elde edilen homojenize karışım süzgeçten geçirilerek (Şekil 1.6c.), 10 ml'lik falcon tüplerine pipetlenip 7000 rpm de 20 dk santrifüj edildi. Santrifüj sonunda elde edilen supernatant enjektör yardımı ile 0.45 µm'lik hidrofilik filtreden (millipore) geçirildi. Filtreden geçirilen sıvıdan 400 ml alınıp evaporatöre bırakılarak +37°C'de yaklaşık 1 saat 45 dakika çözücünden arındırıldı (Şekil 1.6d.). İşlem sonunda yoğunlaştırılan ekstre falcon tüplerine konularak derin dondurucuda 24 saat bekletildikten sonra dondurulan numuneler liyofilizatörde 0.030 mBar basınç ve -54 derecede 2 gün boyunca kurutuldu. Böylece ekstraksiyon işlemi tamamlanmış oldu.



Şekil 1.6a. Ekstraksiyon İşlemi 1.



Şekil 1.6b. Ekstraksiyon İşlemi 2.



Şekil 1.6c. Ekstraksiyon İşlemi 3.

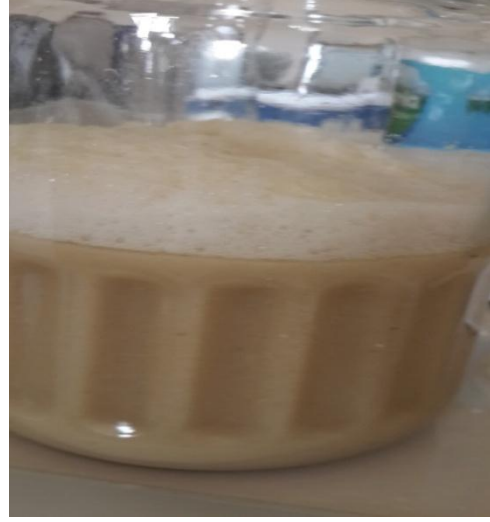


Şekil 1.6d. Ekstraksiyon İşlemi 4.

Bryonia multiflora kökleri yaklaşık 3 hafta açık havada kurutulmaya bırakıldı (Şekil 1.7a.). Kuruyan kökler küçük parçalara ayrılarak 50'şer g tartıldı. 50 g kök üzerine 1000 ml saf su eklendi ve blenderda 3 dk boyunca parçalandı (Şekil 1.7b.). Daha sonra çalkalayıcıya bırakılarak 5 saat boyunca çalkandı (Şekil 1.7c.). Bu karışım 10 ml'lik tüplere pipetlenerek 15 dk 8000 rpm de santrifüj edildi. Santrifüj edilen sıvı süzgeç kağıdından geçirildi (Şekil 1.7d.). Süzülen sıvı evaporatöre bırakılarak +37°C'de çözücünden arındırıldı. Sonraki aşamada falkon tüplerine doldurularak -82 derecede donduruldu. Dondurulan numuneler liyofilizatörde 0.030 mBar basınç ve -54 derecede 3 gün boyunca kurutuldu. Böylece ekstraksiyon işlemi tamamlanmış oldu. Elde edilen ekstraktlar tez çalışması muamelesinde kullanılmak üzere derin dondurucuya konularak bekletildi.



Şekil 1.7a. Ekstraksiyon İşlemi 1.



Şekil 1.7b. Ekstraksiyon İşlemi.



Şekil 1.7c. Ekstraksiyon İşlemi 3.



Şekil 1.7d. Ekstraksiyon İşlemi 4.

3.3. Deney Hayvanları

Bu çalışma Yüzüncü Yıl Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı'nın 02.01.2014 tarihli ve 01 sayılı izni ile yapıldı. Çalışmamızda Yüzüncü Yıl Üniversitesi Deney Hayvanları Ünitesinden temin edilen 63 adet *Wistar albino* ırkı 3-4 aylık ve ağırlıkları 200-300 g arasında değişen dişi sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar tartılarak canlı ağırlıkları not edildi. Uygulamaya bir haftalık adaptasyon ve toksisite sürecinden sonra başlandı. Ayrıca çalışmaya başlamadan önce sıçanların kan glukoz değerlerine de bakıldı. Sıçanlar (25 ± 1 °C) oda sıcaklığında 12 saat aydınlık/ 12 saat karanlık ışık periyodunda ve *ad libitum* olarak beslendi.

3.4. Toksisite Testi

Toksisite testi için her grupta 4 sıçan bulunacak şekilde 6 gruba *Bryonia multiflora* ve *Heracleum persicum* ekstraktları 3 farklı dozda (250 mg/kg, 500 mg/kg ve 1000 mg/kg) 24 adet sıçana 5 gün boyunca gavaj yoluyla verildi (İbeha ve Ezeaja, 2011).

1. Grup (n=4): *Bryonia multiflora* (DB1) sıçanlara (250 mg/kg) ekstre gavaj yoluyla verildi.
2. Grup (n=4): *Bryonia multiflora* (DB2) sıçanlara (500 mg/kg) ekstre gavaj yoluyla verildi.
3. Grup (n=4): *Bryonia multiflora* (DB3) sıçanlara (1000 mg/kg) ekstre gavaj yoluyla verildi.
4. Grup (n=4): *Heracleum persicum* (DH1) sıçanlara (250 mg/kg) ekstre gavaj yoluyla verildi.
5. Grup (n=4): *Heracleum persicum* (DH2) sıçanlara (500 mg/kg) ekstre gavaj yoluyla verildi.
6. Grup (n=4): *Heracleum persicum* (DH3) sıçanlara (1000 mg/kg) ekstre gavaj yoluyla verildi.

Uygulama süresi boyunca sıçanlarda ölüm zaiyatı ve fizyolojik olarak olumsuz bir durum gözlenmedi.

3.5. Deneysel Diyabet Oluşturulması

Çalışmada kullanılacak 63 sıçandan kontrol grubu dışındaki tüm gruplara, STZ'nin pH'ı 4.5 olan 0.1M buffer sitrat içinde çözünmesiyle oluşan çözeltisi canlı ağırlıklarına göre tek doz 45 mg/kg olmak üzere intraperitoneal olarak uygulandı ve diyabet modeli oluşturuldu. 72 saat sonra sıçanların kuyruk veninden alınan kan örneklerine kan glukoz ölçüm cihazı ile bakılarak, ratların açlık kan şekerleri ölçüldü ve glukoz seviyeleri 200 mg/dL'nin üzerinde olan ratlar diyabetik olarak kabul edilerek çalışmaya dahil edildi (Eidi ve ark., 2009).

3.6. Deney Gruplarının Oluşturulması

Çalışmada kullanılan 63 adet sıçan, her grupta rastgele seçilmiş 7 sıçan olmak üzere toplam 9 gruba ayrıldı. Gruplar çalışmanın amacına uygun olacak şekilde aşağıdaki şekilde dizayn edildi.

1. **Grup: Kontrol (NK) Grubu (n=7):** Bu gruba herhangi bir şey uygulanmadı.
2. **Grup: Diyabet Kontrol (DK) Grubu (n=7):** Bu gruba STZ (45 mg/kg) intraperitoneal (ip) yolla uygulandı.
3. **Grup: Diyabet + Akarboz (DAK) Grubu (n=7):** Bu gruba STZ (45 mg/kg) intraperitoneal (i.p) yolla uygulandı ve akarboz tabletleri (20 mg/kg) suda çözülerek oral gavaj yoluyla verildi.
4. **Grup: Diyabet + *Bryonia multiflora* (DB1) Grubu (n=7):** Bu gruba STZ (45 mg/kg) intraperitoneal (ip) yolla ve *Bryonia multiflora* ekstresi (100 mg/kg) oral gavaj yoluyla verildi.
5. **Grup: Diyabet + *Bryonia multiflora* (DB2) Grubu (n=7):** Bu gruba STZ (45 mg/kg) intraperitoneal (ip) yolla ve *Bryonia multiflora* ekstresi (200 mg/kg) oral gavaj yoluyla verildi.
6. **Grup: Diyabet + *Bryonia multiflora* (DB3) Grubu (n=7):** Bu gruba STZ (45 mg/kg) intraperitoneal (ip) yolla ve *Bryonia multiflora* ekstresi (400 mg/kg) oral gavaj yoluyla verildi.
7. **Grup : Diyabet + *Heracleum persicum* (DH1) Grubu (n=7):** Bu gruba STZ (45 mg/kg) intraperitoneal (ip) yolla ve *Heracleum persicum* ekstresi (100 mg/kg) oral gavaj yoluyla verildi.
8. **Grup : Diyabet + *Heracleum persicum* (DH2) Grubu (n=7):** Bu gruba STZ (45 mg/kg) intraperitoneal (ip) yolla ve *Heracleum persicum* ekstresi (200 mg/kg) oral gavaj yoluyla verildi.
9. **Grup : Diyabet + *Heracleum persicum* (DH3) Grubu (n=7):** Bu gruba STZ (45 mg/kg) intraperitoneal (ip) yolla ve *Heracleum persicum* ekstresi (400 mg/kg) oral gavaj yoluyla verildi.

Sıçanlar uygun nemin (ortalama % 60 düzeyinde) ve 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık döngüsünün sağlandığı koşullarda, her gün temizlenen kafeslerde ve her

kafeste 7 hayvan olacak şekilde *ad libitum* olarak beslendi. Canlı ağırlıkları, yem ve su tüketimleri çalışma boyunca belirli bir plan dahilinde kaydedildi. Diyabet oluşturulduktan sonra gruplara ekstrakt verilmeye başlandı. Bitki ekstraktı verilmeye başlandığı günden itibaren 0. gün 7. gün, 14. gün ve 21. gün kan glukoz değerleri, sıçanların kuyruk veninden alınan kan ile glukometrede ölçülerek kaydedildi. Ölçümlerin yapıldığı günlerde, ayrıca açlık kan şekeri ve ekstraktın verilmesini takiben 1. saat ve 3. saatlerde de kan şekeri ölçümleri yapıldı.

3.7. Kan Örneklerinin Alınması ve Eritrosit Paketlerinin Hazırlanması

Çalışmanın sonunda sıçanlar % 10'luk ketamin ile anesteziye alınarak sakrifiye edildi. Enjektörler yardımıyla kan (intrakardiyak) örnekleri alındı. Kanlar EDTA'lı ve biyokimya cam tüplere alındı. EDTA'lı kan HbA1c ve eritrosit paketi için kullanıldı, biyokimya tüplerindeki kan ise serumda bakılması gereken parametreler için kullanıldı. Eritrositte malondialdehit (MDA) ve redükte glutatyon (GSH) seviyelerine aynı gün bakıldı.

Eritrosit paketleri hazırlanmak üzere; EDTA'lı kan örneklerinden 1mL kan başka bir deney tüpüne alındı üzerine 2mL serum fizyolojik (% 0.9 NaCl) eklendi. Plazmalarının ayrılması için 3000 rpm'de 4 °C'de 10 dakika boyunca santrifüj edildi. Santrifüj sonucunda plazmaları ayrılan kan örneklerinden plazma atılarak ve her seferinde altta kalan hacme eşit oranda serum fizyolojik (% 0.9 NaCl) eklenerek, her santrifüjden sonra aynı işlemler tekrarlanmak suretiyle üç kez yıkama işlemi yapıldı. Hazırlanan eritrosit paketleri analizlere kadar -80 °C'deki derin dondurucuda saklandı. Analizlere geçildiğinde antioksidan enzimlerden SOD, GSH-Px, GST, GR ve CAT aktivitelere bakıldı.

3.8. Doku Örneklerinin Alınması ve Hazırlanması

Derin dondurucuda (-80 °C) bekletilen, sıçanların beyin, böbrek, ince bağırsak ve karaciğer dokularının, oda sıcaklığına gelinceye kadar çözünmesi beklendi. Dokularda antioksidan enzimler ile redükte glutatyon seviyesi (GSH) ve malondialdehid (MDA) tayinleri için doku ekstraksiyon işlemi şu şekilde gerçekleştirildi:

Ekstraksiyon için 0.32 mol/L sukroz, 1 mmol/L EDTA, 10 nm/L Tris HCl (pH 7.4) içeren tampon hazırlanarak 500 mg dokular dijital terazide (Chyo JI-180) tartıldı ve

üzerine 5 mL soğuk tampon eklendi. Dokular cam bagetle iyice ezildikten sonra ultrasonik homojenizatörde 3-5 dakika homojenize edildi. Homojenat 9500 rpm'de +4°C'de 30 dakika soğutmalı santrifüj cihazında santrifüj edildi. Beyin, böbrek, ince bağırsak ve karaciğer dokusundan elde edilen berrak süpernatantlar analizler için hazır hale getirildi (Xia ve ark., 1994; Marklund, 1990).

3.9. Analizlerde Kullanılan Cihazlar ve Laboratuvar Malzemeleri

1. Spektrofotometre (Shimadzu UV/VIS-1201)
2. Manyetik karıştırıcı (ARE Heating Magnetic Stirrer/WELP Scientifica)
3. Liyofilizator (EDWARDS)
4. Evaporator (BUCHI)
5. Çalkalayıcı (Gallenkamp)
6. Dijital terazi (Chyo JI-180)
7. Soğutmalı santrifüj (Hettich Universal 320 R)
8. Derin dondurucu (Uğur)
9. Sıcak su banyosu (BM 101 Nüve)
10. Ultrasonik homojenizatör (20 KHz Jencons)
11. pH metre (Mettler Toledo İnlab Expert Pro-ISM Seven Excellence)
12. Vorteks (Nüve NM 110)
13. Hassas terazi (Precisa XR-205SM-DR)
14. Sıcak su banyosu (Nickel Weston-S-Mare Avon/Clifton)
15. Deep Freeze (Wisecryo)
16. Saf su cihazı (Kross)
17. Eppendorf plus mikro pipet
18. Glukometer (Accu-Chek Go Roche)
19. Whatman süzgeç kağıdı
20. Falkon 50 ml plastik tüp
21. 0.45 µm'lik hidrofilik (millipore) filtre
22. İntraket
23. Rat gavajı
24. Steril enjektör (5, 10 ml) (Hayat)
25. Steril insülin enjektörü (1 ml) (Hayat)

26. EDTA'lı tüpler
27. Biyokimya tüpleri
28. Otomatik pipet uçları (10, 100 ve 1000 µl) (Isolab)
29. 96 kuyucuklu plate (Brand)
30. Makas
31. Plastik süzgeç
32. Neşter
33. Kurutma kağıdı
34. Microplate Okuyucu (Awareness Technologies Stat Fax 2100).

3.10. Analizlerde Kullanılan Kimyasal Maddeler

1. Tris (Hidroksi metil amino metan hidroklorit tris HCl)
2. Sodyum sülfat (Sigma)
3. Sodyum sitrat
4. Akarboz 50 mg'lık 30 tablet
5. Beta Nikotinamid Adenindinükleotit fosfat (NADPH)
6. Metafosforik asit
7. Triklor asetik asit (TCA)
8. SOD ve GSH-Px enzim kiti (RANSOD)
9. α -glukosidaz kiti (BioVision)
10. Redükte glutatyon (GSH)
11. Sodyum klorür (NaCl)
12. P-Nitrofenilglukopiranosid (pNPG)
13. İnsülin kiti (CEA448Ra, USA)
14. Streptozotosin [2-deoksi-2 (3-(metil-3-nitrozoüre)D-glukopronaz)] sigma
15. Etilen diamin tetra asetik asit (EDTA)
16. Okside glutatyon (GSSG)
17. Tiyobarbitürik asit (TBA)
18. Bütillenmiş hidroksitolüen (BHT)
19. 1.1.3.3.Tetraethoksipropan (TEP) MDA standartı
20. 5-5'-Ditiobis 2- nitrobenzoik asit (DTNB)
21. Etanol

22. Ketamin (%10 luk)
23. C-peptid kiti (CEA447Ra, USA)
24. Disodyum karbonat (Na_2CO_3)
25. Sodyum hidroksit (NaOH)
26. Disodyum hidrojen fosfat (Na_2HPO_4)
27. Sodyum dihidrojen fosfat (NaH_2PO_4)
28. Sulfosalisilik asit (SSA)

3.11. Deney Protokolü

3.11.1. Serum parametrelerin okunması

Alkalen fosfataz (ALP), Aspartat aminotransferaz (AST), Laktat dehidrogenaz (LDH), Alanin aminotransferaz (ALT), enzim seviyeleri ile kreatinin, üre, kan glukozu ve lipid profiline [total trigliserit (TG), total kolesterol (TC), LDL-kolesterol (LDL-c) ve HDL-kolesterol (HDL-c)] (COBAS 8000 ISE, Seri No: 1296-08) cihazında cobas 8000 Roche biyokimya kitlerinde fotometrik olarak bakıldı. Ayrıca, insülin seviyesi (CEA448Ra, USA) ve C-peptid (CEA447Ra, USA) düzeylerine rat kan serumunda enzim-bağılı immünsorbent araştırma kitinde Elisa cihazında 450 nm de fotometrik yöntemi ile bakıldı. Total kanda ise glikozillenmiş hemoglobin (HbA1c) düzeyleri otoanalizatör (integra 400-Roche) kitleri (DPC; Diagnostic Products Corporation, USA) kullanılarak belirlendi.

3.11.2. Redükte glutatyon (GSH) tayini

Prensip: Eritrosit GSH okumasında kullanılan çöktürücü ile sülfidril (SH) taşımayan tüm proteinler çöktürücü (presipitasyon) çözelti ile çöktürüldü. Doku supernatantlarında ise fosfat tamponu kullanılarak GSH elde edilen berrak sıvıda sülfidril gruplarının DTNB ile reaksiyonu sonucu sarı rengin oluşumu ile ölçüldü. Eritrosit dokusunda GSH seviyesinde düşüş olabileceği ihtimaline karşılık GSH okunması 24 saat içerisinde gerçekleştirildi (Beutler ve ark., 1963; Rizzi ve ark., 1988).

Ayırıcılar:

1. Çöktürücü içeriği: 1.67 g metafosforik asit, 0.2 g EDTA, 30 g NaCl 100 mL dH_2O eritilerek çözündürüldü.

2. Fosfat Çözeltisi: 0.3 M disodyum fosfat, dH₂O ile hazırlandı.
3. DTNB (Ellman's Ayırıcı): 40 mg DTNB, % 1 sodyum sitrat, 100 mL'ye dH₂O ile tamamlandı.

Deneyin yapılışı: EDTA'lı tüm kandan 200 µL alındı. Üzerine 1.8 mL dH₂O eklenerek, hemoliz gerçekleştirildi. Daha sonra 3 mL çöktürücü çözelti ile hemolizat karıştırarak 5 dakika bekledi. Sonra karışım watman süzgeç kağıdından (No 42) süzüldü. Örnek numuneden elde edilen süpernatantın 2 mL'si başka tüpe aktarıldı. Tüpün üzerine 8 mL fosfat çözeltisi eklenerek vortekslendikten sonra sıcak su banyosunda 60 °C'de 10 dakika bekletildikten sonra çıkarıldı oda ısısına geldikten sonra 1 mL DTNB ayırıcı tüpe bırakıldı. Standart için, 40 mg GSH çözeltisi taze olarak hazırlandı. Spektrofotometrede 412 nm'de köre karşı standart numunelerin optik dansiteleri okundu. Diğer doku (i.bağırsak, beyin, böbrek ve karaciğer) süpernetantlarından ise 1 mL alındı üzerine 5 mL fosfat çözeltisi eklenerek vortekslendikten sonra sıcak su banyosunda 60 °C'de 10 dakika bekletildikten sonra çıkarıldı oda ısısına geldikten sonra 1 mL DTNB ayırıcı tüpe konuldu ve spektrofotometrede 412 nm'de blanka karşı standart numunelerin optik dansiteleri okundu. Sonuçlar dokular için mg/g doku, eritrositler için mg/mL olarak hesaplandı (Beutler ve ark., 1963; Rizzi ve ark., 1988).

3.11.3. Lipid peroksidasyon (MDA) tayini

Prensip: Yağ asitlerinin, serbest radikallerle reaksiyonu sonucu oluşan peroksidasyon ürünlerinden malondialdehit (MDA), tiyobarbiturik asit (TBA) ile renkli forma girmesi ile ölçülür (Jain ve ark., 1989).

Ayıraçlar

1. 0.1 M EDTA Çözeltisi: : 37.224 g EDTA-Na₂H₂O 1 litre distile suda eritilir.
2. BHT Çözeltisi : 0.220 g BHT 25 ml saf alkolde çözdürülür.
3. NaOH Çözeltisi (0.05 N) : 2 g NaOH 1 litre dH₂O eritilir.
4. TBA Çözeltisi (%1) : 1 g TBA 100 mL'ye 0.05 N NaOH ile tamamlanır.
5. TCA (% 30) : 30 g TCA 100 mL dH₂O eritilir.
6. Fosfat Tamponu : 8.1 g NaCl, 2.302 g Na₂HPO₄, 0.194 g NaH₂PO₄ dH₂O eritilerek 1 litreye tamamlanır (pH 7.4).

Deneyin yapılışı: Lipid peroksidasyon ürünü MDA seviyesi, TBA reaktifi ile renk reaksiyonu sonucu Shimadzu UV/VIS-1201 spektrofotometrede maksimum 532 nm'de absorbanlar ölçüldü. Bir tüpe ekstraksiyon işlemleri gerçekleştirilmiş eritrosit paketi veya doku süpernatantlarından 200 µL alınarak üzerine 800 µL fosfat tamponu ve 25 µL BHT ile süspanse edildi. Sonra 500 µL % 30'luk TCA eklendi. Tüpler vorteksle karıştırılarak 2 saat -20 °C'de buzdolabında tutuldu. Sonra 15 dakika 2000 rpm'de santrifüj edildi. Süpernatantın 1 mL'si alınarak başka tüplere aktarıldı. Bunların üzerine 75 µL EDTA Na₂H₂O, 250 µL TBA eklendi. Tüpler vorteksle karıştırıldı ve 15 dakika sıcak su banyosunda (90 °C) tutuldu. Sonra oda ısısına getirilerek 532 nm'de optik dansiteleri (eritrositlerde 532 nm OD den 600 nm OD çıkartılarak hemoglobindeki MDA miktarı ortadan kaldırıldı) okundu (Jain ve ark., 1989).

$$A = a \times b \times c$$

$$A = \text{Absorbans} \quad a = \text{Ekstinksiyon katsayısı}$$

$$b = \text{Işık yolu} \quad c = \text{Konsantrasyon}$$

$$1. \text{Seyreltme: } 0.2 + 0.8 + 0.025 + 0.5 = 1.525 / 0.2 = 7.625$$

$$2. \text{Seyreltme: } 1 + 0.075 + 0.25 = 1.325 / 1 = 1.325$$

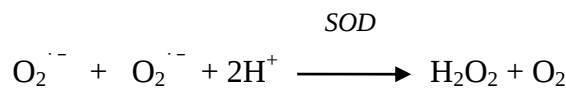
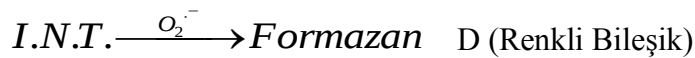
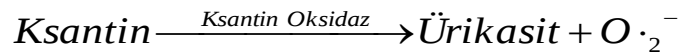
$$\text{Sonuç} = 7.625 \times 1.325 = 10.103125 = F$$

$$c = A/a \times b = (A/\text{mol} \times \text{cm}) / (1.56 \times 10^5 \times \text{L}) \times (1/\text{cm}) \times (10^9 \text{ nM/mol}) \times (\text{L}/10^3 \times \text{mL})$$

$$c = A \times 1 \times F \times 10 / 1.56 = \text{nmol/g doku veya nmol/g eritrosit olarak hesaplandı.}$$

3.11.4. Süperoksit dismutaz (SOD) enzim tayini

Prensip: Bu metotla aşağıdaki formülde görüldüğü gibi ksantin ve ksantin oksidaz kullanılarak süperoksit radikali, 2-(iyodofenil)-3-(4-nitrofenol)-5-feniltetrazolyum klörür (INT) ile kırmızı boya formuna dönüşür. SOD aktivitesi, bu reaksiyonun inhibisyon derecesi ile ölçülür (McCord ve Fridovich, 1969).



Ayır���lar	Konsantrasyonları
1.Karışık Substrat	
Ksantin	0.05 mmol/L
I.N.T.	0.025 mmol/L
2.Tampon	
CAPS	40 mmol/L, pH 10.2
EDTA	0.94 mmol/L
3.Ksantin Oksidaz (XO)	80 U/L
4.Standart	5.70/mL

Deneyin yapılışı: SOD enzim aktivitesi Randox-Ransod enzim kiti ile Shimadzu UV/VIS-1201 spektrofotometrede 505 nm'de 37 °C'de     ld  (Randox Lab., 2013). Analiz materyali olarak daha önce hazırlanan ve analiz zamanına kadar derin dondurucuda (-80 °C) muhafaza edilen eritrosit paketi ve doku süpernatantları kullanıldı. Eritrosit paketinden 10  L alınarak 2,5 mL 0.01 M fosfat tamponu (pH = 7.0) ilave edilerek 251 katı sulandırıldı (F=251). İnhibisyonun % 30-60 arası olması sağlandı.

Çizelge 3.1. Küvete SOD ayır   ların pipetlenmesi

	Standart S1 (�L)	Standart S2 (�L)	�rnek (�L)	Kontrol (�L)
Sulandırılmış Ransod �r.	15	-----		
Standart		15		
Suland �r.			15	
Sulandırılmış Kontrol				15
Karışık Substrat (R1)	500	500	500	500
Ksantin Oksidaz (R2)	75	75	75	75

İçerik karıştırılarak ilk absorbands A_1 30 saniye sonra okundu ve e  zamanlı olarak zaman başlatıldı. Son absorbands A_2 3 dakika sonra okundu.

Hesaplama: Spektrofotometreden alınan optik dansite sonuçları aşağıdaki denklemde yerine konarak SOD enzimi % inhibisyonları hesaplandı.

$$100 - \frac{(\Delta A_{StdDk} \times 100)}{(\Delta A_{BlankDk})} = \%Inhibisyon \quad 100 - \frac{(\Delta A_{ÖrnekDk} \times 100)}{(\Delta A_{BlankDk})} = \%Inhibisyon$$

SOD enzim aktivitesinin hesaplanması için standart grafiği elde edildi. Standart grafikten elde edilen $y = 48,85\ln(x) - 12,218$ formülü ile sulandırma faktörü de hesaba katılarak SOD aktivitesi U/g doku ve U/mL eritrosit olarak hesaplandı.

3.11.5. Glutatyon peroksidaz (GSH-Px) enzim tayini

Prensip: Glutatyon peroksidaz, kümen hidroperoksitin GSH varlığında indirgenmesini katalizlemektedir. Kümen hidroperoksidin indirgenmesiyle oluşan glutatyonun formu GSSG, GR ve NADPH varlığında NADPH'ın $NADP^{+}$ ye yükseltgenmesiyle indirgenir ve enzim aktivitesi, 340 nm'de absorbanstaki değişime göre belirlenir (Paglia ve Valentine, 1967).

Ayırıcılar

Konsantrasyonları

1. Ayırıcı (R1a)

Glutatyon	4.0 mmol/L
G. Redüktaz	≥ 0.5 U/L
NADPH	0.34 mmol/L

2. Tampon (R1b)

Fosfat	0.05 mol/L pH 7.2
EDTA	4.3 mmol/L

3. Kümen Hidroperoksit (R2)

0.18 mmol/L

4. Sulandırma Ayırıcı (R3)

Deneyin yapılışı: Glutatyon peroksidaz enzim aktivitesi, Randox-Ransel enzim kitleri ile Shimadzu UV/VIS-1201 spektrofotometrede 340 nm'de ultraviyole metotla 37 °C' de ölçüldü (Randox Lab., 2013). Analiz materyali olarak daha önce hazırlanan ve analiz zamanına kadar derin dondurucuda (-80 °C) muhafaza edilen eritrosit paketi ve doku süpernatantları kullanıldı.

Analiz için eritrosit paketinden 10 µL alınarak. 2 mL sulandırma ayırıcı ile seyreltildi (F = 201).

Çizelge 3.2. GSH-Px ayıraçların küvete pipetlenmesi

	Sulandırılmış örnek (µL)	Ayıraç Körü dH ₂ O (µL)
Örnek	10	10
Ayıraç (R1)	500	500
Kumen (R2)	20	20

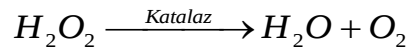
Küvetler içeriği karıştırılarak, örnek ve körün absorbansları 1 dakika sonra okundu. Zaman başlatılmasından belli bir süre sonra absorbanslar tekrar okunarak dakika absorbans değişimi hesaplandı.

Hesaplama: U/g doku veya ml eritrosit paketi = $8412 \times 75 \mu\text{l} \Delta A_{340 \text{ nm}} / \text{dakika}$. Örnek ve körün U/g tüm doku sonuçları için, örnek değerden (U/g), kör değeri (U/g) çıkarıldı. Sulandırma faktörde hesaba katılarak sonuçlar tüm dokuda U/g doku, eritrositler için U/ml olarak hesaplandı.

3.11.6. Katalaz (CAT) enzim tayini

Prensip: Enzim aktiviteleri eritrosit paketi ve doku süpernatantlarda ölçüldü. Katalaz enziminin aktivite tayini, 37 °C 240 nm’de H₂O₂’in tüketilme esasına dayanan spektrofotometrik metoda göre tespit edilir (Aebi, 1974).

Katalaz, aşağıdaki reaksiyona göre H₂O₂’in suya ve oksijene ayrılmasını katalizler.



Katalaz tarafından H₂O₂’in dekompoze olma oranı, spektrofotometrede 240 nm dalga boyunda okundu. Çünkü H₂O₂, ışığı bu dalga boyunda absorbe etmektedir.

Kullanılan solüsyonlar aşağıda tablodaki gibi hazırlanarak fosfat tamponları hazırlanır.

Çizelge 3.3. CAT fosfat tamponun hazırlanışı

Kimyasal	MA (g/mol)	50 mM (g)	Son Hacim dH ₂ O (mL)	Solüsyon adı
KH ₂ PO ₄	136,09	6.805	1000	A
Na ₂ HPO ₄ .12H ₂ O	358,14	17.907	1000	B ₁
Na ₂ HPO ₄ .2H ₂ O	178,14	8.907	1000	B ₂
Na ₂ HPO ₄ (saf)	141,96	7.098	1000	B ₃

Çizelge 3.4. CAT fosfat tampon solüsyonların karıştırılarak hazırlanması

50 mM (L) Fosfat tamponu	A Solüsyonu (mL)	B Solüsyonu (mL)
pH 7.5 için	160	840

Yaklaşık 300 mL, pH 7,50 mM olan fosfat tamponu renkli kaba (plastik, cam, mika olabilir) aktarılır. Spektrofotometre 240 nm’de fosfat tamponuna göre sıfırlanıp renkli kaptaki tampona 10-20 µL hacimlerle H₂O₂ ilave edilir. Optik Dansite (OD) 0.500 nm dalga boyunda ayarlanıncaya kadar devam edilir.

Deneyin yapılışı: Numune ilavesinden sonra kuartz küvetin ağzı bekletilmeden kapatılır ve hemen küvet alt-üst edilip absorbans okunur. Absorbans azalması, her 15 sn’de bir defa olmak üzere 5 dakika süre ile kaydedilir. Hesaplama 1 dakikalık lineer absorbans azalmasının en yüksek (OD₁) ve en düşük (OD₂) değerleri esas alınır.

Çizelge 3.5. CAT tampon ve örneklerin küvete pipetlenmesi

	Kör (mL)	Numune (mL)
Fosfat Tamponu	2.99	-
H ₂ O ₂ çözeltisi	0.01	-
H ₂ O ₂ ’li fosfat tamponu	-	2.99
Süpernatant	-	0.01

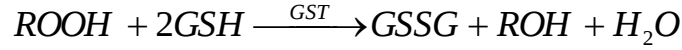
Hesaplama

$$K = \{[2.3 \times \log (OD_1/ OD_2)] / \Delta t (sn)\}$$

Formülü ile hesaplanarak katalaz aktivitesi dokular için U/g doku, eritrositler için U/mL olarak hesaplandı.

3.11.7. Glutasyon S-transferaz (GST) enzim tayini

Prensip: Glutasyon S-transferaz, 1-kloro-2,4-dinitrobenzen (CDNB) ile glutasyonun –SH grubu arasındaki tepkimeyi katalizler. Enzim aktivitesi 340 nm’de 37° C’de CDNB ile glutasyon konjugasyon şiddetini ölçerek tespit edilir (Mannervik ve Guthenberg, 1981).



Dokuda GST enzim tayini: Analiz materyali olarak daha önce hazırlanan ve analiz zamanına kadar derin dondurucuda (-80 °C) muhafaza edilen eritrosit paketi ve doku süpernatantları kullanıldı. Kuvartz küvette, 340 nm de absorbans ölçümü gerçekleştirildi. Absorbanslar, 3 dakika boyunca 15 saniyede bir kaydedildi. Absorbans aralığındaki değişimin lineer olduğu kısımdan dakika başına absorbans değişimi tespit edilerek ($EU = 3 (A / 9.6)$) formülden seyreltme faktörünü de hesaba katılarak hesaplamalar yapıldı. Sonuçlar dokular için U/g doku, eritrositler için U/mL olarak hesaplandı.

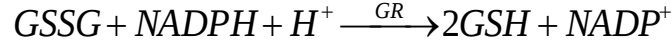
Çizelge 3.6. Karışımların küvete alınması ile GST ölçümün yapılması

	Kör (mL)	Numune (mL)	Son kons. (mM)
PBS	2.7	2.7	100 mM
Distile Su	0.1	-	-
CDNB	0.1	0.1	1 mM
GSH	0.1	0.1	1 mM
Süpernatant	-	0.1	-

3.11.8. Glutasyon redüktaz (GR) enzim tayini

Prensip: Glutasyon redüktaz (GR), GSSG’nin NADPH tarafından GSH’a indirgenmesini katalize eder. GR aktivitesi (EU), 37 °C’de 340 nm dalga boyunda dakika başına harcanan NADPH miktarından hesaplandı. 5 dakika boyunca ölçülen absorbansın lineer olan kısmı dakika başına hesaplandı ($A = \epsilon \times b \times c$), (Carlberg ve

Mannervik, 1985). Sonuçlar dokular için U/g doku, eritrositler için U/mL olarak hesaplandı.



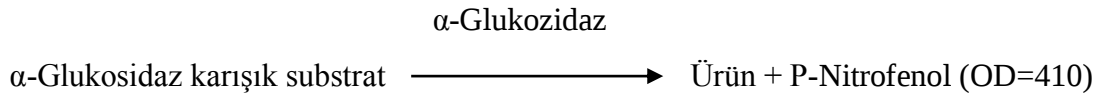
Analiz materyali olarak daha önce muhafaza edilen eritrosit paketi ve doku süpernatantları kullanıldı. Aşağıdaki tabloda yer alan miktarlar uygun şekilde karıştırılarak ölçüm yapıldı.

Çizelge 3.7. Tabloda karışımlarla GR ölçümün yapılması

	Kör (µL)	Numune (µL)
Fosfat Tamponu	1500	1500
Homojenat Tamponu	1200	-
β-NADPH 2 mM	150	150
GSSG 20 mM	150	150
Numune (Süpernatant)	-	1200

3.11.9. İnce bağırsakta α-glukozidaz spesifik enzim aktivite tayini

Prensip: BioVision α-glukosidaz aktivite kolorimetrik kiti, α-glukosidaz substrat karışımından α-glukozidaz enzimi yardımı ile sarı renkte p-nitrofenol oluşma esasına göre işleyen kolorimetrik ölçüme (OD=410 nm) dayalı bir metottur.



α-Glükosidaz aktivite deney protokolü:

1-Standart eğri: p-Nitrofenol Standardından 10 µL çekilip üzerine eklenen 90 µL α-glukozidaz assay buffer tampon ile seyreltilir. Daha sonra 96-kuyucuklu düz tabanlı plaka üzerinde, seyreltilmiş P-nitrofenol kuyucuklara bırakılır ve son hacim 100 µL'ye tamamlanarak 410 nm de elisa cihazında orta şiddette karıştırma fonksiyonu aktifleştirilerek OD kolorimetrik olarak okunur.

Çizelge 3.8. Kit solüsyonları ile örneklerin 96 kuyucuklu plaklara bırakılması

96-kuyucuklu plaka	Dilue edilmiş P-nitrofenol (µL)	Assay buffer (µL)
A1, A2, A3	Boş	100
B1, B2, B3	2	98
C1, C2, C3	4	96
D1, D2, D3	6	94
E1, E2, E3	8	92
F1, F2, F3	10	90

2-Enzim aktivite ölçümü: Kite önerildiği şekliyle, 10 mg dokunun 200 µL assay buffer ile karıştırılıp homojenizasyonu yapılarak 12000 rpm de 5 dak. santrifuj edilmesi gerekmektedir. Fakat biz kendi genel doku homojenatımızla hazırlamış olduğumuz ince bağırsak supernatantını kullandık. Yalnız, ölçüme geçmeden önce, süpernetantımızdan ne kadar kullanacağımızı tesbit etmek için bazı dilisyonlar yapılarak en uygun supernatant konsantrasyonu yakalandı. Örneğin protein konsantrasyonumuzun 2.5 mg/mL olduğu örnekten şu şekilde dilüsyonlar hazırlandı.

10 µL örnek + 40 µL assay buffer + 50 µL reaksiyon Mix

20 µL örnek + 30 µL assay buffer + 50 µL reaksiyon Mix

40 µL örnek + 10 µL assay buffer + 50 µL reaksiyon Mix

Son hacim 100 µL'ye tamamlanır.

Pozitif kontrol içinde kuyucuklara 2-10 µL aralığında pozitif kontroldeki saf enzim kullanıldı.

2 µL pozitif kontrol + 48 µL assay buffer + 50 µL reaksiyon Mix

5 µL pozitif kontrol + 45 µL assay buffer + 50 µL reaksiyon Mix

Not: Reaksiyon Mix: 47 µL α-glukosidaz Assay Buffer
3 µL α-glukozidaz subsrat Mix) =50 µL

Bu karışımlar 96 kuyucuklu düz tabanlı plakalara konulduktan sonra her okuma öncesi orta şiddette karıştırılır. Cihaz 410 nm, kinetik moda ayarlanır, 45 dk. boyunca 3 dk'da bir okuma olacak şekilde toplamda 15 ölçüm yapılır. Ölçüm sonrası aktivitenin

lineer olarak en iyi gerçekleştiği örnek konsantrasyonu (r: 20 μ L rnek eklenen reaksiyon karışımı) belirlendikten sonra diğer tüm spernetant veya serum örnekleri o oranda kullanılarak 15-60 dk. aralığında 3 dk. bir lm alınarak tüm örneklerde okuma yapılır.

3-Hesaplama: α -Glukozidaz örneklerin hesaplanması

rnek enzim aktivitesinin eğimi(OD/dk)=OEA

Standart eğrinin eğimi (OD/dk)=SEE

Kuyucuklara eklenen örnek hacmi (ul)=V

Enzim aktivitesi= [(OEA/SEE)/V]

Spesifik Enzim Aktivitesi= [(Enzim aktivitesi/Protein konsantrasyonu) x seyreltme oranı] mU/ μ g veya U/mg protein cinsinden hesaplanır.

3.12. İstatistiksel Analiz

Ortalama ve standart sapma ($X \pm SD$), Minitab hazır program kullanılarak standart metotlara göre; grup ortalamaları arasındaki fark ise Tek Yönlü Varyans Analizi (One Way ANOVA-Tukey) testi kullanılarak hesaplandı. $p < 0.05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi (İkiz ve ark., 1996).

4. BULGULAR

Deneysel diyabet oluşturulan sıçanlarda, *Bryonia multiflora* (Ülüngür) ve *Heracleum persicum* (Suh) bitki ekstraktlarının diyabet komplikasyonları üzerine iyileştirici etkilerinin araştırıldığı bu çalışmada, 63 adet *Wistar albino* ırkı dişi sıçanlardan her grupta 7 sıçan olacak şekilde toplam 9 grup oluşturuldu. Kontrol grubu hariç sıçanlara ağırlıklarına göre tek doz 45 mg/kg STZ intraperitoneal olarak uygulanarak diyabet modeli oluşturuldu. 21 gün boyunca kontrol grubu (NK) ve diyabet kontrol grubuna (DK) sadece yem ve su verilirken, diyabet akarboz grubuna (DAK) 20 mg/kg akarboz, DB1 grubuna 100 mg/kg, DB2 grubuna 200 mg/kg ve DB3 grubuna 400 mg/kg *Bryonia multiflora* ekstraktı, DH1 grubuna 100 mg/kg, DH2 grubuna 200 mg/kg, DH3 grubuna 400 mg/kg *Heracleum persicum* bitki ekstraktı gavaj yoluyla verildi. Uygulamalar sırasında yem ve su kısıtlamasına gidilmeden (*ad libitum*) beslenmeleri sağlandı. Uygulama 21 gün devam etti.

Çalışma sonunda aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), laktat dehidrogenaz (LDH) serum enzim seviyeleri, C-peptit, insülin seviyesi, lipit profili [trigliserit (TRIGLIS), total kolesterol (TCHOL), HDL-kolesterol (HDL-c), LDL-kolesterol (LDL-c), VLDL)], kreatinin (CRE), üre, kan üre azot (BUN) ile total kanda glikozillenmiş hemoglobin (HbA1c) düzeyleri ortaya konuldu. Diğer yandan, beyin, böbrek, eritrosit ve karaciğer dokusu örneklerinde katalaz (CAT), süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GSH-Px), glutatyon S-transferaz (GST), glutatyon redüktaz (GR) aktiviteleri ve redükte glutatyon (GSH) antioksidan savunma sistemi (ASS) unsurları ile malondialdehit (MDA) düzeyleri ve ince bağırsakta α -glukozidaz enzim aktivitesi tespit edildi. Elde edilen sonuçlar istatistikî analizler yapılarak çizelge ve grafiklerle gösterildi.

Çizelge 4.a. *Bryonia multiflora* ekstraktının farklı periyotlarda ölçülen vücut ağırlığı ve kan glukozu değerleri üzerine etkisi

	GRUPLAR					
	NK X± SD	DK X± SD	DAK X± SD	DB1 X± SD	DB2 X± SD	DB3 X± SD
Vücut Ağırlığı						
Muamele Öncesi	213,85±5,55	213,71±7,97	205,71±11,81	272,85±22,31	251,01±7,02	249,14±44,63
Muamele Sonrası	219,57±10,21	203,57±5,74*	196,14±8,31	250,57±26,20	245,28±22,04	228,14±11,53*
3 Saatlik Zaman Periyodu						
Kan Glukozu (mg/dL)						
0.Saat (Ekstrakt Öncesi)	84,23±9,28	330,47±159,32	388,81±150,71	158,47±36,25	130,38±38,56	236,91±91,25
1.Saat (Ekstrakt Sonrası)	85,95±8,39	363,61±142,04	390,09±145,41	158,52±32,59	138,66±39,49	235,91±93,49
3.Saat (Ekstrakt Sonrası)	90,23±6,61*	388,14±131,79	409,33±128,70	152,09±55,97	130,23±51,92	191,81±62,83
21 Günlük Zaman Periyodu						
Kan Glukozu (mg/dL)						
0.Gün	84,42±12,76	261,42±68,73	225,85±21,16	212,01±13,01	291,14±41,58	207,42±4,19
7.Gün	82,91±9,85	363,71±146,21	472,14±105,51*	158,85±50,57*	151,81±45,62*	310,57±64,19*
14.Gün	88,66±8,41*	377,04±145,34	393,01±134,72*	164,08±28,11*	137,71±30,16*	188,95±39,04
21.Gün	88,85±5,33	341,47±146,66	323,09±140,51	146,14±44,86*	109,76±42,87*	165,09±63,09

*: Başlangıca göre istatistiki açıdan fark önemlidir (p<0.05)

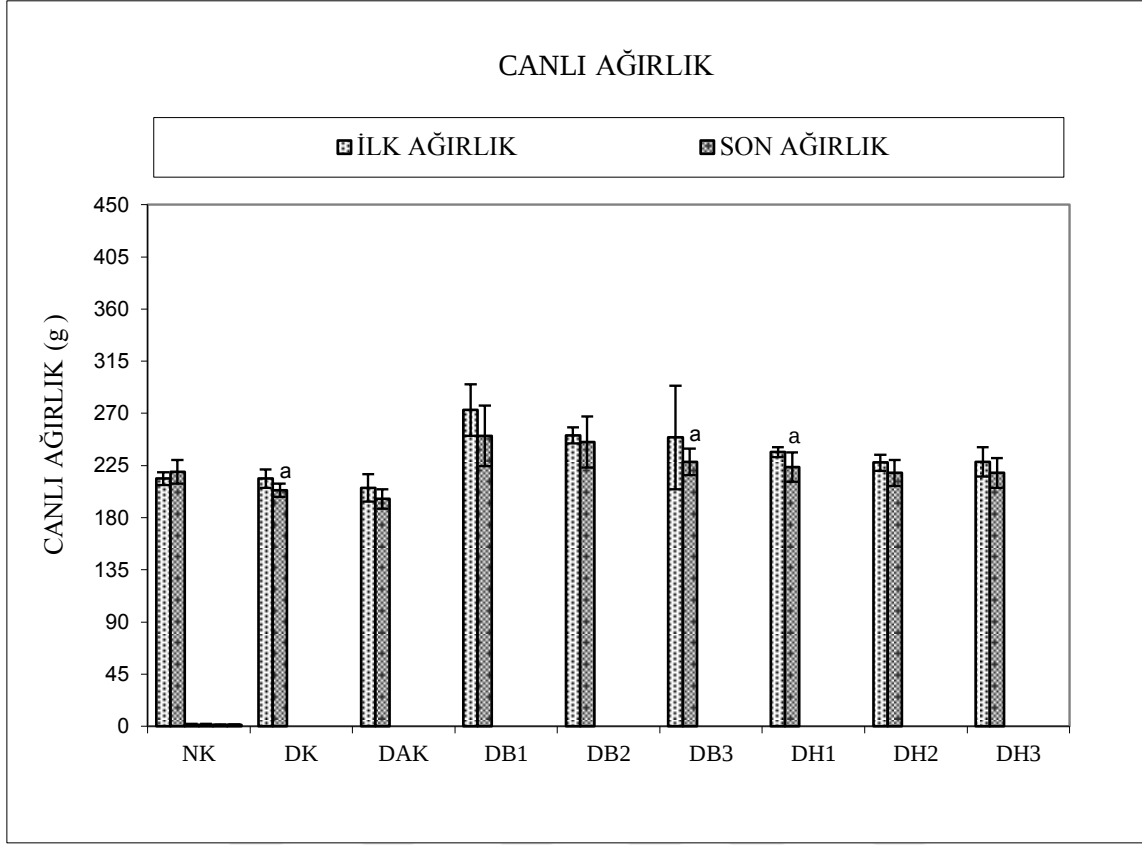
Çizelge 4.b. *Heracleum persicum* ekstraktının farklı periyotlarda ölçülen vücut ağırlığı ve kan glukozu değerleri üzerine etkisi

	GRUPLAR					
	NK X± SD	DK X± SD	DAK X± SD	DH1 X± SD	DH2 X± SD	DH3 X± SD
Vücut Ağırlığı						
Muamele Öncesi	213,85±5,55	213,71±7,97	205,71±11,81	236,42±4,27	227,42±7,02	228,14±12,58
Muamele Sonrası	219,57±10,21	203,57±5,74*	196,14±8,31	223,57±12,63*	218,57±11,31	218,57±12,85
3 Saatlik Zaman Periyodu						
Kan Glukozu (mg/dL)						
0.Saat (Ekstrakt Öncesi)	84,23±9,28	330,47±159,32	388,81±150,71	220,85±78,06	207,01±66,81	187,14±63,72
1.Saat (Ekstrakt Sonrası)	85,95±8,39	363,61±142,04	390,09±145,41	200,85±54,61	201,61±70,73	195,66±56,06
3.Saat (Ekstrakt Sonrası)	90,23±6,61*	388,14±131,79	409,33±128,70	199,47±67,18	186,61±79,22	174,76±62,01
21 Günlük Zaman Periyodu						
Kan Glukozu (mg/dL)						
0.Gün	84,42±12,76	261,42±68,73	225,85±21,16	209,28±9,44	218,42±16,97	246,14±54,98
7.Gün	82,91±9,85	363,71±146,21	472,14±105,51*	258,66±50,77*	264,38±47,05*	235,76±43,04
14.Gün	88,66±8,41*	377,04±145,34	393,01±134,72*	215,76±59,45	192,33±37,95	188,23±40,35*
21.Gün	88,85±5,33	341,47±146,66	323,09±140,51	145,33±31,20*	138,52±62,85*	133,57±48,05*

*: Başlangıca göre istatistiki açıdan fark önemlidir (p<0.05).

4.1. Sıçanların Vücut Ağırlıklarının Zamana Bağlı olarak Değişimi

Çalışmanın başında ve sonunda tüm gruplardaki sıçanların canlı ağırlıkları ölçüldü. Ağırlıkların zamana bağlı değişimi hesaplanarak, istatistiksel olarak değerlendirildi.



a: Grupların kendi arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p < 0.05$).

Şekil 4.1.a. *Bryonia multiflora* ve *Heracleum persicum* ekstraktı verilen grupların ve diğer grupların vücut ağırlıklarının zamana bağlı değişimi.

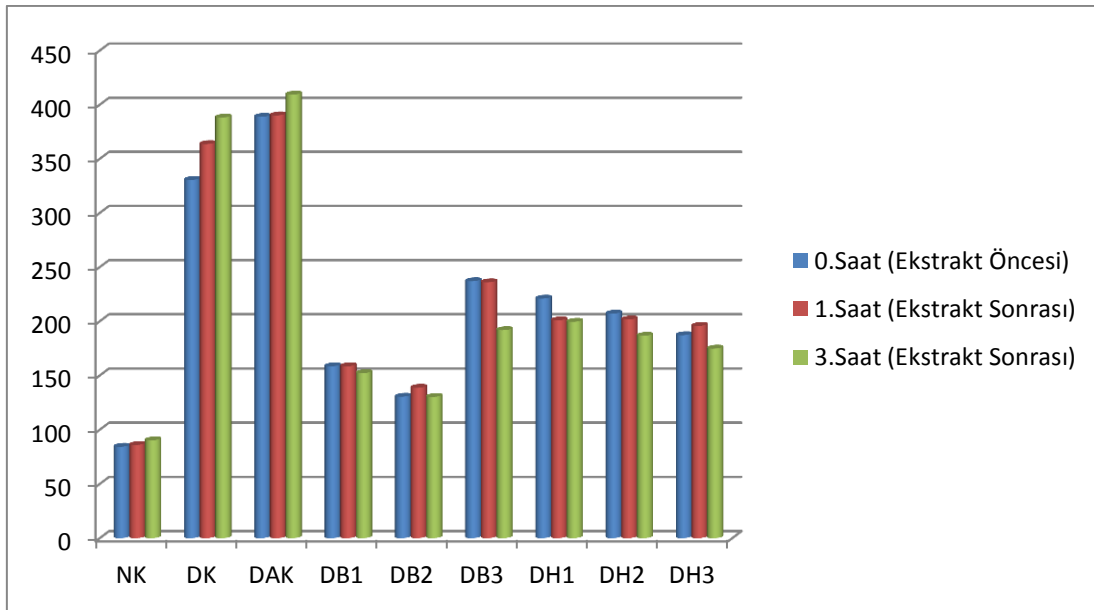
Çizelge 4.a, Çizelge 4.b. ve Şekil 4.1.a'daki sonuçlara göre, grup içi ağırlık değişimlerinin kıyaslanmasında NK, DAK, DB1 ve DB2 gruplarının son ağırlıkları, ilk ağırlıkları ile kıyaslandığında istatistiksel olarak önemli bir fark belirlenmezken ($p > 0.05$), DK ve DB3 grubunda ilk ağırlığa göre istatistiksel açıdan anlamlı bir azalma tespit edildi ($p < 0.05$).

Heracleum persicum ekstraktı verilen grupların ilk ve son ağırlık ölçüm sonuçlarına göre grup içi ağırlık değişimlerinin kıyaslanmasında NK, DAK, DH2 ve DH3 gruplarında son ağırlık ve ilk ağırlıkları arasında istatistiksel olarak önemli fark görülmezken ($p > 0.05$), DK ve DH1 grubunda ise ilk ağırlığa göre istatistiksel açıdan anlamlı bir azalma saptandı ($p < 0.05$).

4.2. Farklı Saatlerde Ölçülen Açlık Kan Glukoz Düzeylerinin Zamana Bağlı Değişimi

Tüm çalışma gruplarının ekstre verildiği gün itibariyle; 0. gün, 7. gün, 14. gün ve 21. gün kan glukoz düzeyleri kuyruk veninden alınan kan ile glukometrede ölçülerek kaydedildi. Ölçümlerin yapıldığı günlerde ayrıca açlık kan şekeri 0.saat (muamele öncesi) ekstraktın verilmesine takiben 1. saat ve 3. saat olarak belirlenen zaman dilimlerinde ölçülerek kaydedildi (Şekil 4.2.a).

Toplam 21 gün boyunca farklı saatlerde yapılan kan glukozu ölçüm sonuçlarına göre; normal kontrol grubu (NK), diyabet kontrol grubu (DK) ve diyabet akarboz grubunun (DAK) 1. saat kan glukozu ve 3. saat kan glukozu ölçüm sonuçları 0. saate göre artış gösterirken, *Bryonia multiflora* ekstraktı verilen DB1, DB2 ve DB3 gruplarında açlık kan şekeri olan 0. saate göre, 3. saat kan glukozu ölçüm sonuçları daha düşük tespit edildi fakat bu düşüş oranı istatistiksel olarak önemli bulunmadı ($p > 0.05$). *Heracleum persicum* ekstraktı verilen DH1 grubu, DH2 grubu ve DH3 gruplarının 3. saat kan glukozu ölçüm sonuçları 0. saat açlık kan glukozu değerlerine göre düşük saptanırken, bu oran istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p > 0.05$).



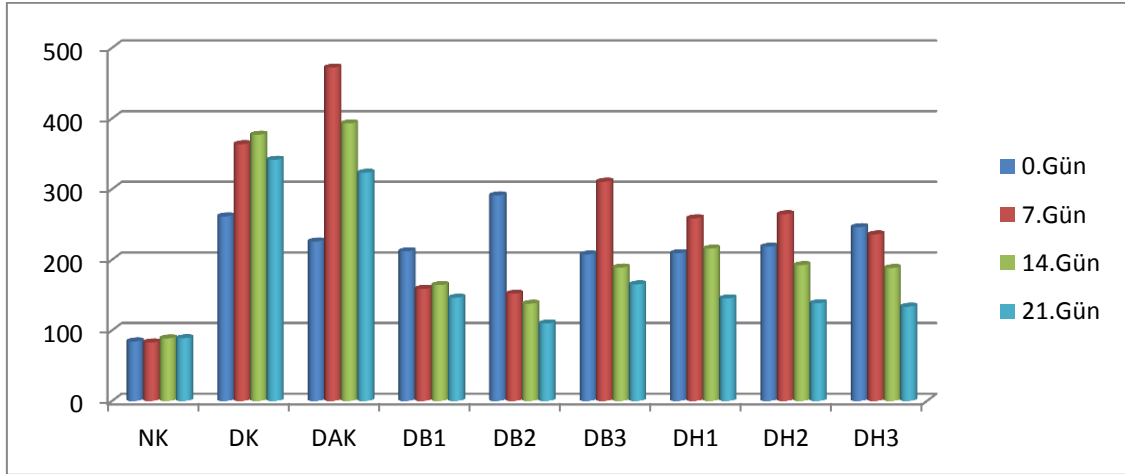
Şekil 4.2.a. Farklı saatlerde ölçülen kan glukoz düzeylerinin zamana bağlı değişimi.

4.3. Bitki Ekstraktı Verildikten Sonra Grupların Açlık Kan Glukoz Değerlerinin Zamana Bağlı Değişimi

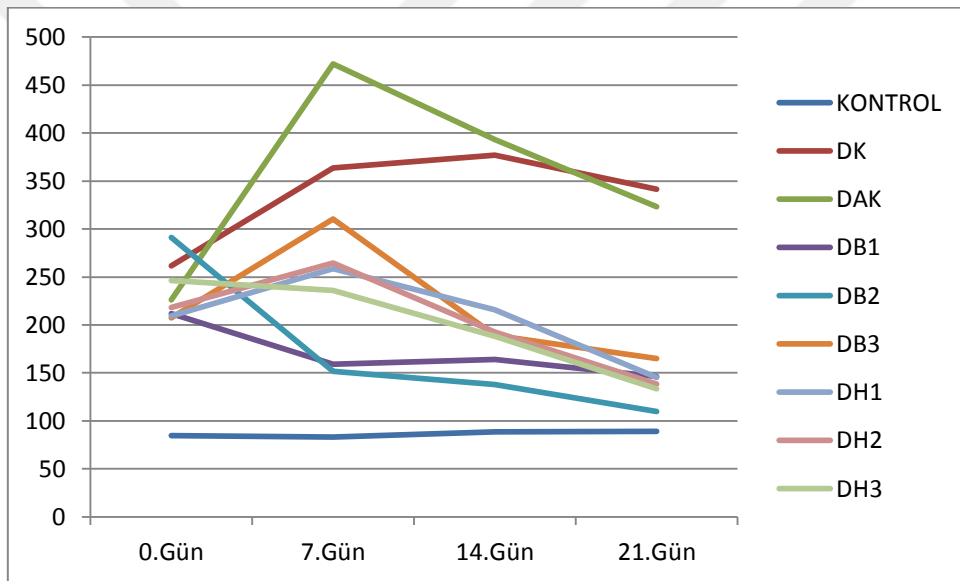
Bitki ekstraktları uygulandığı gün itibariyle 0. gün, 7. gün, 14. gün ve 21.gün tüm grupların açlık kan glukoz değerleri ölçülerek değerlendirildi. 21.gün yapılan ölçümler ilk gün yapılan ölçümler ile kıyaslandığında kan glukoz değerlerinde, bitki ekstraktı verilen tüm gruplarda ilk güne göre istatistiksel açıdan önemli oranda düşüş kaydedildi (Şekil 4.3.a., Şekil 4.3.b.).

Grup içi kan glukoz değerleri, 0. gün yapılan ölçüm sonuçları ile karşılaştırıldığında, normal kontrol grubunda çalışmanın son günü olan 21. gün kan glukoz değerlerinde ilk güne oranla istatistiki açıdan anlamlı bir fark görülmedi. Akarboz verilen DAK grubunun kan glukoz değerlerinde artış izlenerek 7.gün ve 14. gün kan glukoz değerleri ilk güne oranla anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0.05$). DB1 grubunun glukoz değerleri 7. gün ve 21. günlerde ilk güne (0.gün) kıyasla anlamlı derece düşük bulundu ($p<0.05$). DB2 grubunda 7. günden itibaren yüksek düşüşler gözlenerek, 7.gün, 14. Gün ve 21. Gün kan glukoz seviyesi ilk güne kıyasla anlamlı derecede düşük saptandı ($p<0.05$). DB3 grubunda 7. gün ilk güne (0.gün) kıyasla anlamlı bir artış gözlemlendi ($p<0.05$). Fakat 14. ve 21. günlerde kan glukoz düzeyinde anlamsız bir düşüş izlendi ($p>0.05$). *Heracleum persicum* ekstraktının farklı dozlarda verildiği DH1 ve DH2 gruplarında 7. gün kan glukoz seviyesinde ilk ölçüm olan 0. gün'e oranla anlamlı bir artış görüldü. ($p<0.05$). Fakat 14. günden itibaren kan glukoz düzeyinde düşüş izlenerek düşüş oranı 21. gün'de ilk güne kıyasla istatistiksel açıdan önemli bulundu. ($p<0.05$). DH3 grubunun kan glukoz seviyesinde 7. günden itibaren ilk güne kıyasla düşüş izlenerek, düşüş oranı 14. gün ve 21. gün istatistiksel açıdan önemli bulundu ($p<0.05$).

Sonuç olarak bitki ekstresi verdiğimiz tüm gruplarda ilk güne oranla düşüşler izlenerek 3. hafta sonunda tüm gruplarda kaydedilen düşüş oranı istatistiksel açıdan önemli bulundu ($p<0.05$) ve ekstre verilen grupların kan glukoz değerleri son hafta kontrol grubuna yakın değerler olarak kaydedildi (Çizelge 4.a., Çizelge 4.b.).



Şekil 4.3.a: Grup içi kan glukoz değerlerinin zamana bağlı değişimi.



Şekil 4.3.b: Grup içi kan glukoz değerlerinin zamana bağlı değişim grafiği.

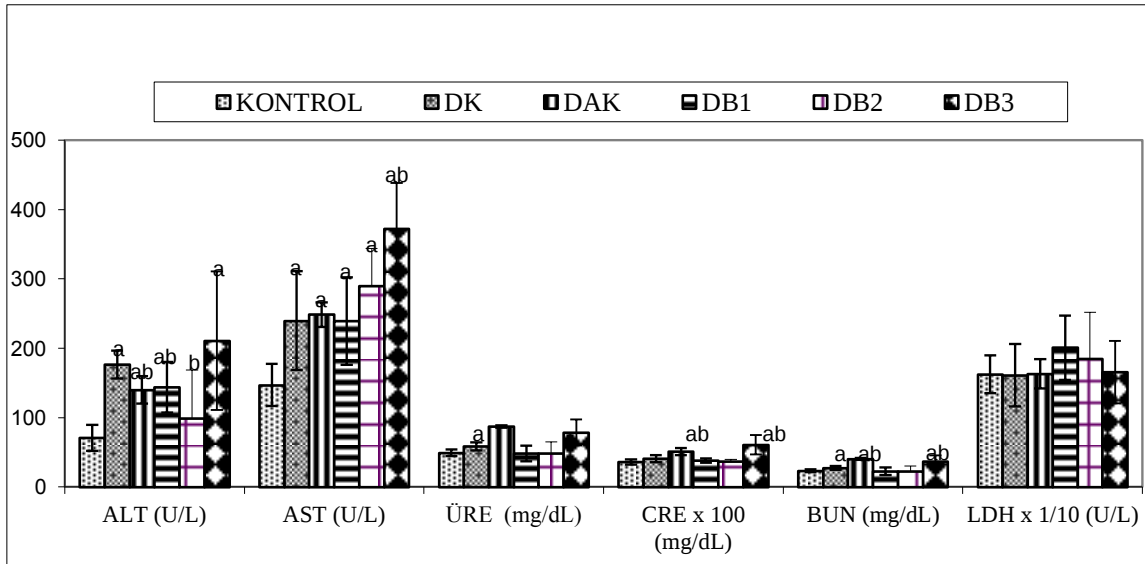
4.4. Biyokimyasal Parametreler

Çizelge 4.4.1.a. *Bryonia multiflora* ekstraktının karaciğer ve böbrek biyobelirteçleri üzerine etkisi

PARAMETRE	GRUPLAR					
	KONTROL X± SD	DK X± SD	DAK X± SD	DB1 X± SD	DB2 X± SD	DB3 X± SD
ALT U/L	70,94±18,57	176,55±19,91 ^a	139,88±19,91 ^{ab}	143,75±36,53 ^{ab}	98,72±19,83 ^b	210,91±49,87 ^a
AST U/L	146,81±30,33	239,61±71,33 ^a	248,57±17,84 ^a	239,05±63,28 ^a	289,57±54,08 ^a	372,24±66,05 ^{ab}
Üre mg/dL	49,21±4,62	58,52±6,09 ^a	87,24±1,85 ^{ab}	48,31±11,51	48,37±16,86	78,61±18,95 ^{ab}
CRE mg/dL	36,10±4,02	40,01±5,71	52,01±5,40 ^{ab}	38,8±3,50	37,8±3,80	61,01±14,70 ^{ab}
BUN mg/dL	23,14±2,03	27,42±2,82 ^a	40,57±1,13 ^{ab}	22,57±5,51	22,42±7,82	36,85±8,74 ^{ab}
LDH U/L	1623,5±274,6	1610,2±247,9	1630,1±211,7	2008,8±462,9	1847,2±470,6	1658,1±449,9

a: Kontrol grubuna göre fark istatistiksel açıdan anlamlıdır (p<0.05).

b: Diyabet grubuna göre fark istatistiksel açıdan anlamlıdır (p<0.05).



a: Kontrol grubuna göre fark istatistiksel açıdan anlamlıdır (p<0.05).

b: Diyabet grubuna göre fark istatistiksel açıdan anlamlıdır (p<0.05).

Şekil 4.4.1.a. Kontrol grupları ve *Bryonia multiflora* ekstraktı verilen deney gruplarının serum ALT (U/L), AST (U/L), ÜRE (mg/dL), CRE (mg/dL), BUN (mg/dL), LDH (U/L) düzeyleri.

Çizelge 4.4.1.a ve Şekil 4.4.1.a görüldüğü üzere deney gruplarının ALT düzeylerinde kontrol grubuna (NK) kıyasla DK, DAK, DB1 ve DB3 gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenirken ($p < 0.05$), DB2 grubunun ALT düzeyindeki artış düzeyi kontrol grubundaki sağlıklı sıçanlara çok yakın bir değer kaydedilerek artış oranı istatistiksel olarak önemsiz bulundu ($p > 0.05$). Grupların diyabet kontrol (DK) grubu ile karşılaştırılmaları sonucunda, DAK, DB1 ve DB2 gruplarında istatistiksel anlamda önemli bir düşüş ($p < 0.05$) gözlenirken, DB3 grubundaki artış oranı istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p > 0.05$).

Deney gruplarının AST düzeyleri, DK, DAK, DB1, DB2 ve DB3 gruplarında kontrol grubuna (NK) kıyasla anlamlı oranda yüksek saptandı ($p < 0.05$). Grupların diyabet kontrol (DK) grubu ile karşılaştırılmaları sonucunda, DAK, DB2 ve DB3 gruplarında artış görülürken bu artış sadece DB3 grubunda istatistiksel anlamda önemli bulundu ($p < 0.05$). Ayrıca DB1 grubunun serum AST düzeyleri, diyabet kontrol grubuna göre düşük saptanırken bu düşüş anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$).

Diyabet kontrol grubu (DK), diyabet akarboz grubu (DAK), *Bryonia multiflora* ekstraktının farklı dozlarda verildiği DB1, DB2, DB3 gruplarının Üre düzeylerinin kontrol grubu (NK) ile kıyaslanması sonucunda Üre düzeyi DK, DAK ve DB3 gruplarında anlamlı olarak yüksek ($p < 0.05$) bulunurken, DB1 ve DB2 gruplarının Üre düzeyleri istatistiksel olarak önemsiz oranda düşük saptandı ($p > 0.05$). Diyabet akarboz grubu (DAK), DB1, DB2, DB3 gruplarının Üre düzeylerinin diyabet kontrol grubu (DK) ile kıyaslanması sonucunda ise DB1 ve DB2 de azalma görülürken bu düşüş oranı istatistiksel olarak önemli bulunmadı ($p > 0.05$). DAK ve DB3 grubunda ise anlamlı bir artış görüldü ($p < 0.05$).

Diyabet kontrol grubu (DK), diyabet akarboz grubu (DAK), *Bryonia multiflora* ekstraktının farklı dozlarda verildiği DB1, DB2, DB3 gruplarının Kreatinin düzeylerinin kontrol grubu (NK) ile kıyaslanması sonucunda, tüm gruplarda artış saptanırken, bu artış oranı DAK ve DB3 gruplarında anlamlı ($p < 0.05$), DB1 ve DB2 gruplarında ise istatistiksel olarak önemsiz bulundu ($p > 0.05$). Deney gruplarının Kreatinin düzeylerinin diyabet kontrol (DK) grubu ile kıyaslanması sonucunda ise DAK ve DB3 gruplarının kreatinin düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulunurken, DB1 ve DB2 grubu istatistiksel olarak önemsiz sayılacak oranda düşük bulundu ($p > 0.05$).

Diyabet kontrol grubu (DK), diyabet akarboz grubu (DAK), *Bryonia multiflora* ekstraktının farklı dozlarda verildiği DB1, DB2, DB3 gruplarının serum BUN düzeylerinin kontrol grubu (NK) ile kıyaslanması sonucunda DB1 ve DB2 grubu serum BUN düzeyleri istatistiksel olarak önemsiz derecede düşük bulunurken ($p > 0.05$), DK, DAK ve DB3 grubunda istatistiksel anlamda önemli artış saptandı ($p < 0.05$). Diyabet akarboz grubu (DAK), DB1, DB2, DB3 gruplarının BUN düzeylerinin diyabet kontrol grubu (DK) ile kıyaslanması sonucunda ise DAK ve DB3 grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir artış ($p < 0.05$) görüldü. *Bryonia multiflora* ekstraktının farklı dozlarda verildiği DB1, DB2 gruplarında ise düşüş saptandığı halde bu düşüş istatistiksel olarak önemli bulunmadı ($p > 0.05$).

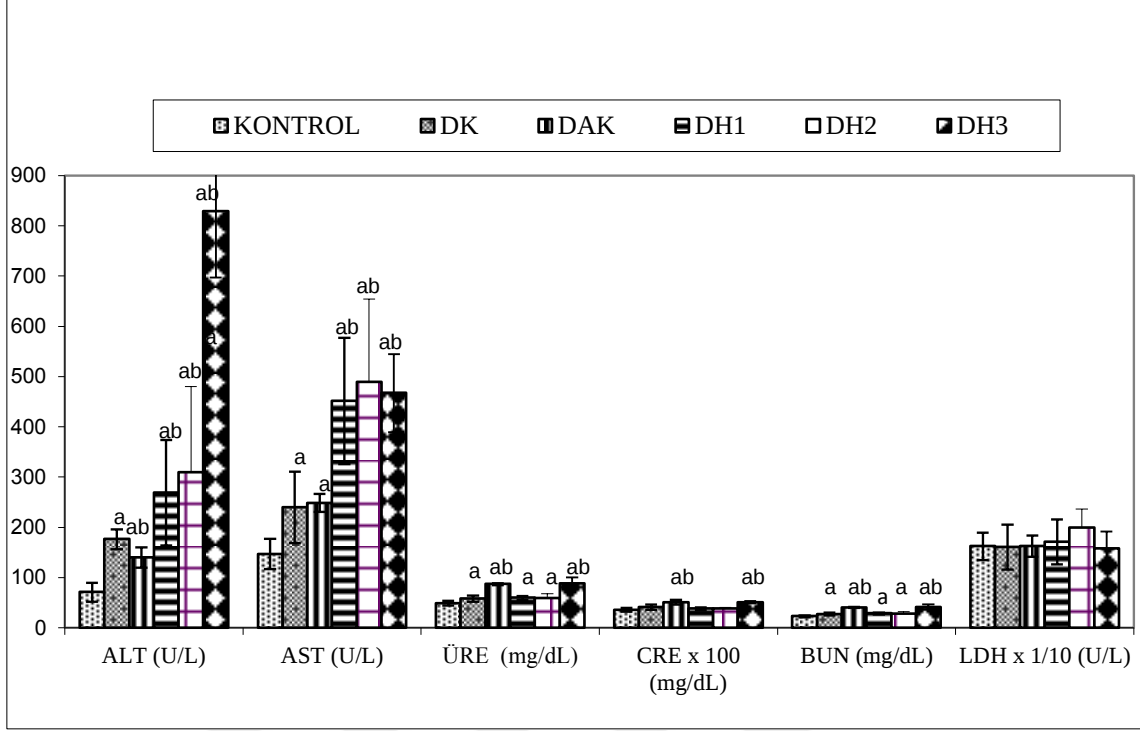
DK, DAK, DB1, DB2 ve DB3 gruplarının serum LDH düzeyleri NK grubu ile kıyaslandığında DK grubunda düşüş, diğer gruplarda ise artış saptandığı halde, anlamlı oranda bir fark bulunmadı ($p > 0.05$). Gruplar diyabet kontrol grubu (DK) ile karşılaştırıldığında ise bütün gruplarda artış gözlemlendiği halde bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$).

Çizelge 4.4.1.b. *Heracleum persicum* ekstraktının karaciğer ve böbrek biyobelirteçleri üzerine etkisi

PARAMETRE	GRUPLAR					
	KONTROL X $\pm$ SD	DK X $\pm$ SD	DAK X $\pm$ SD	DH1 X $\pm$ SD	DH2 X $\pm$ SD	DH3 X $\pm$ SD
ALT U/L	70,94 $\pm$ 18,57	176,55 $\pm$ 19,91 ^a	139,88 $\pm$ 19,91 ^{ab}	268,81 $\pm$ 54,83 ^{ab}	309,91 $\pm$ 70,71 ^{ab}	829,12 $\pm$ 131,94 ^{ab}
AST U/L	146,81 $\pm$ 30,33	239,61 $\pm$ 71,33 ^a	248,57 $\pm$ 17,84 ^a	451,65 $\pm$ 125,55 ^{ab}	488,81 $\pm$ 65,83 ^{ab}	467,15 $\pm$ 77,99 ^{ab}
Üre mg/dL	49,21 $\pm$ 4,62	58,52 $\pm$ 6,09 ^a	87,24 $\pm$ 1,85 ^{ab}	59,61 $\pm$ 3,73 ^a	59,01 $\pm$ 8,53 ^a	88,52 $\pm$ 11,89 ^{ab}
CRE mg/dL	36,10 $\pm$ 4,02	40,01 $\pm$ 5,71	52,01 $\pm$ 5,40 ^{ab}	38,28 $\pm$ 3,45	38,28 $\pm$ 3,19	50,01 $\pm$ 2,64 ^{ab}
BUN mg/Dl	23,14 $\pm$ 2,03	27,42 $\pm$ 2,82 ^a	40,57 $\pm$ 1,13 ^{ab}	28,75 $\pm$ 1,95 ^a	27,71 $\pm$ 4,19 ^a	41,42 $\pm$ 5,28 ^{ab}
LDH U/L	1623,5 $\pm$ 274,6	1610,2 $\pm$ 247,9	1630,1 $\pm$ 211,7	1707,2 $\pm$ 448,3	1992,7 $\pm$ 375,2	1577,01 $\pm$ 336,5

a: Kontrol grubuna göre fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p < 0.05$).

b: Diyabet grubuna göre fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p < 0.05$).



a: Kontrol grubuna göre fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p<0.05$).

b: Diyabet grubuna göre fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p<0.05$).

Şekil 4.4.1.b. Kontrol grupları ve *Heracleum persicum* ekstraktı verilen deney gruplarının serum ALT (U/L), AST (U/L), ÜRE (mg/dL), CRE (mg/dL), BUN (mg/dL), LDH (U/L) düzeyleri.

Çizelge 4.4.1.b. ve Şekil 4.4.1.b.'de görüldüğü üzere *Heracleum persicum* ekstraktının farklı dozlarda verildiği DH1, DH2 ve DH3 gruplarının ALT düzeyleri NK grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek saptandı ($p<0.05$). Gruplar diyabet kontrol (DK) grubu ile karşılaştırıldığında ise DH1, DH2 ve DH3 gruplarında anlamlı artış saptandı ($p<0.05$).

Deney gruplarının AST düzeyleri, *Heracleum persicum* ekstresinin farklı dozlarda verildiği DH1, DH2 ve DH3 gruplarında kontrol grubuna (NK) kıyasla anlamlı oranda yüksek saptandı ($p<0.05$). Gruplar diyabet kontrol grubu (DK) ile karşılaştırıldığında DH1, DH2 ve DH3 gruplarının AST düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı oranda artış tespit edildi ($p<0.05$).

Heracleum persicum ekstraktının farklı dozlarda verildiği DH1, DH2, DH3 gruplarının Üre düzeylerinin kontrol grubu (NK) ile kıyaslanması sonucunda tüm gruplarda istatistiksel olarak önemli bir artış tespit edildi ($p<0.05$). DH1, DH2, DH3 gruplarının Üre düzeylerinin diyabet kontrol (DK) grubu ile karşılaştırılması sonucunda

ise DH1 ve DH2 grubunda istatistiksel açıdan önemsiz bir artış ($p > 0.05$) görülürken DH3 grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir artış görüldü ($p < 0.05$).

Heracleum persicum ekstraktının farklı dozlarda verildiği DH1, DH2, DH3 gruplarının Kreatinin düzeylerinin kontrol grubu (NK) ile kıyaslanması sonucunda tüm gruplarda artış görülürken bu artış DH3 grubunda istatistiksel olarak önemli oranda ($p < 0.05$) bulundu. DH1 ve DH2 grubunun Kreatinin düzeylerinde ise kontrol grubuna (NK) oranla istatistiksel olarak önemsiz bir artış görüldü ($p > 0.05$). DH1, DH2, DH3 gruplarının Kreatinin düzeylerinin diyabet kontrol (DK) grubu ile karşılaştırılması sonucunda ise DH1 ve DH2 grubu istatistiksel olarak önemsiz derecede düşük ($p > 0.05$), DH3 grubu ise istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek ($p < 0.05$) bulundu.

Diyabet kontrol grubu (DK), diyabet akarboz grubu (DAK), *Heracleum persicum* ekstraktının farklı dozlarda verildiği DH1, DH2, DH3 gruplarının BUN düzeylerinin kontrol grubu (NK) ile kıyaslanması sonucunda tüm grupların BUN düzeyleri NK grubuna göre istatistiksel olarak önemli oranda yüksek bulundu ($p < 0.05$). DH1, DH2, DH3 gruplarının BUN düzeylerinin diyabet kontrol (DK) grubu ile kıyaslanması sonucunda ise DH1 ve DH2 ve DH3 grubunda artış görülürken, DH3 grubundaki artış istatistiksel anlamda önemli bulundu ($p < 0.05$). DH1, DH2 grubunun değerleri ise diyabet grubuna (DK) çok yakın değerler olup, artış miktarı istatistiksel olarak önemsiz görüldü ($p > 0.05$).

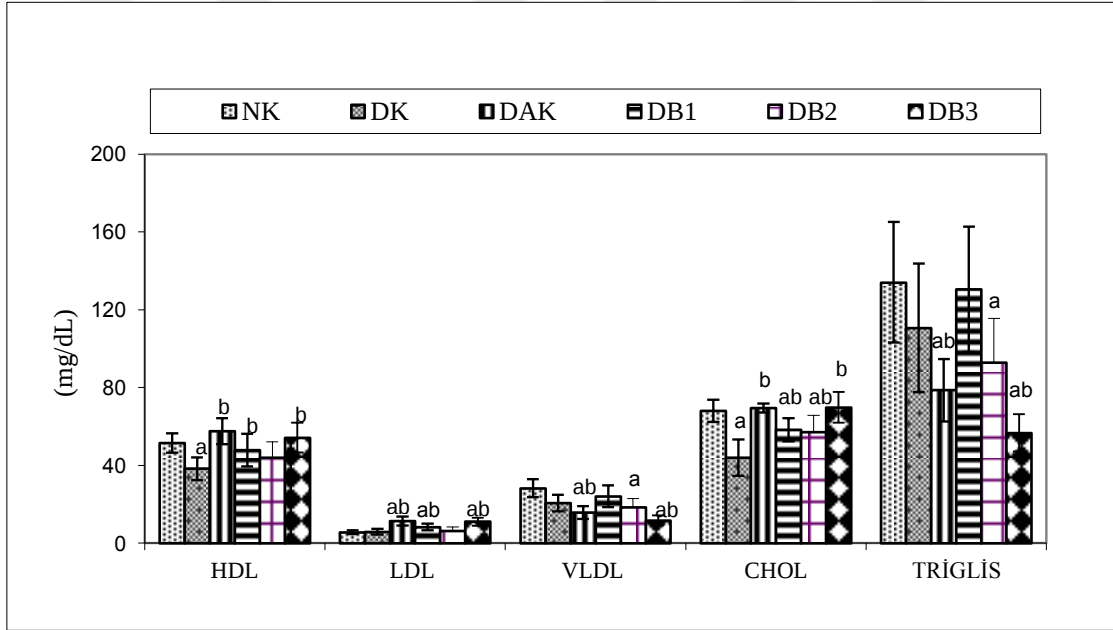
Heracleum persicum ekstraktı verilen DH1, DH2 ve DH3 gruplarının serum LDH düzeyleri NK ve DK grubu ile kıyaslandığında, sözkonusu tüm gruplarda artış gözlenerek bu artış oranı istatistiksel açıdan önemli bulunmadı ($p > 0.05$).

Çizelge 4.4.2.a. *Bryonia multiflora* ekstraktının lipit profili üzerine etkisi

GRUPLAR						
PARAMETRE	KONTROL X± SD	DK X± SD	DAK X± SD	DB1 X± SD	DB2 X± SD	DB3 X± SD
HDL (mg/dL)	51,52±5,06	38,35±5,83 ^a	57,64±6,69 ^b	47,81±8,43 ^b	44,12±8,02	54,28±7,74 ^b
LDL (mg/dL)	5,58±0,99	5,94±1,41	11,42±2,23 ^{ab}	8,31±1,73 ^{ab}	6,24±2,05	11,07±2,07 ^{ab}
VLDL (mg/dL)	28,28±4,61	20,71±4,28	15,82±3,23 ^{ab}	24,14±5,61	18,57±4,35 ^a	11,71±2,62 ^{ab}
Trigliserit (mg/dL)	134,07±31,06	110,62±33,02	78,71±16,05 ^{ab}	130,51±32,29	92,97±22,58 ^a	56,71±9,57 ^{ab}
Kolesterol (mg/dL)	68,05±5,81	43,88±9,33 ^a	69,52±2,31 ^b	58,31±6,06 ^{ab}	57,18±8,51 ^{ab}	69,81±7,91 ^b

a: Kontrol grubuna göre fark istatistiksel açıdan anlamlıdır (p<0.05).

b: Diyabet grubuna göre fark istatistiksel açıdan anlamlıdır (p<0.05).



a: Kontrol grubuna göre fark istatistiksel açıdan anlamlıdır (p<0.05).

b: Diyabet grubuna göre fark istatistiksel açıdan anlamlıdır (p<0.05).

Şekil 4.4.2.a. *Bryonia multiflora* ekstraktının lipit profili üzerine etkisi.

Bryonia Multiflora ekstraktının verildiği grupların serum HDL düzeylerinde (mg/dL) grupların kontrol grubu (NK) ile karşılaştırılması sonucunda DK, DB1 ve DB2 de düşüş tespit edilirken, sadece DK grubundaki düşüş istatistiksel anlamda önemli bulundu (p<0.05). Ayrıca DAK ve DH3 serum HDL düzeylerinde kontrol grubuna (NK) göre istatistiksel anlamda önemsiz oranda bir artış görüldü (p> 0.05). Grupların

HDL düzeylerinin diyabet kontrol (DK) ile karşılaştırılması sonucunda ise DAK, DB1 ve DB3 gruplarında DK grubuna göre anlamlı bir artış görüldü ($p<0.05$).

DK, DAK, DB1, DB2 ve DB3 gruplarının serum LDL düzeylerinin normal kontrol grubu ile karşılaştırılması sonucunda, tüm grupların LDL düzeylerinde artış görülürken, bu artış oranı DAK, DB1 ve DB3 de istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$), DK ve DB2 gruplarında ise istatistiksel olarak önemsiz bulundu ($p>0.05$). Grupların diyabet kontrol (DK) grubu ile kıyaslanması sonucunda serum LDL düzeylerinde sözkonusu gruplarda artış gözlemlendi. DB2 grubundaki artış miktarı istatistiksel olarak önemsiz bulunurken ($p>0.05$), DAK, DB1 ve DB3 deki artış istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p<0.05$).

DK, DAK, DB1, DB2 ve DB3 gruplarının serum VLDL düzeyleri kontrol grubuyla (NK) karşılaştırıldığında, tüm gruplarda azalma tespit edilirken, bu düşüş sadece DAK, DB2 ve DB3 grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Grupların serum VLDL düzeyleri diyabet kontrol (DK) grubu ile kıyaslandığında, DB1’de artma, diğer tüm gruplarda azalma tespit edildi. DAK ve DB3 grubundaki düşüş oranı istatistiksel anlamda önemli bulundu ($p<0.05$).

DK, DAK, DB1, DB2 ve DB3 gruplarının kolesterol düzeyleri, kontrol grubuna (NK) kıyaslandığında DK, DB1 ve DB2 de istatistiksel olarak anlamlı oranda düşüş saptanırken, DAK ve DB3 de istatistiksel olarak önemsiz bir artış görüldü. DAK, DB1, DB2 ve DB3 gruplarının serum kolesterol düzeyleri diyabet kontrol grubu (DK) ile karşılaştırıldığında ise tüm gruplarda anlamlı bir artış gözlemlendi ($p<0.05$).

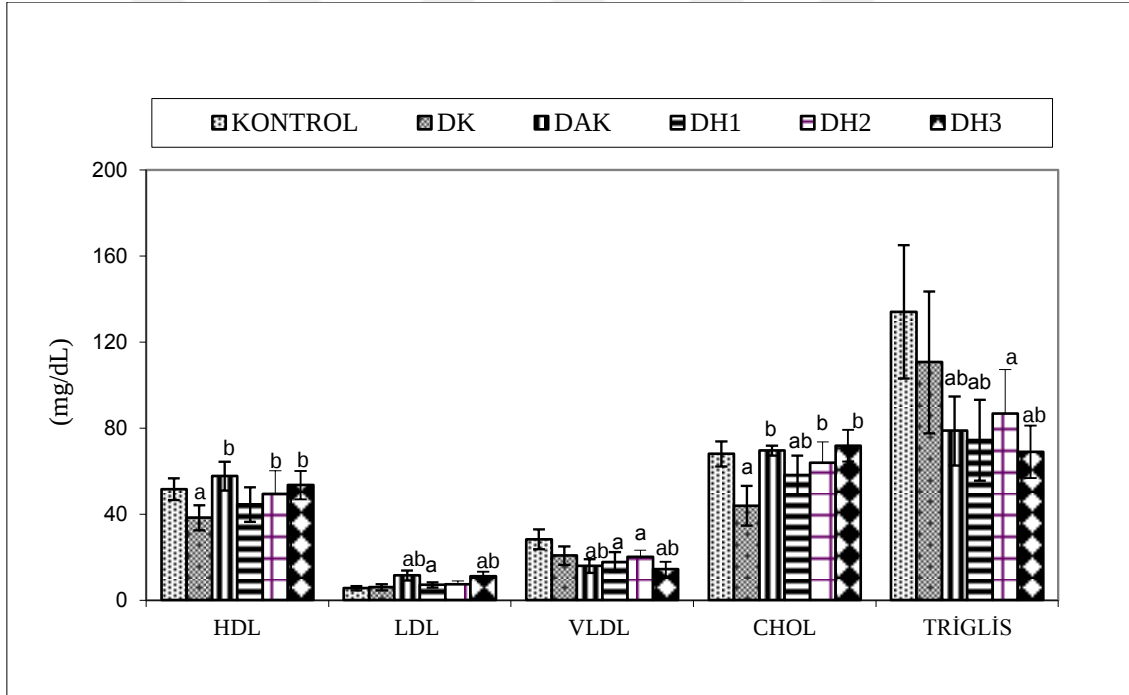
Grupların serum Trigliserit düzeylerinin (mg/dL) kontrol grubu (NK) ile karşılaştırılması sonucunda, tüm gruplarda düşüş görülürken, bu düşüş DAK, DB2 ve DB3 gruplarında istatistiksel anlamda önemli bulundu ($p<0.05$). Deney gruplarının diyabet kontrol grubu (DK) ile kıyaslanması sonucunda ise DAK, DB2 ve DB3 gruplarında azalma görülürken, DAK ve DB3 grubunda izlenen düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$).

Çizelge 4.4.2.b. *Heracleum persicum* ekstraktının lipit profili üzerine etkisi

PARAMETRE	GRUPLAR					
	KONTROL X± SD	DK X± SD	DAK X± SD	DH1 X± SD	DH2 X± SD	DH3 X± SD
HDL (mg/dL)	51,52±5,06	38,35±5,83 ^a	57,64±6,69 ^b	44,47±8,01	49,41±10,66 ^b	53,52±6,64 ^b
LDL (mg/dL)	5,58±0,99	5,94±1,41	11,42±2,23 ^{ab}	7,02±1,24 ^a	7,41±1,56	11,07±2,23 ^{ab}
VLDL (mg/dL)	28,28±4,61	20,71±4,28	15,82±3,23 ^{ab}	17,71±4,64 ^a	20,14±3,02 ^a	14,42±3,40 ^{ab}
Trigliserit (mg/dL)	134,07±31,06	110,62±33,02	78,71±16,05 ^{ab}	74,38±18,72 ^{ab}	86,62±20,63 ^a	68,91±12,23 ^{ab}
Kolesterol (mg/dL)	68,05±5,81	43,88±9,33 ^a	69,52±2,31 ^b	58,21±8,95 ^{ab}	63,92±9,59 ^b	71,84±7,45 ^b

a: Kontrol grubuna göre fark istatistiksel açıdan anlamlıdır (p<0.05).

b: Diyabet grubuna göre fark istatistiksel açıdan anlamlıdır (p<0.05).



a: Kontrol grubuna göre fark istatistiksel açıdan anlamlıdır (p<0.05).

b: Diyabet grubuna göre fark istatistiksel açıdan anlamlıdır (p<0.05).

Şekil 4.4.2.b. *Heracleum persicum* ekstraktının lipit profili üzerine etkisi.

Heracleum persicum ekstraktı verilen deney gruplarının HDL düzeylerinde kontrol grubuna (NK) kıyasla DH2 grubunda saptanan azalma ile DH3 grubunda görülen artış istatistiksel olarak önemsiz bulundu (p> 0.05). Diyabet kontrol (DK) grubunun *Heracleum persicum* ekstraktı verilen deney gruplarıyla kıyaslanması sonucunda, DH1, DH2 ve DH3 grubunda artış görülürken, bu oran DH2 grubunda

istatistiksel anlamda önemsiz ($p > 0.05$), DH1 ve DH3 gruplarında ise istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$).

Heracleum persicum ekstraktı verilen DH1, DH2 ve DH3 gruplarının LDL düzeylerinin kontrol grubu (NK) ile karşılaştırılması sonucunda, DH1 ve DH3 gruplarında istatistiksel açıdan anlamlı bir artış ($p < 0.05$) görülürken, DH2 grubunda ise istatistiksel olarak önemsiz artış ($p > 0.05$) tespit edildi. Grupların diyabet kontrol grubu (DK) ile karşılaştırılması sonucunda ise, DH1, DH2 ve DH3 gruplarının tümünde artış görülürken, sadece DH3 grubunda izlenen artış anlamlı ($p < 0.05$) bulundu.

Heracleum persicum ekstraktı verilen DH1, DH2 ve DH3 gruplarının serum VLDL düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması sonucunda, tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş ($p < 0.05$) saptandı. DH1, DH2 ve DH3 gruplarının serum VLDL düzeylerinin diyabet kontrol (DK) grubu ile karşılaştırılması sonucunda tüm gruplarda DK grubuna göre düşüş saptandı ve DH1 ve DH2 grubundaki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken ($p > 0.05$), DH3 grubundaki düşüş istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.05$) bulundu.

DH1, DH2 ve DH3 gruplarının serum kolesterol düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması sonucunda DH1 ve DH2 gruplarında azalma, DH3 grubunda ise artış görüldü. DH2 grubundaki azalma ve DH3 grubundaki artış istatistiksel anlam taşımazken ($p > 0.05$), DH1 grubundaki azalma istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.05$) bulundu. Grupların diyabet kontrol grubu (DK) ile karşılaştırılması sonucunda ise DH1, DH2 ve DH3 gruplarında istatistiksel anlamda önemli bir artış ($p < 0.05$) görüldü.

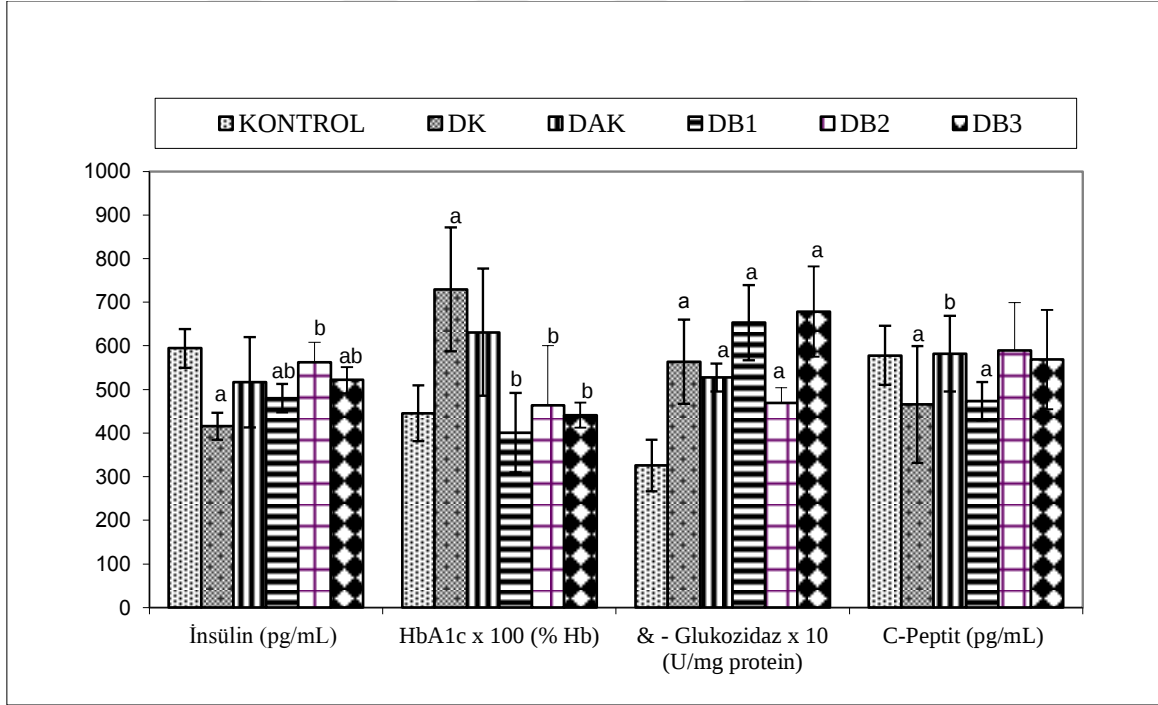
Heracleum persicum ekstraktı verilen DH1, DH2 ve DH3 gruplarının trigliserit düzeylerinin kontrol grubu (NK) ile karşılaştırılması sonucunda, DH1, DH2 ve DH3 gruplarında anlamlı bir düşüş ($p < 0.05$) saptandı. DH1, DH2 ve DH3 gruplarının diyabet kontrol (DK) ile karşılaştırılması sonucunda ise tüm gruplarda azalma görülürken, DH2 grubundaki azalma istatistiksel olarak önemsiz, DH1 ve DH3 grubundaki azalma istatistiksel anlamda önemli ($p > 0.05$) bulundu.

Çizelge 4.4.3.a. *Bryonia multiflora* ekstraktının insülin, HbA1c (%), C-Peptit ve ince bağırsak dokusundaki α -glukozidaz enzim aktivitesi üzerine etkisi

PARAMETRE	GRUPLAR					
	KONTROL X $\pm$ SD	DK X $\pm$ SD	DAK X $\pm$ SD	DB1 X $\pm$ SD	DB2 X $\pm$ SD	DB3 X $\pm$ SD
İnsülin (pg/mL)	594,17 $\pm$ 44,74	415,28 $\pm$ 30,82 ^a	516,76 $\pm$ 103,42	480,11 $\pm$ 32,27 ^{ab}	561,78 $\pm$ 45,87 ^b	521,59 $\pm$ 29,96 ^{ab}
HbA1c (%)	4,45 $\pm$ 0,64	7,29 $\pm$ 1,42 ^a	6,31 $\pm$ 1,46	4,01 $\pm$ 0,91 ^b	4,64 $\pm$ 1,36 ^b	4,41 $\pm$ 0,29 ^b
α -Glukozidaz	32,55 $\pm$ 5,88	56,35 $\pm$ 9,66 ^a	52,74 $\pm$ 3,21 ^a	65,32 $\pm$ 8,64 ^a	46,89 $\pm$ 3,53 ^a	67,87 $\pm$ 10,33 ^a
C-Peptit (pg/mL)	577,76 $\pm$ 67,77	465,51 $\pm$ 33,58 ^a	582,16 $\pm$ 86,48 ^b	473,28 $\pm$ 44,16 ^a	588,89 $\pm$ 109,74	568,52 $\pm$ 114,11

a: Kontrol grubuna göre fark istatistiksel açıdan anlamlıdır (p<0.05).

b: Diyabet grubuna göre fark istatistiksel açıdan anlamlıdır (p<0.05).



a: Kontrol grubuna göre fark istatistiksel açıdan anlamlıdır (p<0.05).

b: Diyabet grubuna göre fark istatistiksel açıdan anlamlıdır (p<0.05).

Şekil 4.4.3.a. *Bryonia multiflora* ekstraktının insülin, HbA1c (%), C-Peptit ve ince bağırsak dokusundaki α -glukozidaz enzim aktivitesi üzerine etkisi.

Çizelge 4.4.3.a. ve Şekil 4.4.3.a da görüldüğü gibi, diyabet kontrol grubu (DK), diyabet akarboz grubu (DAK), *Bryonia multiflora* ekstraktının farklı dozlarda verildiği

DB1, DB2, DB3 gruplarının İnsülin düzeylerinin kontrol grubu (NK) ile kıyaslanması sonucunda, sözkonusu tüm gruplarda düşüş saptanırken, DK, DB1 ve DB3 gruplarındaki düşüş oranı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Diyabet akarboz grubu (DAK), *Bryonia multiflora* ekstraktının farklı dozlarda verildiği DB1, DB2, DB3 gruplarının İnsülin düzeylerinin diyabet kontrol grubu (DK) ile kıyaslanması sonucunda tüm gruplarda artış görülürken bu artış DAK dışındaki tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) bulundu.

Diyabet kontrol grubu (DK), diyabet akarboz grubu (DAK), *Bryonia multiflora* ekstraktının farklı dozlarda verildiği DB1, DB2, DB3 gruplarının HbA1c düzeylerinin kontrol grubu (NK) ile kıyaslanması sonucunda DK, DAK ve DB2 grubunda artış görülürken, sadece DK grubundaki artış oranı istatistiksel anlamda önemli bulundu ($p<0.05$). Diyabet akarboz grubu (DAK), *Bryonia multiflora* ekstraktının farklı dozlarda verildiği DB1, DB2, DB3 gruplarının HbA1c düzeylerinin diyabet kontrol grubu (DK) ile kıyaslanması sonucunda ise tüm gruplarda azalma görülürken, DAK grubundaki azalma istatistiksel olarak önemsiz ($p>0.05$), bitki ekstraktı verilen DB1, DB2 ve DB3 gruplarındaki düşüş oranı ise istatistiksel olarak önemli bulundu ($p<0.05$).

Diyabet kontrol grubu (DK), diyabet akarboz grubu (DAK), *Bryonia multiflora* ekstraktının farklı dozlarda verildiği DB1, DB2, DB3 gruplarının ince bağırsak dokusundaki α -Glukozidaz spesifik enzim aktivite düzeylerinin kontrol grubu (NK) ile kıyaslanması sonucunda, tüm grupların α -Glukozidaz spesifik enzim aktivite düzeyleri NK grubuna göre istatistiksel anlamda önemli oranda yüksek bulundu ($p<0.05$). Aynı zamanda diyabet akarboz grubu (DAK), DB1, DB2, DB3 gruplarının α -Glukozidaz spesifik enzim aktivite düzeylerinin diyabet kontrol (DK) grubu ile kıyaslanması sonucunda, DAK ve DB2 gruplarında görülen düşüş istatistiksel olarak önemli bulunmadı ($p>0.05$). DB1 ve DB3 gruplarında ise istatistiksel olarak önemsiz bir artış tespit edildi ($p>0.05$).

Diyabet kontrol grubu (DK), diyabet akarboz grubu (DAK), *Bryonia multiflora* ekstraktının farklı dozlarda verildiği DB1, DB2, DB3 gruplarının C-Peptit düzeylerinin kontrol grubu (NK) ile kıyaslanması sonucunda, DK ve DB1 gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş ($p<0.05$), DB1 grubunda ise istatistiksel olarak önemsiz bir düşüş ($p>0.05$) kaydedildi. DAK ve DB3 gruplarında ise kontrol grubuna kıyasla artış saptandı. Diyabet akarboz grubu (DAK), DB1, DB2, DB3 gruplarının C-Peptit

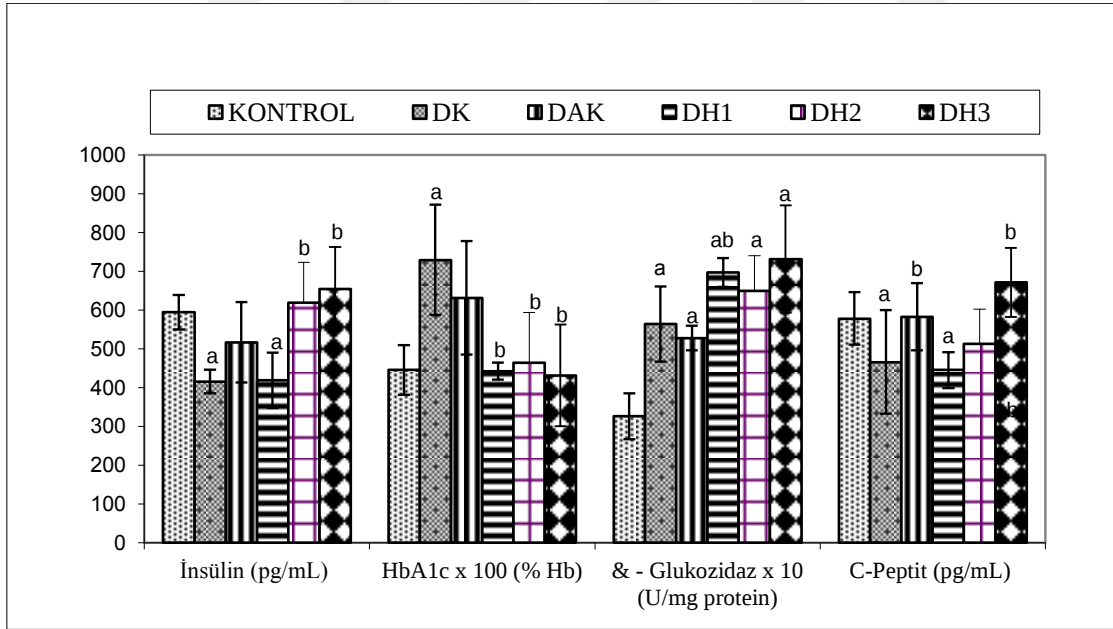
düzeylerinin diyabet kontrol grubu (DK) ile kıyaslanması sonucunda tüm gruplarda artış saptanırken, diyabet akarboz grubu (DAK) grubundaki artış oranı istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) bulundu.

Çizelge 4.4.3.b. *Heracleum persicum* ekstraktının insülin, HbA1c (%), C-Peptit ve ince bağırsak dokusundaki α -glukozidaz enzim aktivitesi üzerine etkisi

PARAMETRE	GRUPLAR					
	KONTROL X $\pm$ SD	DK X $\pm$ SD	DAK X $\pm$ SD	DH1 X $\pm$ SD	DH2 X $\pm$ SD	DH3 X $\pm$ SD
İnsülin (pg/mL)	594,17 $\pm$ 44,74	415,28 $\pm$ 30,82 ^a	516,76 $\pm$ 103,42	418,63 $\pm$ 71,53 ^a	618,51 $\pm$ 104,21 ^b	654,65 $\pm$ 108,22 ^b
HbA1c (%)	4,45 $\pm$ 0,64	7,29 $\pm$ 1,42 ^a	6,31 $\pm$ 1,46	4,42 $\pm$ 0,22 ^b	4,64 $\pm$ 1,29 ^b	4,31 $\pm$ 1,31 ^b
α -Glukozidaz	32,55 $\pm$ 5,88	56,35 $\pm$ 9,66 ^a	52,74 $\pm$ 3,21 ^a	69,64 $\pm$ 3,75 ^{ab}	64,96 $\pm$ 9,01 ^a	73,12 $\pm$ 13,89 ^a
C-Peptit (pg/mL)	577,76 $\pm$ 67,77	465,51 $\pm$ 33,58 ^a	582,16 $\pm$ 86,48 ^b	445,03 $\pm$ 46,29 ^a	512,42 $\pm$ 89,22	670,87 $\pm$ 89,14 ^b

a: Kontrol grubuna göre fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p<0.05$).

b: Diyabet grubuna göre fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p<0.05$).



a: Kontrol grubuna göre fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p<0.05$).

b: Diyabet grubuna göre fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p<0.05$).

Şekil 4.4.3.b. *Heracleum persicum* ekstraktının insülin, HbA1c (%), C-Peptit ve ince bağırsak dokusundaki α -glukozidaz enzim aktivitesi üzerine etkisi.

Çizelge 4.4.3.b.. ve Şekil 4.4.3.1.b' de belirtildiği üzere, *Heracleum persicum* ekstraktının farklı dozlarda verildiği DH1, DH2, DH3 gruplarının insülin düzeylerinin kontrol grubu (NK) ile kıyaslanması sonucunda, DH1 grubunda istatistiksel anlamda önemli bir düşüş ($p<0.05$) saptanırken, DH2 ve DH3 gruplarında istatistiksel olarak anlamsız düzeyde bir artış ($p>0.05$) görüldü. DH1, DH2, DH3 gruplarının insülin düzeylerinin diyabet kontrol grubu (DK) ile karşılaştırılması sonucunda ise tüm gruplarda artış saptanırken, DH2 ve DH3 grubundaki artış oranı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$).

Heracleum persicum ekstraktının farklı dozlarda verildiği DH1, DH2, DH3 gruplarının HbA1c düzeylerinin kontrol grubu (NK) ile kıyaslanması sonucunda DH1 ve DH3 gruda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemsiz oranda azalma ($p>0.05$) saptanırken, DH2 grubunda ise istatistiksel olarak anlamsız bir artış görüldü ($p>0.05$). DH1, DH2, DH3 gruplarının HbA1c düzeylerinin diyabet kontrol grubu (DK) ile kıyaslanması sonucunda tüm gruplar kontrol grubuna yakın değerler kaydedilerek, sözkonusu gruplarda istatistiksel açıdan önemli bir düşüş saptandı. ($p<0.05$).

DH1, DH2, DH3 gruplarının ince bağırsak dokusundaki α -Glukozidaz spesifik enzim aktivite düzeylerinin kontrol grubu (NK) ile kıyaslanması sonucunda tüm gruplarda NK grubuna göre istatistiksel anlamda önemli bir artış görüldü. ($p<0.05$). DH1, DH2, DH3 gruplarının α -Glukozidaz spesifik enzim aktivite düzeylerinin diyabet kontrol (DK) grubu ile kıyaslanması sonucunda ise *Heracleum persicum* ekstraktının verildiği DH1, DH2, DH3 gruplarında artış görüldü. DH1 grubundaki artış istatistiksel olarak önemli bulundu ($p<0.05$).

Heracleum persicum ekstraktının farklı dozlarda verildiği DH1, DH2, DH3 gruplarının C-Peptit düzeylerinin kontrol grubu (NK) ile kıyaslanması sonucunda DH1 ve DH2 gruplarında istatistiki olarak anlamsız düşüş, DH3 grubunda ise anlamsız bir artış saptandı ($p>0.05$). DH1, DH2, DH3 gruplarının C-Peptit düzeyleri diyabet kontrol grubu (DK) ile kıyaslandığında ise DH1 grubunda istatistiki açıdan önemsiz oranda bir düşüş saptandı ($p>0.05$). DH2 ve DH3 gruplarında diyabet kontrol grubuna oranla artış saptanırken, DH3 grubundaki artış oranı istatistiksel açıdan önemli bulundu ($p<0.05$).

Çizelge 4.4.4.a. *Bryonia multiflora* ekstraktının lipit peroksidasyon ve antioksidan savunma sistemleri üzerine etkisi

Parametreler		GRUPLAR					
		NK	DK	DAK	DB1	DB2	DB3
Dokular		X± SD	X± SD	X± SD	X± SD	X± SD	X± SD
Eritrosit (U/ml)	MDA	9,49±2,15	12,5±1,79 ^a	10,10±2,47 ^b	10,35±1,03 ^b	5,39±1,56 ^{ab}	8,41±3,37 ^b
	GSH	4,56±0,50	3,77±0,47 ^a	4,92±0,69 ^{ab}	4,52±0,57 ^{ab}	4,53±0,24 ^{ab}	3,58±0,86 ^a
	GST	9,10±2,40	10,10±1,07	10,01±2,01	9,10±1,80	9,80±1,20	7,50±0,90
	GR	0,17±0,07	0,11±0,05	0,09±0,02 ^a	0,10±0,02	0,06±0,03 ^a	0,08±0,02 ^a
	CAT	371,16±41,70	384,80±53,23	460,65±53,93 ^{ab}	443,90±57,68 ^{ab}	412,32±50,44	321,38±62,46
	GPX	2298,83±527,79	2485,72±307,60	2261,19±256,81	1931,97±282,75 ^b	2142,65±272,38	1921,59±272,98 ^b
	SOD	2284,78±25,51	2270,41±28,29	2262,58±21,40	2287,06±9,69	2286,37±14,31	2278,71±9,77
Beyin (U/g)	MDA	32,19±6,53	72,62±3,13 ^a	38,11±8,49 ^b	41,54±3,92 ^b	44,59±10,57 ^{ab}	53,29±7,67 ^{ab}
	GSH	24,59±5,99	28,39±9,79	25,65±6,64	23,43±2,66	24,17±5,39	26,33±3,09
	GST	12,5±1,79	13,78±0,76	13,21±2,58	14,66±2,65	13,52±2,58	13,21±5,33
	GR	0,98±0,21	0,92±0,12	0,88±0,18	0,64±0,06 ^{ab}	0,45±0,13 ^{ab}	0,87±0,18
	CAT	29,43±1,57	25,84±1,52	35,65±7,15	25,36±1,72	25,84±1,30	23,45±1,41
	GPX	2604,26±75,97	2607,28±38,34	2642,33±46,03	2670,88±74,05	2703,32±45,65 ^{ab}	2495,67±75,29 ^{ab}
	SOD	2175,07±14,92	2196,48±67,47	2166,92±46,73	2174,95±39,91	2114,42±50,61 ^{ab}	2097,06±54,78 ^{ab}
Böbrek (U/g)	MDA	169,21±38,81	231,02±21,54 ^a	212,42±53,09	186,51±41,59 ^b	181,33±33,66 ^b	199,56±18,76 ^b
	GSH	51,74±2,67	45,71±12,33 ^a	43,63±12,48	57,77±6,68 ^b	46,83±4,23	47,06±5,43
	GST	8,23±0,85	8,72±1,07	14,06±8,77	10,10±3,19	10,10±2,47	14,24±1,58 ^b
	GR	0,80±0,22	0,47±0,10 ^a	0,62±0,10 ^b	0,67±0,10 ^b	0,43±0,08 ^a	0,50±0,17 ^a
	CAT	318,75±22,59	154,59±30,84 ^a	205,80±64,58 ^{ab}	160,33±28,31 ^a	145,73±7,81 ^a	172,05±32,39 ^a
	GPX	1587,17±292,42	1879,62±170,63 ^a	1864,48±240,02	1520,98±175,92 ^b	1957,49±72,91 ^a	1812,13±137,75
	SOD	2166,04±49,06	2189,9±26,28	2235,34±43,27 ^{ab}	2215,07±77,85	2223,78±32,89 ^{ab}	2183,84±32,43
Karaciğer(U/g)	MDA	53,10±9,92	70,12±13,88 ^a	44,13±4,00 ^{ab}	46,35±7,00 ^b	55,69±5,40 ^b	56,71±13,59
	GSH	50,29±4,43	51,64±5,15	56,34±2,31 ^{ab}	57,46±1,23 ^{ab}	53,57±2,79	54,38±2,26
	GST	61,76±10,52	69,75±7,48	74,03±4,82	72,72±8,49	72,24±10,12	58,85±9,86 ^b
	GR	0,47±0,11	0,48±0,09	0,37±0,08	0,31±0,08	0,31±0,06 ^a	0,20±0,04 ^{ab}
	CAT	446,06±62,27	319,70±62,47 ^a	319,70±58,84 ^a	325,69±41,64 ^a	414,47±64,64 ^b	260,84±36,05 ^a
	GPX	1394,66±238,55	1233,72±204,32	829,23±130,39 ^{ab}	868,6±158,97 ^{ab}	1586,74±281,17	921,81±164,89 ^a
	SOD	2102,89±47,71	1985,05±67,79 ^a	1945,73±67,84 ^a	2000,87±43,55 ^a	2029,74±60,21	2072,76±85,63 ^b

a: Kontrol grubuna göre fark istatistiksel açıdan anlamlıdır (p<0.05).

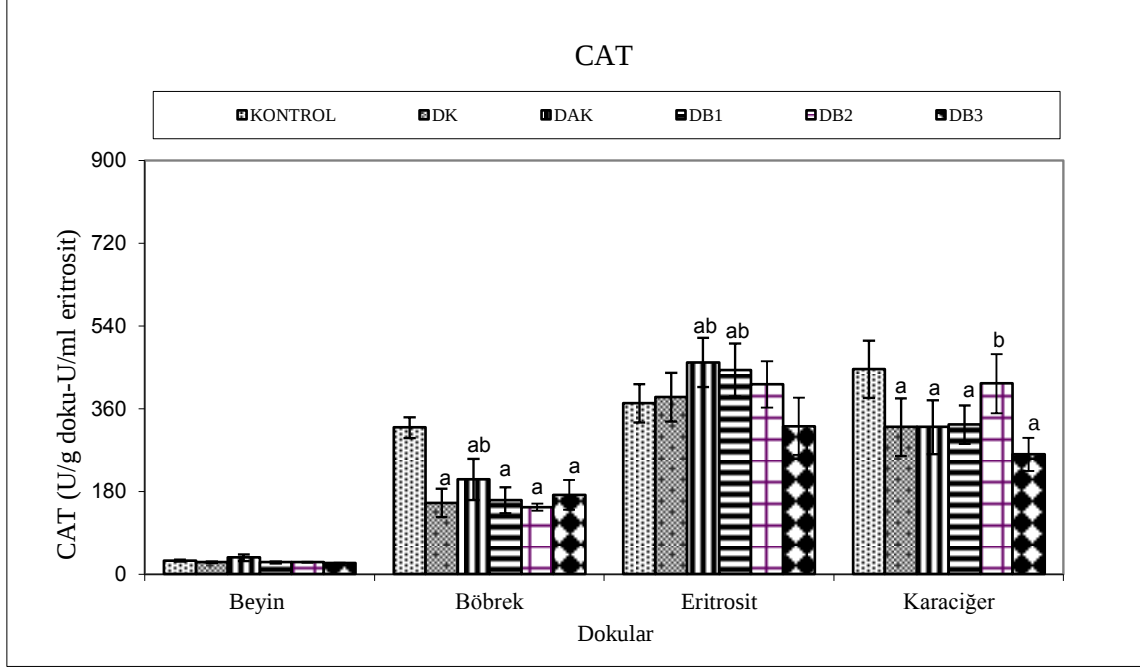
b: Diyabet grubuna göre fark istatistiksel açıdan anlamlıdır (p<0.05).

Çizelge 4.4.4.b. *Heracleum persicum* ekstraktının lipit peroksidasyon ve antioksidan savunma sistemleri üzerine etkisi

Parametreler		GRUPLAR					
		NK	DK	DAK	DH1	DH2	DH3
		X± SD	X± SD	X± SD	X± SD	X± SD	X± SD
Eritrosit (U/ml)	MDA	9,49±2,15	12,5±1,79 ^a	10,10±2,47 ^b	6,47±1,08 ^b	10,06±3,38 ^b	9,17±1,80 ^b
	GSH	4,56±0,50	3,77±0,47 ^a	4,92±0,69 ^{ab}	3,98±0,30 ^a	3,70±0,70 ^a	3,22±0,56 ^a
	GST	9,10±2,40	10,10±1,07	10,01±2,01	6,60±1,20 ^{ab}	9,50±1,90	9,50±1,40
	GR	0,17±0,07	0,11±0,05	0,09±0,02 ^a	0,06±0,03	0,11±0,06	0,07±0,02 ^a
	CAT	371,16±41,70	384,80±53,23	460,65±53,93 ^{ab}	261,79±42,28 ^{ab}	412,55±47,86	414,23±57,53
	GPX	2298,83±527,79	2485,72±307,60	2261,19±256,81	2326,95±140,39	1749,4±167,95 ^{ab}	1633,89±479,91 ^{ab}
	SOD	2284,78±25,51	2270,41±28,29	2262,58±21,40	2295,06±14,11	2284,72±15,70	2287,27±7,34
Beyin (U/g)	MDA	32,19±6,53	72,62±3,13 ^a	38,11±8,49 ^b	34,97±8,64 ^b	16,15±2,17 ^{ab}	44,77±2,06 ^b
	GSH	24,59±5,99	28,39±9,79	25,65±6,64	34,04±9,50 ^a	33,07±7,24 ^a	34,30±13,93
	GST	12,5±1,79	13,78±0,76	13,21±2,58	14,40±1,25 ^a	13,87±1,64	13,23±1,08
	GR	0,98±0,21	0,92±0,12	0,88±0,18	0,73±0,26	0,62±0,24 ^b	0,66±0,21 ^{ab}
	CAT	29,43±1,57	25,84±1,52	35,65±7,15	18,66±1,61 ^a	18,90±1,76 ^a	15,55±1,75 ^a
	GPX	2604,26±75,97	2607,28±38,34	2642,33±46,03	2422,99±56,42 ^{ab}	2632,38±64,85	2428,61±120,07 ^{ab}
	SOD	2175,07±14,92	2196,48±67,47	2166,92±46,73	2136,43±65,42	2121,13±22,78 ^{ab}	1863,84±46,56 ^{ab}
Böbrek (U/g)	MDA	169,21±38,81	231,02±21,54 ^a	212,42±53,09	146,73±27,15 ^b	125,73±23,67 ^b	135,54±14,24 ^{ab}
	GSH	51,74±2,67	45,71±12,33 ^a	43,63±12,48	43,37±10,73	38,24±4,84 ^a	46,08±8,84
	GST	8,23±0,85	8,72±1,07	14,06±8,77	11,81±1,22 ^{ab}	12,12±1,38 ^{ab}	11,65±2,09 ^{ab}
	GR	0,80±0,22	0,47±0,10 ^a	0,62±0,10 ^b	0,59±0,19	0,58±0,08 ^{ab}	0,50±0,04 ^a
	CAT	318,75±22,59	154,59±30,84 ^a	205,80±44,58 ^{ab}	194,31±23,13 ^{ab}	313,96±52,31 ^b	247,91±33,05 ^{ab}
	GPX	1587,17±292,42	1879,62±170,63 ^a	1864,48±240,02	1802,62±244,76	1791,80±125,48	1797,42±148,23
	SOD	2166,04±49,06	2189,9±26,28	2235,34±43,27 ^{ab}	2184,42±52,14	2183,60±27,44	2211,88±50,61
Karaciğer (U/g)	MDA	53,10±9,92	70,12±13,88 ^a	44,13±4,00 ^{ab}	52,18±6,35 ^b	38,21±6,75 ^b	36,54±1,89 ^{ab}
	GSH	50,29±4,43	51,64±5,15	56,34±2,31 ^{ab}	51,63±2,47	54,64±3,06	56,04±1,25 ^a
	GST	61,76±10,52	69,75±7,48	74,03±4,82	78,19±8,61 ^a	79,64±5,77 ^{ab}	75,19±9,49 ^a
	GR	0,47±0,11	0,48±0,09	0,37±0,08	0,16±0,05 ^{ab}	0,20±0,06 ^a	0,26±0,01 ^a
	CAT	446,06±62,27	319,70±62,47 ^a	319,70±58,84 ^a	458,02±21,65 ^b	443,19±60,08 ^b	460,18±47,60 ^b
	GPX	1394,66±238,55	1233,72±204,32	829,23±130,39 ^{ab}	1164,51±263,80	925,70±132,34 ^a	364,16±52,56 ^{ab}
	SOD	2102,89±47,71	1985,05±67,79 ^a	1945,73±67,84 ^a	2146,16±73,77 ^b	1973,47±99,41 ^a	1991,90±69,91 ^a

a: Kontrol grubuna göre fark istatistiksel açıdan anlamlıdır (p<0.05).

b: Diyabet grubuna göre fark istatistiksel açıdan anlamlıdır (p<0.05).



a: Kontrol grubuna göre fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p < 0.05$).

b: Diyabet grubuna göre fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p < 0.05$).

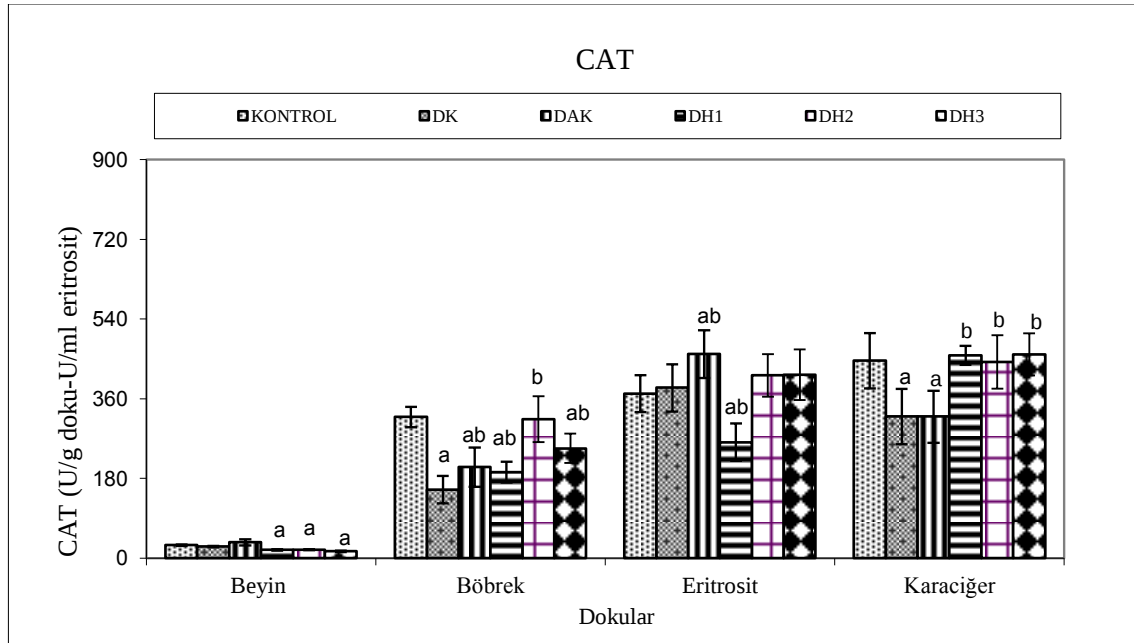
Şekil 4.4.4.1.a. Kontrol grupları ve *Bryonia multiflora* ekstraktı verilen deney gruplarının beyin, böbrek, eritrosit ve karaciğer dokusunda katalaz enzim aktivite düzeyleri.

Çizelge 4.4.4.a. ve Şekil 4.4.4.1.a.'da görüldüğü üzere diyabet kontrol grubunun (DK), diyabet akarboz grubunun (DAK), *Bryonia multiflora* ekstraktının farklı dozlarda verildiği DB1, DB2, DB3 gruplarının beyin dokusundaki katalaz enzim aktivite düzeylerinin kontrol grubu (NK) ile kıyaslanması sonucunda, gruplar arasında anlamlı bir fark görülmedi ($p > 0.05$). Öte yandan diyabet akarboz grubu (DAK), DB1, DB2, DB3 gruplarının beyin dokusundaki katalaz enzim aktivite düzeylerinin diyabet kontrol grubu (DK) ile karşılaştırılması sonucunda, yine gruplar arasında istatistiksel anlamda önemli bir fark görülmedi ($p > 0.05$).

Diyabet kontrol grubu (DK), diyabet akarboz grubu (DAK), *Bryonia multiflora* ekstraktının farklı dozlarda verildiği DB1, DB2, DB3 gruplarının böbrek dokusundaki katalaz enzim aktivite düzeylerinin kontrol grubu (NK) ile kıyaslanması sonucunda, tüm gruplarda anlamlı bir düşüş saptandı ($p < 0.05$). Grupların diyabet kontrol grubu ile kıyaslanması sonucunda ise DB2 de önemsiz bir düşüş görülürken ($p > 0.05$), DAK, DB1 ve DB3 de artış görüldü. DAK grubundaki artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$).

Deney gruplarından diyabet kontrol grubunun (DK), diyabet akarboz grubunun (DAK), *Bryonia multiflora* ekstraktının farklı dozlarda verildiği DB1, DB2, DB3 gruplarının eritrositlerindeki katalaz enzim aktivite düzeylerinin, kontrol grubu (NK) ile kıyaslanması sonucunda sadece DB3 grubunda anlamsız bir düşüş saptanırken ($p > 0.05$), DAK, DB1, DB2’ de artış görüldü. DAK ve DB1 gruplarındaki artış anlamlı bulundu ($p < 0.05$). Ayrıca grupların diyabet kontrol (DK) ile karşılaştırılması sonucunda DB3 grubunda önemsiz bir azalma saptanırken ($p > 0.05$), DAK, DB1 ve DB2 de artış görüldü ve bu artış DAK ve DB1 gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$).

Diyabet kontrol grubu (DK), diyabet akarboz grubu (DAK), *Bryonia multiflora* ekstraktının farklı dozlarda verildiği DB1, DB2, DB3 gruplarının karaciğer dokusundaki katalaz enzim aktivite düzeylerinin kontrol grubu (NK) ile kıyaslanması sonucunda, tüm gruplarda düşüş saptanırken, bu düşüş sadece DB2 grubunda anlamlı bulundu ($p < 0.05$). Grupların diyabet kontrol grubu ile kıyaslanması sonucunda ise DB1 ve DB2 gruplarında artış gözlenirken, DB2 grubunda saptanan artış oranı önemli bulundu ($p < 0.05$). Ayrıca DB3 grubunda azalma saptanırken, DAK grubundaki aktivite düzeyi ise diyabet kontrol grubu ile aynı aralıklarda bulundu.



a: Kontrol grubuna göre fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p < 0.05$).

b: Diyabet grubuna göre fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p < 0.05$).

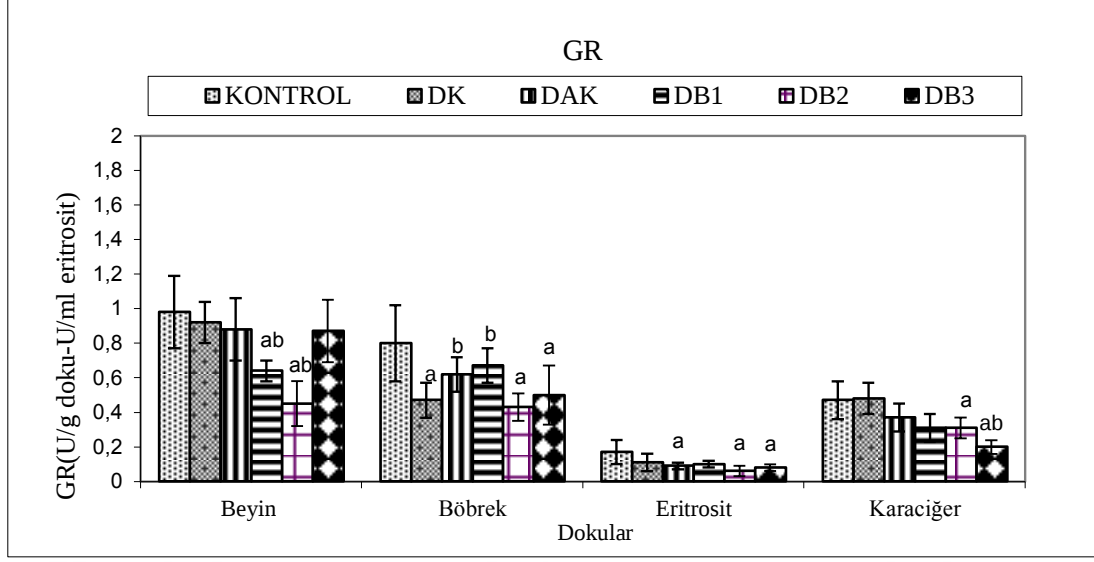
Şekil 4.4.4.1.b. Kontrol grupları ve *Heracleum persicum* ekstraktı verilen deney gruplarının beyin, böbrek, eritrosit ve karaciğer dokusunda katalaz enzim aktivite düzeyleri.

Çizelge 4.4.4.b. ve Şekil 4.4.4.1.b.'de görüldüğü üzere *Heracleum persicum* ekstraktının farklı dozlarda verildiği DH1, DH2, DH3 gruplarının beyin dokusundaki katalaz enzim aktivite düzeylerinin kontrol grubu (NK) ile kıyaslanması sonucunda, tüm gruplarda anlamlı bir azalma tespit edildi ($p < 0.05$). Yine aynı grupların diyabet kontrol (DK) grubu ile karşılaştırılması sonucunda ise tüm gruplarda anlamsız bir düşüş izlendi ($p > 0.05$).

Heracleum persicum ekstraktının farklı dozlarda verildiği DH1, DH2, DH3 gruplarının böbrek dokusundaki katalaz enzim aktivite düzeylerinin kontrol grubu (NK) ile kıyaslanması sonucunda tüm gruplarda düşüş saptanırken, DH2 grubu kontrol grubuna yakın bir değer bulunarak, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$). Aynı grupların diyabet kontrol (DK) ile kıyaslanması sonucunda ise ekstrakt verilen tüm gruplarda anlamlı bir artış görüldü ($p < 0.05$).

DH1, DH2, DH3 gruplarının eritrositlerindeki katalaz enzim aktivite düzeylerinin kontrol grubu (NK) ile kıyaslanması sonucunda DH1 grubunda önemli oranda bir düşüş saptanırken ($p < 0.05$), DH2 ve DH3 grubunda anlamsız bir artış görüldü ($p > 0.05$). *Heracleum persicum* ekstraktının farklı dozlarda verildiği DH1, DH2, DH3 gruplarının diyabet kontrol (DK) grubu ile kıyaslanması sonucunda ise yine DH1 grubunda anlamlı bir düşüş görülürken ($p < 0.05$), DH2 ve DH3 grubunda anlamsız bir artış görüldü ($p > 0.05$).

Heracleum persicum ekstraktının farklı dozlarda verildiği DH1, DH2, DH3 gruplarının karaciğer dokusundaki katalaz enzim aktivite düzeylerinin kontrol grubu (NK) ile kıyaslanması sonucunda, DH2 de anlamsız bir düşüş ($p > 0.05$), DH1 ve DH3 grubunda ise istatistiksel olarak önemsiz bir artış görüldü ($p > 0.05$). Ayrıca grupların diyabet kontrol (DK) grubu ile kıyaslanması sonucunda DH1, DH2, DH3 gruplarında istatistiksel olarak anlamlı artış görüldü ($p < 0.05$).



a: Kontrol grubuna göre fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p < 0.05$).

b: Diyabet grubuna göre fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p < 0.05$).

Şekil 4.4.4.2.a. Kontrol grupları ve *Bryonia multiflora* ekstraktı verilen deney gruplarının beyin, böbrek, eritrosit ve karaciğer dokusunda Glutasyon Redüktaz (GR) enzim aktivite düzeyleri.

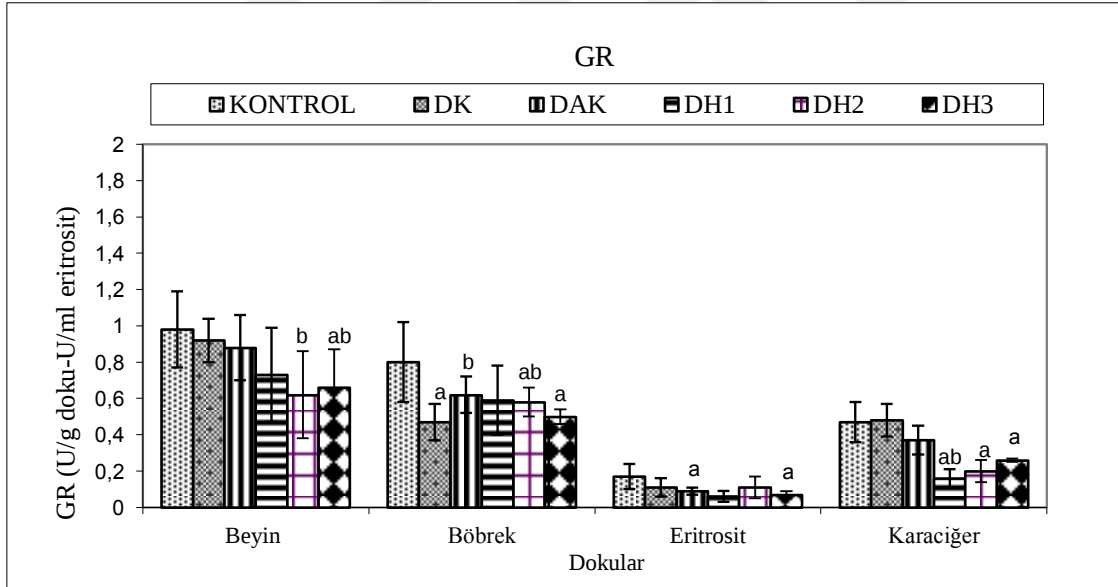
Çizelge 4.4.4.a. ve Şekil 4.4.4.2.a.'da görüldüğü üzere diyabet kontrol grubunun (DK), diyabet akarboz grubunun (DAK), *Bryonia multiflora* ekstraktının farklı dozlarda verildiği DB1, DB2, DB3 gruplarının, beyin GR düzeylerinin kontrol grubu (NK) ile kıyaslanması sonucunda tüm gruplarda düşüş saptanırken bu düşüş DB1 ve DB2 gruplarında anlamlı bulundu ($p < 0.05$). Ayrıca grupların diyabet kontrol (DK) grubu ile karşılaştırılması sonucunda tüm gruplarda azalma görüldü. DB1 ve DB2 gruplarındaki düşüş oranı istatistiksel açıdan önemli bulundu ($p < 0.05$).

Böbrek dokusundaki GR aktivite düzeylerinde, diyabet kontrol grubunda (DK), akarboz grubunda (DAK), ve *Bryonia multiflora* ekstraktının farklı dozlarda verildiği DB1, DB2, DB3 gruplarında kontrol grubuna (NK) kıyasla azalma görülürken, DK, DB2 ve DB3 gruplarında bu düşüş oranı istatistiksel açıdan önemli bulundu ($p < 0.05$). Grupların diyabet kontrol (DK) ile kıyaslanması sonucunda ise sadece DB2 grubunda anlamsız bir düşüş tespit edilirken ($p > 0.05$), diğer gruplarda ise DK grubuna göre artış saptandı. DAK ve DB1 gruplarındaki artış oranı anlamlı bulunurken ($p < 0.05$), DB3 grubundaki artış önemsiz bulundu ($p > 0.05$).

Eritrosit GR aktivite düzeylerinde diyabet kontrol grubunda (DK), akarboz grubunda (DAK), ve *Bryonia multiflora* ekstraktının farklı dozlarda verildiği DB1,

DB2, DB3 gruplarında kontrol grubuna (NK) kıyasla azalma görülürken, bu azalma miktarı DK ve DB1 grubunda önemsiz ($p > 0.05$), DAK, DB2, DB3 gruplarında ise istatistiksel olarak önemli bulundu ($p < 0.05$). Grupların diyabet kontrol (DK) ile kıyaslanması sonucunda ise, tüm grupların GR aktivite düzeylerinde anlamsız bir düşüş saptandı ($p > 0.05$).

Diyabet kontrol grubu (DK), diyabet akarboz grubu (DAK), *Bryonia multiflora* ekstraktının farklı dozlarda verildiği DB1, DB2, DB3 gruplarının karaciğer dokusundaki GR enzim aktivite düzeylerinin kontrol grubu (NK) grubu ile kıyaslanması sonucunda, DK grubunda önemsiz bir artış görülürken ($p > 0.05$), diğer tüm gruplarda düşüş saptandı. DAK ve DB1 gruplarında izlenen azalma miktarı istatistiksel anlam taşımazken ($p > 0.05$), DB2 ve DB3 gruplarındaki düşüş oranı önemli bulundu ($p < 0.05$). Öte yandan söz konusu grupların diyabet kontrol grubu (DK) ile kıyaslanması sonucunda, tüm grupların karaciğer GR enzim aktivite düzeylerinde azalma saptanırken, istatistik olarak sadece DB3 grubundaki düşüş miktarı önemli bulundu ($p < 0.05$).



a: Kontrol grubuna göre fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p < 0.05$).

b: Diyabet grubuna göre fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p < 0.05$).

Şekil 4.4.4.2.b. Kontrol grupları ve *Heracleum persicum* ekstraktı verilen deney gruplarının beyin, böbrek, eritrosit ve karaciğer dokusunda Glutasyon Redüktaz (GR) enzim aktivite düzeyleri.

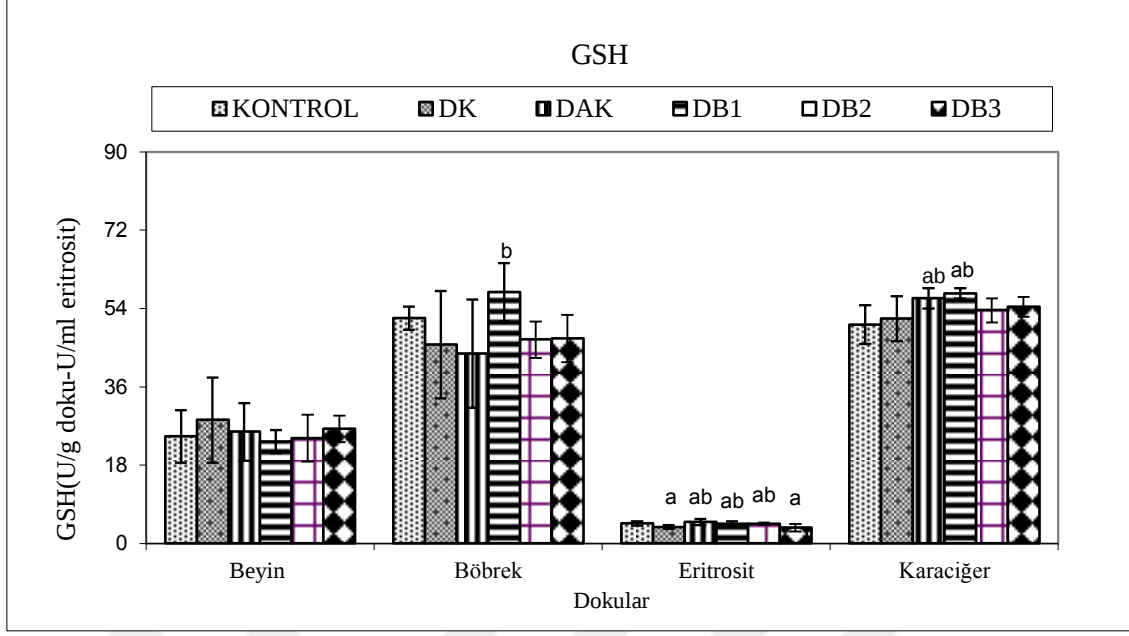
Çizelge 4.4.4.b. ve Şekil 4.4.4.2.b.' de görüldüğü üzere *Heracleum persicum* ekstraktının farklı dozlarda verildiği DH1, DH2, DH3 gruplarının beyin dokusundaki

GR enzim aktivite düzeylerinin kontrol grubu (NK) ile kıyaslanması sonucunda tüm gruplarda azalma görülürken, bu düşüş miktarı sadece DH3 grubunda istatistiksel olarak önemli bulundu ($p<0.05$). DH1, DH2 ve DH3 gruplarının beyin GR değerleri diyabet kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise tüm gruplarda bir düşüş saptanırken, DH2 ve DH3 gruplarında görülen düşüş miktarı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$).

Heracleum persicum ekstraktının farklı dozlarda verildiği DH1, DH2, DH3 gruplarının böbrek dokusundaki GR enzim aktivite düzeylerinin kontrol grubu (NK) ile kıyaslanması sonucunda tüm gruplarda azalma görülürken, DH1 grubundaki azalma oranı anlamsız ($p> 0.05$), DH2 ve DH3 gruplarında saptanan düşüş oranı ise istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Bahsi geçen grupların diyabet kontrol grubu (DK) ile karşılaştırılması sonucunda ise DH1, DH2 ve DH3 gruplarının tümünde artış görülürken, sadece DB2 grubundaki artış oranı istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p<0.05$).

Heracleum persicum ekstraktının farklı dozlarda verildiği DH1, DH2, DH3 gruplarının eritrosit GR aktivite düzeylerinde kontrol grubuna (NK) kıyasla azalma görülürken, bu azalma miktarı sadece DH3 grubunda önemli bulundu ($p<0.05$). Söz konusu grupların DK ile karşılaştırılması sonucunda ise DH2 grubunda artış, DH1 ve DH3 gruplarında azalma saptandı. DH3 grubundaki düşüş oranı önemli bulundu ($p<0.05$).

Heracleum persicum ekstraktının farklı dozlarda verildiği DH1, DH2, DH3 gruplarının karaciğer GR aktivite düzeyleri kontrol grubu (NK) ile kıyaslandığında tüm gruplarda anlamlı düşüş görüldü. Söz konusu grupların diyabet kontrol (DK) ile karşılaştırılması sonucunda ise yine tüm gruplarda düşüş saptanırken, bu fark DH1 grubunda önemsiz ($p> 0.05$), DH2 ve DH3 gruplarında önemli bulundu ($p<0.05$).



a: Kontrol grubuna göre fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p < 0.05$).

b: Diyabet grubuna göre fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p < 0.05$).

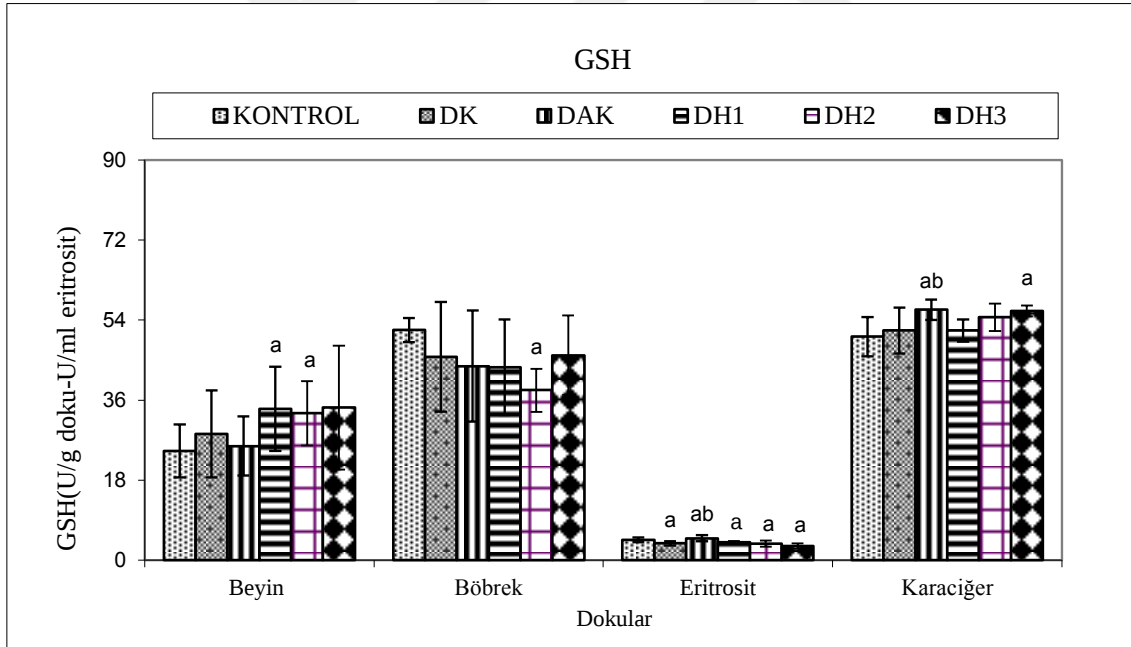
Şekil 4.4.4.3.a. Kontrol grupları ve *Bryonia multiflora* ekstraktı verilen deney gruplarının beyin, böbrek, eritrosit ve karaciğer dokusunda Glutasyon (GSH) enzim aktivite düzeyleri.

Çizelge 4.4.4.a. ve Şekil 4.4.4.3.a' da görüldüğü üzere, diyabet kontrol grubunun (DK), diyabet akarboz grubunun (DAK), *Bryonia multiflora* ekstraktının farklı dozlarda verildiği DB1, DB2, DB3 gruplarının beyin dokusundaki GSH düzeylerinin kontrol grubu (NK) ile kıyaslanması sonucunda, DB1 grubunda düşüş, diyabet kontrol grubu (DK), diyabet akarboz grubunda (DAK) ve DB3 grubunda artış kaydedildi. Karşılaştırma sonucunda görülen farklar anlamsız bulundu ($p > 0.05$). DB2 grubu ise normal kontrol grubu (NK) ile aynı aralıklarda bulundu. DK, DAK, DB1, DB2, DB3 grupları diyabet grubu (DK) ile kıyaslandığında tüm gruplarda düşüş kaydedilirken, saptanan düşüş miktarları istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p > 0.05$).

Diyabet kontrol grubu (DK), akarboz grubu (DAK), ve *Bryonia multiflora* ekstraktının farklı dozlarda verildiği DB1, DB2, DB3 gruplarının böbrek GSH aktivite düzeyleri kontrol grubuna (NK) kıyaslandığında, DB1 grubunda önemsiz bir yükselme ($p > 0.05$) görülürken, diğer gruplarda anlamsız bir düşüş görüldü ($p > 0.05$). Söz konusu gruplar diyabet kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, DAK grubunda istatistiksel olarak önemsiz oranda azalma saptanırken ($p > 0.05$), DB1, DB2 ve DB3 gruplarında artış görüldü ve sadece DB1 grubunda saptanan artış anlamlı bulundu ($p < 0.05$).

Eritrosit GSH aktivite düzeylerinde diyabet kontrol grubunda (DK), akarboz grubunda (DAK), ve *Bryonia multiflora* ekstraktının farklı dozlarda verildiği DB1, DB2, DB3 gruplarında kontrol grubuna (NK) kıyasla DAK grubunda anlamlı bir artış görülürken ($p<0.05$), diğer tüm gruplarda anlamlı bir düşüş görüldü ($p<0.05$). Gruplar diyabet kontrol (DK) ile karşılaştırıldığında ise DAK, DB1 ve DB2 gruplarında anlamlı bir artış kaydedilirken ($p<0.05$), DB3 grubunda önemsiz bir düşüş tespit edildi ($p>0.05$).

Diyabet kontrol grubu (DK), diyabet akarboz grubu (DAK), *Bryonia multiflora* ekstraktının farklı dozlarda verildiği DB1, DB2, DB3 gruplarının karaciğer dokusundaki GSH enzim aktivite düzeylerinin kontrol grubu (NK) grubu ile kıyaslanması sonucunda, tüm gruplarda artış saptanırken, DAK ve DB1 grubunda kaydedilen artış miktarı önemli bulundu ($p<0.05$). Gruplar diyabet kontrol (DK) ile karşılaştırıldığında ise tüm gruplarda artış saptandı. DAK ve DB1 grubunda kaydedilen artış miktarı önemli bulundu ($p<0.05$).



a: Kontrol grubuna göre fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p<0.05$).

b: Diyabet grubuna göre fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p<0.05$).

Şekil 4.4.4.3.b. Kontrol grupları ve *Heracleum persicum* ekstraktı verilen deney gruplarının beyin, böbrek, eritrosit ve karaciğer dokusunda Glutatyon (GSH) enzim aktivite düzeyleri.

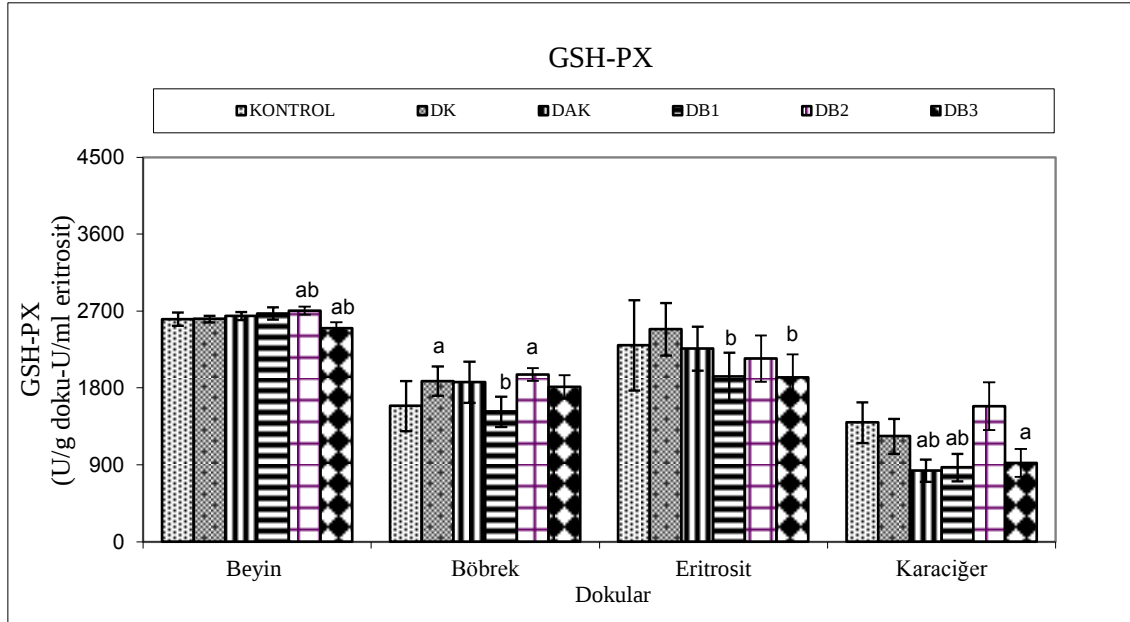
Çizelge 4.4.4.b. ve Şekil 4.4.4.3.b.'de görüldüğü üzere *Heracleum persicum* ekstraktının farklı dozlarda verildiği DH1, DH2, DH3 gruplarının beyin dokusundaki

GSH enzim aktivite düzeylerinin kontrol grubu (NK) ile kıyaslanması sonucunda tüm gruplarda artış görülürken DB1 ve DB2 grubundaki artış oranı anlamlı bulunurken ($p < 0.05$), DB3 grubundaki artış ise önemsiz bulundu ($p > 0.05$). Grupların diyabet kontrol (DK) grubu ile karşılaştırılması sonucunda ise tüm gruplarda istatistiksel olarak önemsiz bir artış görüldü ($p > 0.05$).

Heracleum persicum ekstraktının farklı dozlarda verildiği DH1, DH2, DH3 gruplarının böbrek dokusundaki GSH enzim aktivite düzeylerinin kontrol grubu (NK) ile kıyaslanması sonucunda tüm gruplarda azalma tespit edilirken, DB2 grubundaki düşüş önemli bulundu. ($p > 0.05$) Söz konusu gruplar diyabet kontrol grubu (DK) ile kıyaslandığında DH1 ve DH2 grubunda önemsiz oranda azalma ($p > 0.05$), DH3 grubunda ise anlamsız bir artış görüldü ($p > 0.05$).

DH1, DH2, DH3 gruplarının eritrosit dokusundaki GSH enzim aktivite düzeyleri, kontrol grubu (NK) ile kıyaslandığında tüm gruplarda anlamlı bir düşüş saptandı ($p < 0.05$). Söz konusu gruplar diyabet kontrol grubu (DK) ile kıyaslandığında ise DH3 grubunda artış diğer gruplarda ise önemsiz oranda azalma saptandı ($p > 0.05$).

Heracleum persicum ekstraktının farklı dozlarda verildiği DH1, DH2, DH3 gruplarının karaciğer dokusundaki GSH enzim aktivite düzeylerinin kontrol grubu (NK) ile kıyaslanması sonucunda tüm gruplarda artış izlenirken, DH1 ve DH2 grubundaki artış oranı önemsiz ($p > 0.05$), DH3 grubundaki artış ise istatistiksel açıdan önemli bulundu ($p < 0.05$). Söz konusu grupların diyabet kontrol grubu (DK) ile kıyaslanması sonucunda DH1 grubu GSH düzeyi DK ile aynı aralıklarda bulunurken, DH2 ve DH3 grubunda ise önemsiz bir artış görüldü ($p > 0.05$).



a: Kontrol grubuna göre fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p < 0.05$).

b: Diyabet grubuna göre fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p < 0.05$).

Şekil 4.4.4.4.a. Kontrol grupları ve *Bryonia multiflora* ekstraktı verilen deney gruplarının beyin, böbrek, eritrosit ve karaciğer dokusunda Glutasyon peroksidaz (GSH-Px) enzim aktivite düzeyleri.

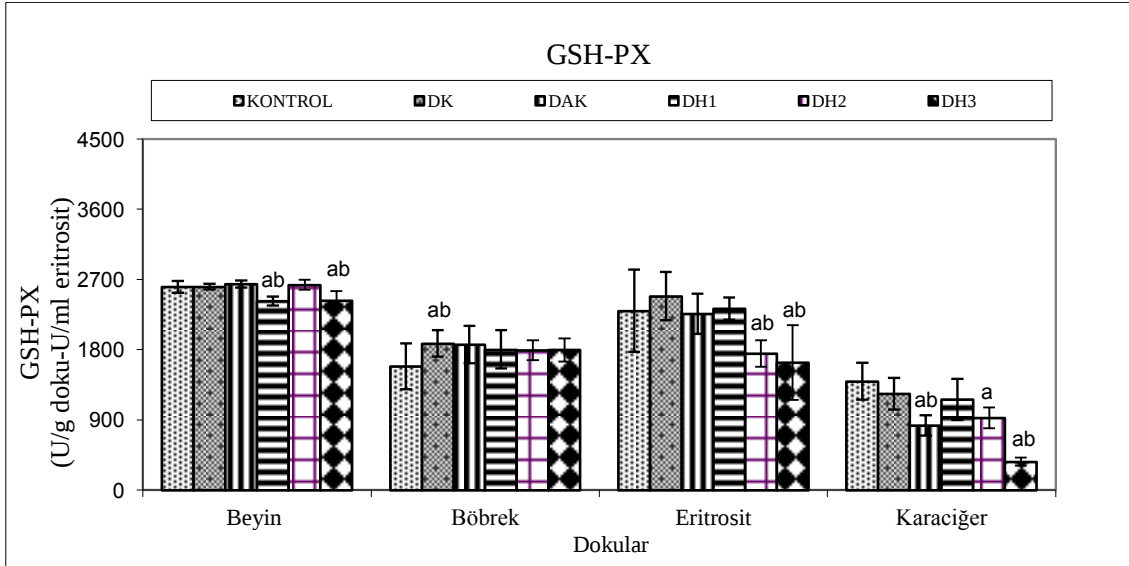
Çizelge 4.4.4.a. ve Şekil 4.4.4.4.a'da görüldüğü üzere diyabet kontrol grubunun (DK), diyabet akarboz grubunun (DAK), *Bryonia multiflora* ekstraktının farklı dozlarda verildiği DB1, DB2, DB3 gruplarının beyin dokusundaki GSH-Px düzeylerinin kontrol grubu (NK) ile kıyaslanması sonucunda, DK, DAK, DB1 ve DB2 gruplarında artış görülürken, DB3 grubunda düşüş saptandı. DB2 grubundaki artış oranı ve DB3 grubundaki düşüş oranı istatistiksel olarak önemli bulundu ($p < 0.05$). Grupların GSH-Px düzeyleri diyabet kontrol grubu ile kıyaslandığında ise DB3 grubu daha düşük değerde saptanırken, diğer gruplar yüksek bulundu. DB2 grubundaki artış oranı ve DB3 grubundaki düşüş oranı istatistiksel olarak önemli bulundu ($p < 0.05$).

Böbrek GSH-Px aktivite düzeylerinde, diyabet kontrol grubunda (DK), akarboz grubunda (DAK), ve *Bryonia multiflora* ekstraktının farklı dozlarda verildiği DB1, DB2, DB3 gruplarında kontrol grubuna (NK) kıyasla DB1 grubunda istatistiksel açıdan önemsiz bir azalma ($p > 0.05$), diğer gruplarda ise artış görüldü. DK ve DB2 gruplarındaki artış oranı anlamlı bulundu ($p < 0.05$). Söz konusu gruplar diyabet kontrol grubu (DK) ile karşılaştırıldığında DB2 grubunun GSH-Px değeri daha yüksek

bulunurken, diğer gruplarda ise daha düşük değerler saptandı. DB1 grubundaki düşüş oranı anlamlı bulundu ($p<0.05$).

Diyabet kontrol grubu (DK), diyabet akarboz grubu (DAK), *Bryonia multiflora* ekstraktının farklı dozlarda verildiği DB1, DB2, DB3 gruplarının eritrositlerindeki GSH-Px enzim aktivite düzeylerinin kontrol grubu (NK) grubu ile kıyaslanması sonucunda diyabet kontrol (DK) grubu GSH-Px değerleri daha düşük bulunurken, diğer gruplarda GSH-Px enzim aktivite düzeyleri daha yüksek saptandı. Kıyaslanma sonucunda bulunan farklar istatistiksel olarak önemli bulunmadı ($p>0.05$). Grupların diyabet kontrol (DK) ile kıyaslanması sonucunda ise tüm gruplarda azalma saptanırken, DB1 ve DB3 grubundaki düşüş miktarı istatistiksel açıdan önemli bulundu ($p<0.05$).

Karaciğer GSH-Px aktivite düzeylerinde, diyabet kontrol grubunda (DK), akarboz grubunda (DAK), ve *Bryonia multiflora* ekstraktının farklı dozlarda verildiği DB1, DB2, DB3 gruplarında kontrol grubuna (NK) kıyasla DB2 grubunda GSH-Px düzeyinde önemsiz bir artış oranı görülürken ($p>0.05$), diğer gruplarda azalma kaydedildi. DAK, DB1 ve DB3 grubunda görülen azalma oranı anlamlı bulundu ($p<0.05$). Söz konusu gruplar diyabet kontrol grubu (DK) ile kıyaslandığında, DB2 grubunda artış saptanırken, diğer gruplarda azalma görüldü. DAK ve DB1 grubundaki azalma oranı istatistiksel olarak önemli bulundu ($p<0.05$).



a: Kontrol grubuna göre fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p<0.05$).

b: Diyabet grubuna göre fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p<0.05$).

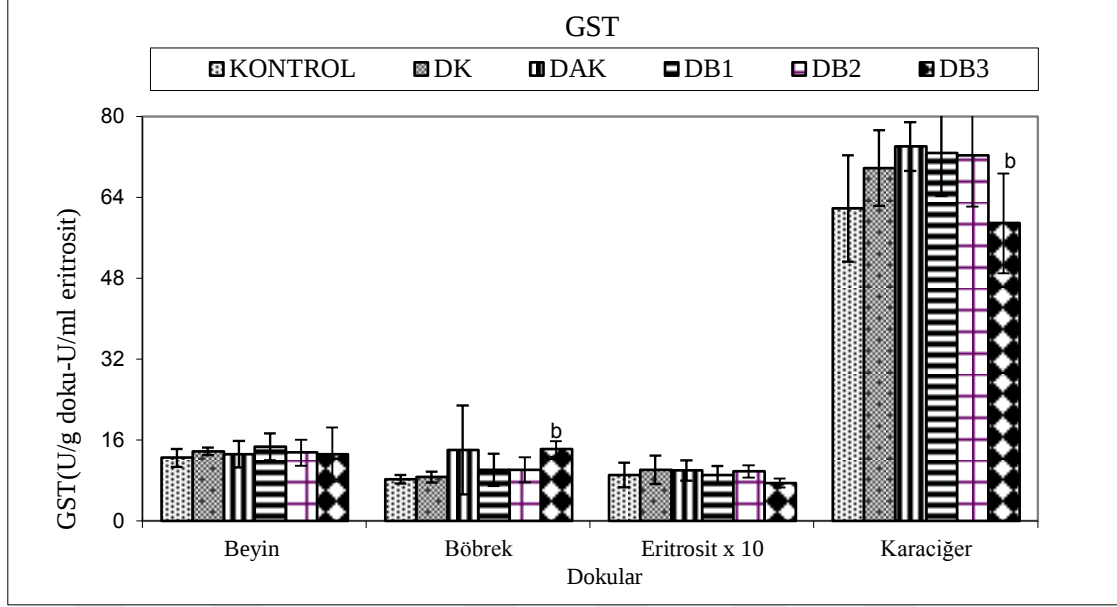
Şekil 4.4.4.4.b. Kontrol grupları ve *Heracleum persicum* ekstraktı verilen deney gruplarının beyin, böbrek, eritrosit ve karaciğer dokusunda Glutasyon peroksidaz (GSH-Px) enzim aktivite düzeyleri.

Çizelge 4.4.4.b. ve Şekil 4.4.4.b.'de görüldüğü üzere, *Heracleum persicum* ekstraktının farklı dozlarda verildiği DH1, DH2, DH3 gruplarının beyin dokusundaki GSH-Px enzim aktivite düzeylerinin kontrol grubu (NK) ile kıyaslanması sonucunda, DH2 grubunda önemsiz bir artış ($p > 0.05$), DH1 ve DH3 gruplarında ise anlamlı bir artış görüldü ($p < 0.05$). Grupların diyabet kontrol (DK) grubu ile karşılaştırılması sonucunda ise yine DH2 grubunda önemsiz bir artış ($p > 0.05$), DH1 ve DH3 gruplarında ise anlamlı bir artış görüldü ($p < 0.05$).

Heracleum persicum ekstraktının farklı dozlarda verildiği DH1, DH2, DH3 gruplarının böbrek dokusundaki GSH-Px enzim aktivite düzeyleri kontrol grubu (NK) ile kıyaslandığında, tüm gruplarda istatistiksel önem taşımayacak oranda bir artış tespit edildi ($p > 0.05$). Grupların diyabet kontrol (DK) grubu ile karşılaştırılması sonucunda ise tüm gruplarda anlamsız bir düşüş saptandı ($p > 0.05$).

DH1, DH2, DH3 gruplarının eritrositlerinde GSH-Px enzim aktivite düzeyleri kontrol grubu (NK) ile kıyaslandığında DH1 grubunda önemsiz oranda artış ($p > 0.05$), DH2 ve DH3 gruplarında anlamlı bir düşüş tespit edildi ($p < 0.05$). Söz konusu gruplar diyabet kontrol grubu (DK) ile kıyaslandığında *Heracleum persicum* ekstraktının verildiği DH1, DH2, DH3 gruplarının GSH-Px değerlerinde düşüş saptanırken, DH2 ve DH3 gruplarında görülen azalma oranı istatistiksel olarak önemli bulundu ($p < 0.05$).

Heracleum persicum ekstraktının farklı dozlarda verildiği DH1, DH2, DH3 gruplarının karaciğer dokusundaki GSH-Px enzim aktivite düzeyleri kontrol grubu (NK) ile kıyaslandığında, tüm gruplarda düşüş saptanırken, DH1 grubundaki azalma oranı önemsiz ($p > 0.05$), DH2 ve DH3 gruplarında kaydedilen düşüş oranı ise istatistiksel olarak önemli bulundu ($p < 0.05$). Söz konusu gruplar diyabet kontrol grubu (DK) ile kıyaslandığında *Heracleum persicum* ekstraktının verildiği DH1, DH2, DH3 gruplarının karaciğer GSH-Px değerlerinde düşüş saptanırken, DH3 grubunda görülen azalma oranı istatistiksel olarak önemli bulundu ($p < 0.05$).



a: Kontrol grubuna göre fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p < 0.05$).

b: Diyabet grubuna göre fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p < 0.05$).

Şekil 4.4.4.5.a. Kontrol grupları ve *Bryonia multiflora* ekstraktı verilen deney gruplarının beyin, böbrek, eritrosit ve karaciğer dokusunda Glutatyon S-Transferaz (GST) enzim aktivite düzeyleri.

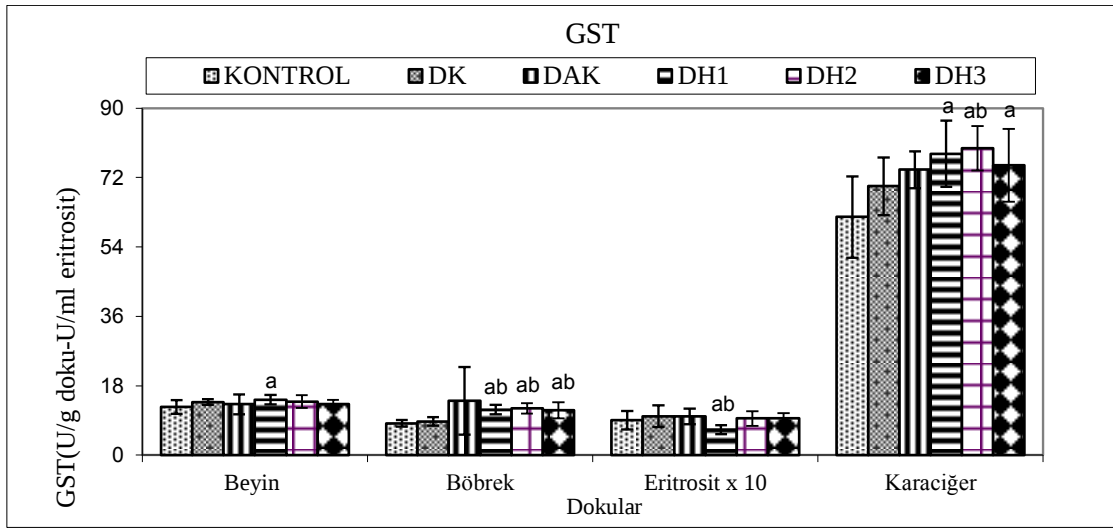
Çizelge 4.4.4.a. ve Şekil 4.4.4.5.a.' da görüldüğü üzere diyabet kontrol grubunun (DK), diyabet akarboz grubunun (DAK), *Bryonia multiflora* ekstraktının farklı dozlarda verildiği DB1, DB2, DB3 gruplarının beyin dokusundaki GST düzeylerinin kontrol grubu (NK) ile kıyaslanması sonucunda, tüm gruplarda istatistiksel açıdan önemsiz bir artış tespit edildi ($p > 0.05$). Gruplar diyabet kontrol grubu (DK) ile kıyaslandığında DB1 grubunda artış, diğer gruplarda ise düşüş saptandı. Kıyaslanma sonucunda kaydedilen farklar anlamsız bulundu ($p > 0.05$).

Diyabet kontrol grubunun (DK), diyabet akarboz grubunun (DAK), *Bryonia multiflora* ekstraktının farklı dozlarda verildiği DB1, DB2, DB3 gruplarının böbrek dokusundaki GST düzeylerinin kontrol grubu (NK) ile kıyaslanması sonucunda, tüm gruplarda önemsiz oranda artış görüldü ($p > 0.05$). Gruplar diyabet kontrol grubu (DK) ile kıyaslandığında ise tüm gruplarda artış saptanırken, DB3 grubundaki artış oranı istatistiksel olarak önemli bulundu ($p < 0.05$).

Diyabet kontrol grubunun (DK), akarboz grubunun (DAK), ve DB1, DB2, DB3 gruplarının eritrosit Glutatyon S-Transferaz (GST) aktivite düzeyleri, kontrol grubuna (NK) kıyaslandığında, DB2 grubunda artış, DB3 grubunda azalma kaydedildi. Bulunan farklar önemsiz bulundu ($p > 0.05$). DB1 grubu GST düzeyi ise kontrol grubu ile

ortalama aynı değerde bulundu. Gruplar diyabet kontrol grubu (DK) ile kıyaslandığında tüm gruplarda anlamsız bir düşüş görüldü ($p > 0.05$).

Diyabet kontrol grubunun (DK), diyabet akarboz grubunun (DAK), *Bryonia multiflora* ekstraktının farklı dozlarda verildiği DB1, DB2, DB3 gruplarının karaciğer dokusundaki GST düzeylerinin kontrol grubu (NK) ile kıyaslanması sonucunda DB3 grubunda düşüş, diğer gruplarda ise istatistiksel açıdan önemsiz bir artış tespit edildi ($p > 0.05$). Gruplar diyabet kontrol grubu (DK) ile kıyaslandığında, DB3 grubunda anlamlı bir düşüş ($p < 0.05$), DAK, DB1 ve DB2’ de ise önemsiz bir artış tespit edildi ($p > 0.05$).



a: Kontrol grubuna göre fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p < 0.05$).

b: Diyabet grubuna göre fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p < 0.05$).

Şekil 4.4.4.5.b. Kontrol grupları ve *Heracleum persicum* ekstraktı verilen deney gruplarının beyin, böbrek, eritrosit ve karaciğer dokusunda Glutasyon S-Transferaz (GST) enzim aktivite düzeyleri.

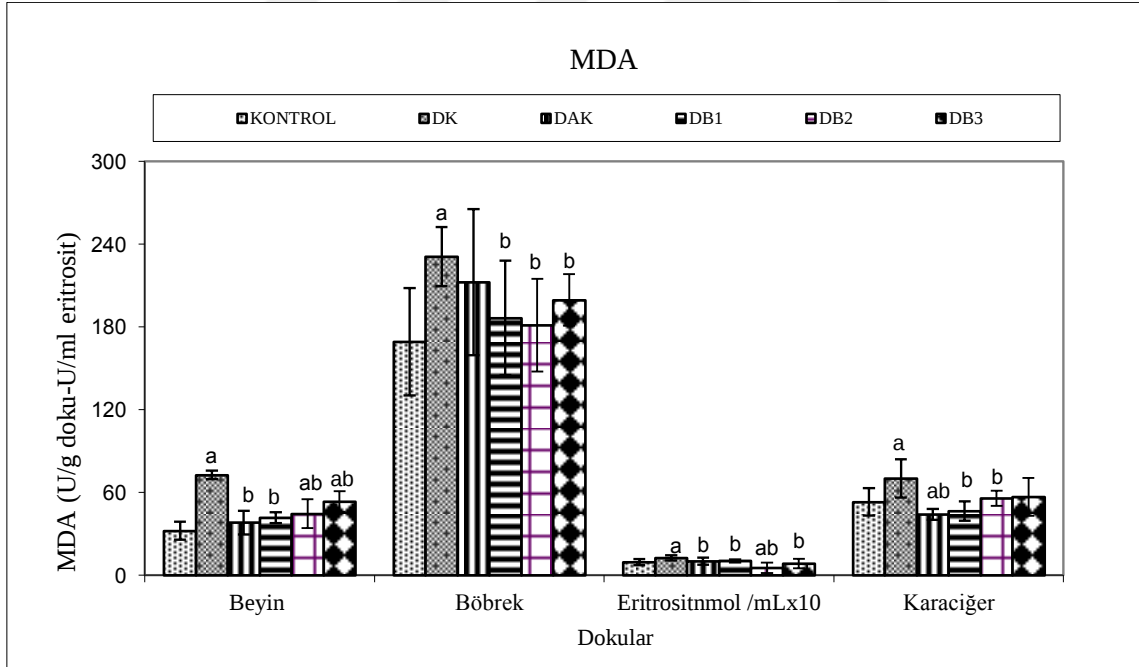
Çizelge 4.4.4.b ve Şekil 4.4.4.5.b de görüldüğü üzere, *Heracleum persicum* ekstraktının farklı dozlarda verildiği DH1, DH2, DH3 gruplarının beyin dokusundaki Glutasyon S-Transferaz (GST) enzim aktivite düzeylerinin kontrol grubu (NK) ile kıyaslanması sonucunda, tüm gruplarda artış görülürken, DH1 grubunda görülen artış oranı istatistiksel olarak önemli bulundu ($p < 0.05$). Söz konusu gruplar diyabet kontrol grubu (DK) ile kıyaslandığında, DH1 ve DH2 gruplarında önemsiz artış ($p > 0.05$), DH3 grubunda ise istatistiksel açıdan önemsiz oranda azalma ($p > 0.05$) tespit edildi.

DH1, DH2, DH3 gruplarının böbrek dokusundaki Glutasyon S-Transferaz (GST) enzim aktivite düzeyleri, kontrol grubuna (NK) kıyasla istatistiksel olarak anlamlı

derecede yüksek bulundu ($p<0.05$). Aynı gruplar diyabet kontrol grubu (DK) ile karşılaştırıldığında *Heracleum persicum* ekstraktının verildiği DH1, DH2, DH3 gruplarının tümünde önemli derecede artış bulundu ($p<0.05$).

Heracleum persicum ekstraktının farklı dozlarda verildiği DH1, DH2, DH3 gruplarının eritrositlerindeki Glutasyon S-Transferaz (GST) enzim aktivite düzeylerinin kontrol grubu (NK) ile kıyaslanması sonucunda, DH1 grubunda anlamlı bir düşüş ($p<0.05$), DH2 ve DH3 gruplarında ise istatistiksel açıdan önemsiz bir artış görüldü ($p>0.05$).

DH1, DH2, DH3 gruplarının karaciğer dokusundaki Glutasyon S-Transferaz (GST) enzim aktivite düzeyleri, kontrol grubuna (NK) kıyasla anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.05$). Aynı gruplar diyabet kontrol grubu (DK) ile karşılaştırıldığında *Heracleum persicum* ekstraktının verildiği DH1, DH2, DH3 gruplarının tümünde artış görülürken, DH2 grubunda kaydedilen artış miktarı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$).



a: Kontrol grubuna göre fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p<0.05$).

b: Diyabet grubuna göre fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p<0.05$).

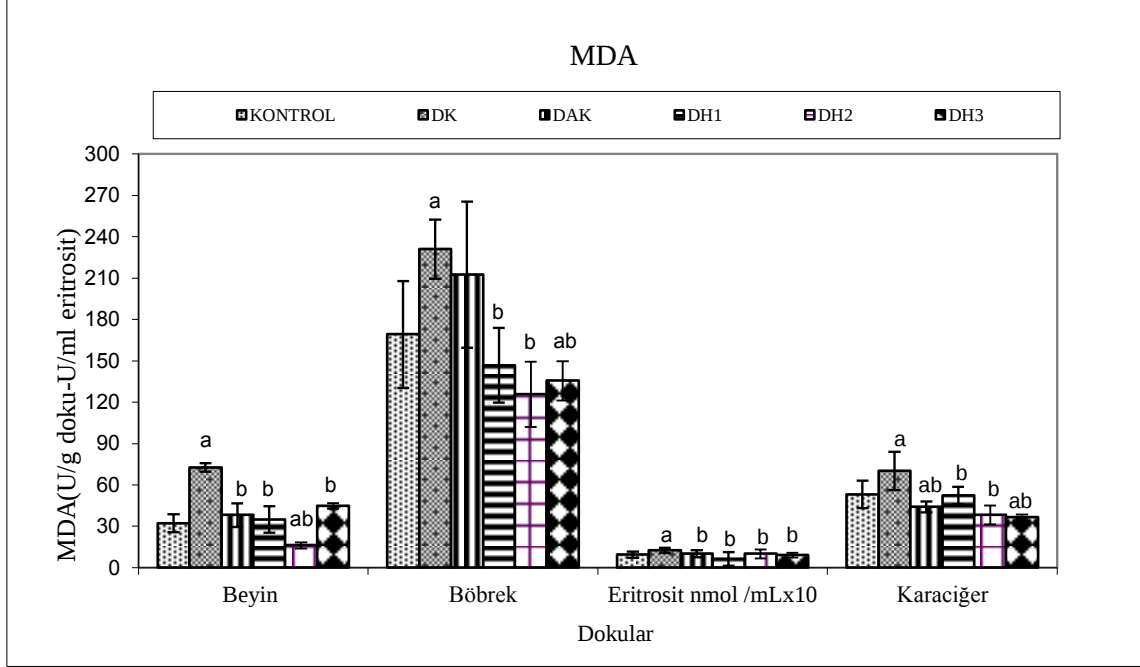
Şekil 4.4.4.6.a. Kontrol grupları ve *Bryonia multiflora* ekstraktı verilen deney gruplarının beyin, böbrek, eritrosit ve karaciğer dokusunda Malondialdehit (MDA) enzim aktivite düzeyleri.

Çizelge 4.4.4.a. ve Şekil 4.4.4.6.a.'da görüldüğü üzere diyabet kontrol grubunun (DK), diyabet akarboz grubunun (DAK), *Bryonia multiflora* ekstraktının farklı dozlarda verildiği DB1, DB2, DB3 gruplarının beyin dokusundaki Malondialdehit (MDA) düzeylerinin kontrol grubu (NK) ile kıyaslanması sonucunda, tüm gruplarda artış saptanırken, artış oranı DAK, DB2 ve DB3 gruplarında önemli bulundu ($p<0.05$). DAK ve DB1 grubundaki artış oranı ise anlamsız bulundu ($p>0.05$). Gruplar diyabet kontrol grubu (DK) ile kıyaslandığında, tüm gruplarda önemli oranda düşüş kaydedildi ($p<0.05$).

Diyabet kontrol grubunun (DK), diyabet akarboz grubunun (DAK), *Bryonia multiflora* ekstraktının farklı dozlarda verildiği DB1, DB2, DB3 gruplarının böbrek dokusundaki MDA düzeylerinin, kontrol grubu (NK) ile kıyaslanması sonucunda, tüm gruplarda artış saptanırken, sadece diyabet grubunda (DK) görülen artış oranı anlamlı bulundu ($p<0.05$). Aynı gruplar diyabet kontrol grubu (DK) ile kıyaslandığında tüm gruplarda düşüş saptanırken, DAK grubundaki düşüş miktarı önemsiz ($p>0.05$), *Bryonia multiflora* ekstraktının verildiği DB1, DB2, DB3 gruplarında görülen düşüş oranı ise önemli bulundu ($p<0.05$).

Diyabet kontrol grubunun (DK), diyabet akarboz grubunun (DAK), *Bryonia multiflora* ekstraktının farklı dozlarda verildiği DB1, DB2, DB3 gruplarının eritrositlerindeki Malondialdehit (MDA) düzeylerinin, kontrol grubu (NK) ile kıyaslanması sonucunda, DK ve DAK ve DB1 grubunda artış, DB2 ve DB3 grubunda ise düşüş saptandı. DB2' de saptanan azalma oranı önemli bulundu ($p<0.05$). Gruplar diyabet kontrol grubu ile kıyaslandığında, DAK ve bitki ekstraktı verilen DB1, DB2 ve DB3 gruplarında anlamlı düşüş görüldü ($p<0.05$).

Diyabet kontrol grubunun (DK), akarboz grubunun (DAK), ve *Bryonia multiflora* ekstraktının farklı dozlarda verildiği DB1, DB2, DB3 gruplarının karaciğer Malondialdehit (MDA) aktivite düzeyleri, kontrol grubu (NK) ile karşılaştırıldığında DK, DB2 ve DB3 gruplarında MDA düzeyi yüksek bulunurken, DB1 ve DB2 de düşük bulundu. DK grubunda kaydedilen artış oranı ve DAK grubundaki düşüş oranı istatistiksel olarak önemli bulundu ($p<0.05$). Aynı gruplar diyabet kontrol grubu (DK) ile kıyaslandığında tüm gruplarda düşüş saptanırken, DAK, DB1 ve DB2 de görülen düşüş oranı istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$), DB3 grubunda kaydedilen düşüş oranı ise istatistiksel açıdan anlamsız bulundu ($p>0.05$).



a: Kontrol grubuna göre fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p < 0.05$).

b: Diyabet grubuna göre fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p < 0.05$).

Şekil 4.4.4.6.b. Kontrol grupları ve *Heracleum persicum* ekstraktı verilen deney gruplarının beyin, böbrek, eritrosit ve karaciğer dokusunda Malondialdehit (MDA) enzim aktivite düzeyleri.

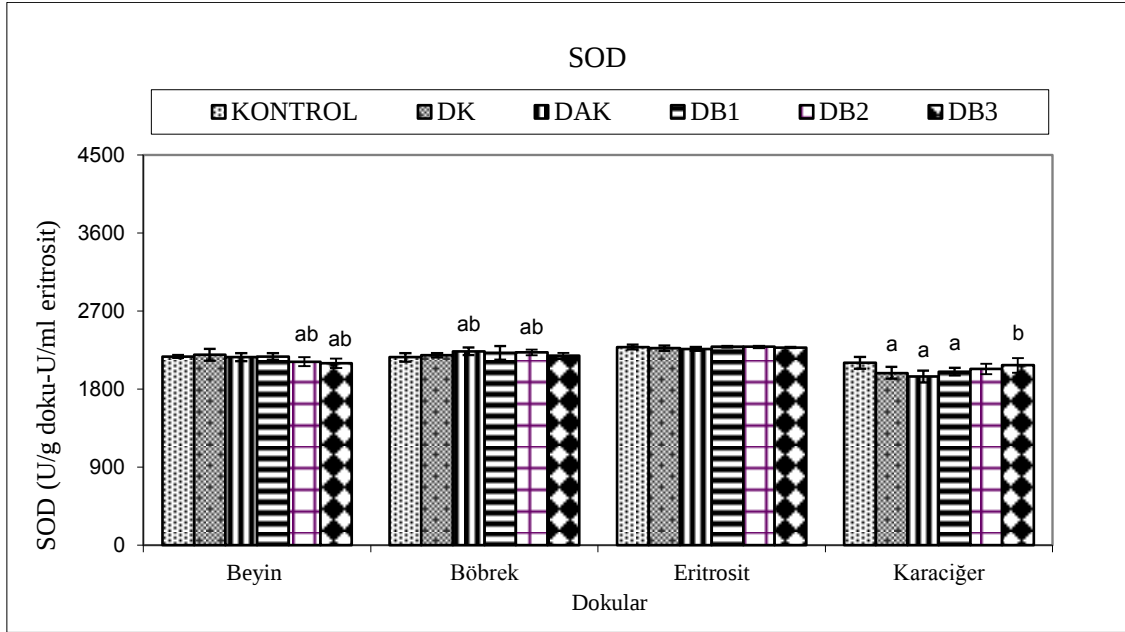
Çizelge 4.4.4.b. ve Şekil 4.4.4.6.b.'de görüldüğü üzere *Heracleum persicum* ekstraktının farklı dozlarda verildiği DH1, DH2, DH3 gruplarının beyin dokusundaki Malondialdehit (MDA) enzim aktivite düzeylerinin kontrol grubu (NK) ile kıyaslanması sonucunda DH2 de anlamlı bir azalma ($p < 0.05$), DH1 ve DH3 gruplarında ise anlamsız bir artış tespit edildi ($p > 0.05$). Söz konusu gruplar diyabet kontrol grubu (DK) ile kıyaslandığında ekstrakt verilen tüm gruplarda önemli bir düşüş saptandı ($p < 0.05$).

Heracleum persicum ekstraktının farklı dozlarda verildiği DH1, DH2, DH3 gruplarının böbrek dokusundaki Malondialdehit (MDA) enzim aktivite düzeylerinin kontrol grubu (NK) ile karşılaştırılması sonucunda, tüm gruplarda düşüş saptanırken, DH3 grubunda saptanan düşüş oranı istatistiksel olarak önemli bulundu ($p < 0.05$). Aynı gruplar diyabet kontrol grubu (DK) ile kıyaslandığında ekstrakt verilen tüm grupların MDA değerlerinde önemli oranda düşüş saptandı ($p < 0.05$).

DH1, DH2, DH3 gruplarının eritrositlerindeki Malondialdehit (MDA) enzim aktivite düzeyleri kontrol grubu (NK) ile kıyaslandığında DH1 ve DH3 grubunda istatistiksel olarak anlamsız bir düşüş ($p > 0.05$), DH2 grbunda anlamsız bir artış

görüldü. Söz konusu gruplar diyabet kontrol grubu (DK) ile kıyaslandığında ise DH1, DH2 ve DH3 gruplarında istatistiksel olarak önemli düşüş görüldü ($p<0.05$).

Heracleum persicum ekstraktının farklı dozlarda verildiği DH1, DH2, DH3 gruplarının karaciğer dokusundaki Malondialdehit (MDA) enzim aktivite düzeylerinin kontrol grubu (NK) ile karşılaştırılması sonucunda tüm gruplarda düşüş saptandı. DH1 ve DH2 gruplarındaki düşüş oranı önemsiz bulunurken ($p>0.05$), DH3 grubunda istatistiksel olarak önemli oranda azalma saptandı ($p<0.05$). Söz konusu gruplar diyabet kontrol grubu (DK) ile kıyaslandığında tüm gruplarda anlamlı oranda azalma görüldü ($p<0.05$).



a: Kontrol grubuna göre fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p<0.05$).

b: Diyabet grubuna göre fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p<0.05$).

Şekil 4.4.4.7.a. Kontrol grupları ve *Bryonia multiflora* ekstraktı verilen deney gruplarının beyin, böbrek, eritrosit ve karaciğer dokusunda Süperoksit Dismutaz (SOD) enzim aktivite düzeyleri.

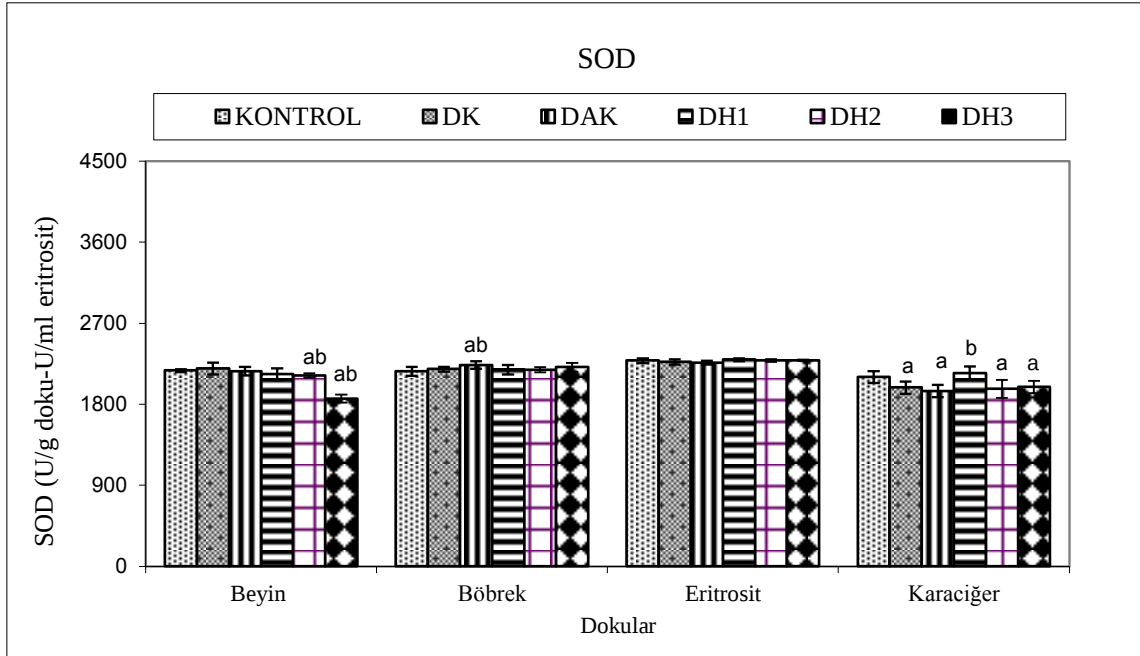
Çizelge 4.4.4.a. ve Şekil 4.4.4.7.a.'da görüldüğü üzere diyabet kontrol grubunun (DK), diyabet akarboz grubunun (DAK), *Bryonia multiflora* ekstraktının farklı dozlarda verildiği DB1, DB2, DB3 gruplarının beyin dokusunda Süperoksit Dismutaz (SOD) düzeylerinin, kontrol grubu (NK) ile kıyaslanması sonucunda sadece diyabet akarboz grubunda (DAK) artış, diğer gruplarda ise azalma tespit edildi. DB2 ve DB3 gruplarında görülen düşüş oranı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Söz konusu gruplar diyabet kontrol grubu (DK) ile kıyaslandığında tüm gruplarda düşüş

saptanırken, DB2 ve DB3 gruplarında görülen düşüş oranı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$).

Diyabet kontrol grubunun (DK), diyabet akarboz grubunun (DAK), *Bryonia multiflora* ekstraktının farklı dozlarda verildiği DB1, DB2, DB3 gruplarının böbrek dokusundaki Süperoksit Dismutaz (SOD) düzeylerinin kontrol grubu (NK) ile karşılaştırılması sonucunda, tüm gruplarda artış gözlenirken, DAK ve DB2 grubundaki artış oranı istatistiksel olarak önemli bulundu ($p<0.05$). DK, DB1 ve DB3 gruplarındaki artış önemsiz bulundu ($p>0.05$). Aynı gruplar diyabet kontrol grubu (DK) ile kıyaslandığında ise DB3 grubunun SOD değerlerinde düşüş saptanırken, diğer gruplarda artış görüldü. DAK ve DB2 grubundaki artış oranı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$).

Deney gruplarından diyabet kontrol grubunun (DK), diyabet akarboz grubunun (DAK), *Bryonia multiflora* ekstraktının farklı dozlarda verildiği DB1, DB2, DB3 gruplarının eritrositlerindeki Süperoksit Dismutaz (SOD) düzeylerinin kontrol grubu (NK) ile karşılaştırılması sonucunda DB1 ve DB2 gruplarında önemsiz oranda artış saptanırken ($p>0.05$), DK, DAK ve DB3 gruplarında istatistiksel olarak anlamsız bir düşüş tespit edildi ($p>0.05$). Söz konusu gruplar diyabet kontrol grubu (DK) ile kıyaslandığında sadece DAK grubunda artış gözlenirken, DB1, DB2 ve DB3 gruplarında SOD aktivitesi düşük bulundu. Bulunan değerler istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p>0.05$).

Diyabet kontrol grubu (DK), akarboz grubu (DAK), ve DB1, DB2, DB3 gruplarının karaciğer dokusu Süperoksit Dismutaz SOD aktivite düzeylerinde, kontrol grubuna (NK) kıyasla tüm gruplarda düşüş kaydedilirken, bu oran DK, DAK, DB1 de istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$), DB2 ve DB3 gruplarında ise anlamsız bulundu ($p>0.05$). Söz konusu grupların SOD aktivite düzeyleri diyabet kontrol grubu (DK) ile kıyaslandığında, DAK grubunda önemsiz bir azalma ($p>0.05$), DB1, DB2, DB3 grubunda ise artış tespit edildi. Artış tespit edilen gruplardan olan DB3 grubundaki artış oranı istatistiksel olarak önemli bulundu ($p<0.05$).



a: Kontrol grubuna göre fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p < 0.05$).

b: Diyabet grubuna göre fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p < 0.05$).

Şekil 4.4.4.7.b. Kontrol grupları ve *Heracleum persicum* ekstraktı verilen deney gruplarının beyin, böbrek, eritrosit ve karaciğer dokusunda Süperoksit Dismutaz (SOD) enzim aktivite düzeyleri.

Çizelge 4.4.4.b. ve Şekil 4.4.4.7.b.'de görüldüğü üzere, *Heracleum persicum* ekstraktının farklı dozlarda verildiği DH1, DH2, DH3 gruplarının beyin dokusundaki Süperoksit Dismutaz SOD enzim aktivite düzeylerinin kontrol grubu (NK) ile kıyaslanması sonucunda tüm gruplarda düşüş görülürken, bu düşüş miktarı DH1 grubunda önemsiz ($p > 0.05$), DH2 ve DH3 gruplarında ise istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$). Grupların diyabet kontrol grubu (DK) ile karşılaştırılması sonucunda tüm gruplarda düşüş saptanırken, DH2 ve DH3 grubundaki düşüş oranı istatistiksel olarak önemli bulundu ($p < 0.05$).

Heracleum persicum ekstraktının farklı dozlarda verildiği DH1, DH2, DH3 gruplarının böbrek dokusundaki Süperoksit Dismutaz SOD enzim aktivite düzeyleri kontrol grubu (NK) ile kıyaslandığında, tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamsız bir artış belirlendi ($p > 0.05$). Söz konusu gruplar diyabet kontrol grubu (DK) ile karşılaştırıldığında, DH1 ve DH2 gruplarında istatistiksel olarak önemsiz oranda bir azalma ($p > 0.05$), DH3 grubunda ise önemsiz oranda artış tespit edildi ($p > 0.05$).

DH1, DH2, DH3 gruplarının eritrositlerindeki SOD enzim aktivite düzeylerinin kontrol grubu (NK) ile kıyaslanması sonucunda DH1 ve DH3 grubunda anlamsız bir

artış görülürken ($p > 0.05$), DH2 grubunun SOD değeri kontrol grubu (NK) ile aynı aralıklarda bulundu. *Heracleum persicum* ekstraktının verildiği DH1, DH2, DH3 gruplarının SOD değerleri diyabet kontrol grubu (DK) ile karşılaştırıldığında bahsi geçen tüm gruplarda anlamsız bir artış görüldü ($p > 0.05$).

Heracleum persicum ekstraktının farklı dozlarda verildiği DH1, DH2, DH3 gruplarının karaciğer dokusunda SOD aktivite düzeyleri, kontrol grubuna (NK) kıyaslandığında, DH1 grubunda önemsiz oranda bir artış ($p > 0.05$), DH2 ve DH3 gruplarında ise anlamlı bir düşüş görüldü ($p < 0.05$). Aynı grupların SOD aktivite düzeylerinin diyabet kontrol grubu (DK) ile kıyaslanması sonucunda, DH1 ve DH3 gruplarında artış, DH2 grubunda ise azalma tespit edildi. DH1 grubundaki artış istatistiksel olarak önemli oranda bulunurken ($p < 0.05$), DH3 grubundaki artış ve DH2 grubundaki azalma oranı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$).

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Diyabet hem insülin salınımında hem de insülinin etki mekanizmasında oluşan defektler nedeniyle ortaya çıkan, zamanla mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların eşlik ettiği, hastaların yaşam kalitesini düşüren hatta ileri safhalarda ölüme yol açan tüm dünyada prevalansı hızla artan bir hastalıktır. Diyabete yol açan sebepler henüz tam olarak bilinmemekle birlikte, hareketsiz yaşam, beslenme bozuklukları, çeşitli virüsler, genetik faktörler ve obezite gibi nedenlerin hastalığı tetiklediği tahmin edilmektedir. Diyabet tüm dünyada endişe verici boyutlarda hızlı bir artış göstererek global bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Tahminler 2030 yılında diyabetli hasta sayısının yetişkin nüfusta dünya genelinde %69 oranında artacağı yönündedir (Shaw ve ark., 2010). 14 Eylül 2011’de Uluslararası Diyabet Federasyonu, dünya genelinde 336 milyon kişinin Tip 2 diyabet hastası olduğunu ve her yıl 4,6 milyon kişinin bu hastalığa bağlı sebeplerden dolayı öldüğünü duyurdu (Ashcroft ve Rorsman, 2012).

Diyabette, diyabetin türüne göre insülin takviyesi, pankreas veya adacık nakli gibi operasyonlar, pankreastan insülin salınımını uyaran sülfonilüre, biguanidler, tiazolidindionlar, meglitinidler gibi antidiyabetik ilaçların kullanımı başlıca tedavi yöntemleri arasındadır. Yalnız bu tedavi yöntemlerinin hastalığı % 100 oranında ortadan kaldırmadığı, daha çok kan glukozunu kontrol altına alarak hastalığın yol açacağı komplikasyonların bir nebze önüne geçtiği görülmektedir.

Diyabet vakalarının endişe verici boyutlarda hızla artarak önüne geçilemez bir duruma gelmesi ve hastaları tatmin edici tedavi yöntemlerinin olmaması bilim insanlarını yeni tedavi yöntemlerini bulma arayışına itti. Yeni jenerasyon ilaçlara kaynak olabilecek fitokimyasal bileşenlerin etkilerinin keşfi, geleneksel olarak kullanılan bitkiler hakkında etnofarmakolojik araştırmaların yapılması ve farmakognozok açıdan bu bitkilerin değerlendirilmesi, diyabet gibi birçok komplikasyona yol açan hastalıkların tedavi edilmesinde, sonuçların daha başarılı olması açısından son derece önemlidir.

Bu çalışmada da sıçanlarda deneysel diyabet oluşturularak, *Heracleum persicum* ve *Bryonia multiflora* ekstraktları verilmek suretiyle bu ekstraktların diyabet üzerine

iyileştirici etkilerinin araştırılması amaçlandı. Yüzyıllardır insanlar bitkilerin iyileştirici etkilerinden faydalandılar. Günümüzde de bu anlayış süregelmekte, bitkilerin tedavi edici etkisinden, hem ilaç yapımında, hem geleneksel tıpta çeşitli hastalıklarda yararlanılmaktadır. Literatürde bitki ekstraktlarının çeşitli hastalıklar üzerine etkilerinin incelendiği birçok çalışma mevcuttur.

Yapılan çalışmalarda, bitkilerin yapısında bulunan bazı fitokimyasal bileşiklerin, sahip oldukları antioksidan potansiyele bağlı olarak, deneysel çalışmalarda ortaya çıkan patolojik durumları tedavi edici etki oluşturdıkları ifade edilmiştir (Karthikesan ve ark., 2010; Jia ve ark., 2011; Saravanan ve Ponmurugan, 2011).

STZ ile diyabet oluşturulmuş sıçanlarda meşe palamudu (*Quercus brantii* Lindl.) ekstraktının antidiyabetik etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, ekstraktın diyabet ve ona bağlı olarak gelişen birçok komplikasyon üzerinde iyileştirici etkisi olduğu sonucuna varılmıştır (Dogan ve ark., 2015).

Belonites aegyptiaca meyvesinin sulu ekstresinin streptozotozin ile deneysel diyabet oluşturulmuş sıçanlarda kan glukoz seviyesini düşürdüğü bildirilmiştir (Kamel ve ark., 1991).

Ayrıca bir diğer çalışmada, *Juniper berris* bitki ekstraktı kullanılarak, Streptozotozin ile hiperglisemi yapılmış ve normoglisemik deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmalarda, verilen bitki özütünün kandaki glukoz seviyesini doza bağımlı ve insülinle bağımsız olarak düşürdüğü belirlenmiştir (Medina ve ark., 1994).

Antihiperglisemik etkisi olduğu düşünülen bazı fitokimyasal bileşiklerden alkaloidler, flavonoidler, tanninler, glikozidler, terpenoidler, steroller gibi fenolik bileşiklerin hipergliseminin kontrolünde önemli rol oynayabileceği belirtilmiştir (Sridevi ve ark., 2011)

Biz de araştırmamızda halk arasında diyabeti iyileştirici etkisi olduğuna inanılarak bu yönde kullanılan *Heracleum persicum* ve *Bryonia multiflora* bitkilerinin ekstraktlarını kullandık. Yaptığımız literatür taramasında, kullandığımız bitkilerin çeşitli hastalıklar üzerine etkisinin araştırıldığı sınırlı sayıda çalışmaya ulaşılrken, bu bitkilerin diyabet üzerine etkisi ile ilgili yapılmış herhangi bir çalışmaya rastlanmadı.

Heracleum persicum bitkisinin çiçek, tohum ve yapraklarının bileşimindeki en önemli maddelerden birisi de uçucu yağlardır. *Heracleum persicum* bitkisinin esansiyel yağlarının önemli bir bölümünde hekzil bütirat (% 56.5), oktil asetat (% 16.5), hekzil 2-

metilbütanonat (% 5.2) ve hekzil izobütirat (% 3.4) tespit edilmiştir. Bitki yapısında bulunan bu bileşenlerden dolayı gaz giderici, karın ağrılarını rahatlatıcı ve antiseptik olarak kullanılır (Aynehchi ve ark., 1978). *Heracleum persicum*'un esansiyel yağları ve hidroalkolik ekstraktının antinösetif ve antienflamatuvar etkisi bu bitkinin halk arasında iltihap giderici ve ağrı kesici olarak kullanımını destekler niteliktedir (Hajhashemi ve ark., 2009; Fong, 2002). *Heracleum persicum*'un antienflamatuvar, antifungal, antioksidan, ağrı kesici, antibakteriyel özellikleri içeren farmakolojik fonksiyonlara sahip olduğu ve ayrıca bu bitkinin sahip olduğu fumarokumarinlerin çeşitli hastalıkların tedavisi için yeni ilaçların geliştirilmesinde faydalı olabileceği ifade edilmiştir (Asgarpanah ve ark., 2012) .

Çalışmamızda kullandığımız bir diğer bitki olan *Bryonia multiflora*'nın kimyasal çalışmalarda spesifik reaksiyonlarla kök ve herbadan hazırlanan sulu ve alkollü ekstraktlarında saponozitler ve sabit yağların varlığı belirlenmiştir. Saponinler; genellikle triterpenik veya steroidal bir aglikona sahip, sulu çözeltileri çalkalandığında kalıcı köpük veren, alyuvarları hemoliz edebilen glikozitler olup, kolesterol ile kompleks oluşturan, stereoidal veya triterpenik yapıda 0-heterozitlerdir. Saponin içeren bitkilerin, antioksidan, hipokolesterolemik, antikarsinojenik, antimikrobiyel, antiinflatör, antiprotozoal, ve antihipertansif etkileri gibi birçok biyolojik etkiye sahip oldukları ileri sürülmüştür (Aslan ve ark., 2005; Fidan ve Dündar, 2007).

Bryonia multiflora köklerinde kukurbitasinler, flavanoidler, lektinler, steroller ve triterpenik asitler bulunmaktadır (Garnier ve ark., 1961, List ve Hörhammer, 1972; Benigni ve ark., 1962). Kukurbitasinlerin sitotoksik, hepatoprotektif, antitümoral, antienflamatuvar, purgatif özellikler gibi birçok özelliği olduğu ifade edilmiştir (Miro, 1995).

Yaptığımız çalışmada gruplarımız sadece yem ve su verdiğimiz kontrol grubu (NK), diyabet oluşturulan ve yine sadece yem ve su verilen diyabet kontrol grubu (DK), diyabet oluşturduktan sonra akarboz verilen diyabet akarboz grubu (DAK), diyabet oluşturulduktan sonra 100 mg/kg dozunda *Bryonia multiflora* ekstraktı verilen DB1 grubu, 200 mg/kg *Bryonia multiflora* ekstraktı verilen DB2 grubu, 400 mg/kg *Bryonia multiflora* ekstraktı verilen DB3 grubu ve 100 mg/kg dozunda *Heracleum persicum* ekstraktı verilen DH1 grubu, 200 mg/kg dozunda *Heracleum persicum* ekstraktı verilen

DH2 grubu, 400 mg/kg dozunda *Heracleum Persicum* ekstraktı verilen DH3 gruplarından oluşturuldu.

Alfa-glukozidaz enzimi ince bağırsakta bulunan, oligosakkaridleri ve disakkaridleri monosakkaridlere parçalayan bir enzimdir. Bu grubun ülkemizde bulunan tek üyesi olan akarboz tetrasakkarid benzeri yapıdadır ve alfa-glukozidaz enzimine reversibl bağlanır. Akarboz tek başına kullanıldığında açlık kan şekerini 15-25 mg/dl, tokluk kan şekerini 50 mg/dl kadar azaltmaktadır (Ersoy, 2010).

Çalışmamız süresince hergün kontrol grubu (NK), diyabet grubu (DK) ve diyabet akarboz grubu (DAK) dışında kalan 6 gruptan üçüne 100 mg/kg *Heracleum Persicum* ekstraktı (DH1), 200 mg/kg *Heracleum Persicum* ekstraktı (DH2) ve 400 mg/kg *Heracleum Persicum* ekstraktı (DH3) ve diğer üç gruba ise 100 mg/kg *Bryonia multiflora* ekstraktı (DB1), 200 mg/kg *Bryonia multiflora* ekstraktı (DB2) ve 400 mg/kg *Bryonia multiflora* ekstraktı (DB3) oral gavaj yoluyla verildi. Ekstrakt verdiğimiz gruplar kontrol grupları ile karşılaştırılarak, grupların aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), laktat dehidrogenaz (LDH) serum enzim seviyeleri, C-peptit, insülin seviyesi, lipit profili [trigliserit (TRIGLIS), total kolesterol (TCHOL), HDL-kolesterol (HDL-c), LDL-kolesterol (LDL-c), VLDL)], kreatin (CRE), üre, kan üre azot (BUN) ile total kanda glikozillenmiş hemoglobin (HbA1c) düzeyleri belirlendi. Diğer yandan, beyin, böbrek, eritrosit ve karaciğer dokusu örneklerinde katalaz (CAT), süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GSH-Px), glutatyon S-transferaz (GST), glutatyon redüktaz (GR) aktiviteleri ve redükte glutatyon (GSH) antioksidan savunma sistemi (ASS) unsurları ile malondialdehit (MDA) düzeyleri ve ince bağırsakta α -glukozidaz enzim aktivitesini inceleyerek meydana gelen değişiklikler kaydedilmek suretiyle, çalışmada kullanılan bitkilerin başta diyabet ile bağlantılı parametreler olmak üzere tüm parametrelerde ne gibi etkilere sahip olduğunun belirlenmesi amaçlandı. Çalışma süresince sıçanlarda ölüm gözlenmedi.

Deneyssel diyabet oluşturulurken en sık kullanılan kimyasal ajanlar streptozotozin (STZ) ve alloxandır. Çalışmamızda deneyssel diyabet oluşturulurken STZ kullanıldı. STZ pankreasın β hücrelerini tahrip ederek diyabetojenik etki gösterir. STZ toksik etki yaratarak beta hücrelerinin fonksiyonunu bozmak suretiyle, glukoz ile uyarılan insülin salınımı ve glukoz metabolizması olmak üzere insülin biyosentezinin insülin glukoz dengesinde anormalliklere yol açar (Szkudelski, 2001). Toksin etkili

pankreatik hasar, hiperglisemiden kaynaklanan, diyabete bağılı komplikasyonların değerdendirilmesi ağıısından faydalıdır (Rees, 2005).

STZ kullanılarak deneysel diyabet oluşturulmuş çalışmalarda, diyabetik hayvanların kan glukozu seviyelerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür (Andican, 2000; Avcı, 2001; Arulselvan ve Subramanian, 2007). Yaptığımız çalışmada da benzer şekilde STZ uygulanıp diyabet oluşturulduktan sonra normal kontrol grubu ile diyabet kontrol grubu kan glukozu seviyeleri arasında anlamlı bir fark olduğu, diyabet oluşturulan sıçanların kan glukoz değerdelerinin oldukça yüksek olduğu görüldü. Glukoz değerdeleri arasındaki farkı, uygulanan STZ' nin sıçanların pankreatik β hücrelerinin nekrozuna neden olarak, insülin salınımını olumsuz etkilemesiyle açıklayabiliriz.

Kilo kaybı diyabette en sık rastlanan bulgulardandır (Quinn, 2002; Sindhu ve ark., 2004). Birçok çalışmada diyabette vücut ağırlığının büyük oranda azalma olduğuına dair ifadeler yer almaktadır (Feillet ve ark., 1999; Melhem ve ark., 2001; Melhem ve ark., 2002; Bukan ve ark., 2003). Vücut ağırlıklarındaki azalmanın, insülin seviyesinde görülen düşüşe bağlı olarak yapısal proteinlerde artan katabolik reaksiyonlar sebebiyle ortaya çıktığı ifade edilmiştir (Ramesh ve ark., 2007). Ayrıca karaciğerde ve kaslarda glikojen depolarının tüketilmesine bağlı olarak glukoz oksidasyonunun bozulması ve böylece yağ ve protein yıkımının artması, idrarla glukoz atılımına bağlı olarak oluşan kalori ve elektrolit kaybı, dehidrasyon da diyabette görülen kilo kaybının diğer nedenleridir.

Çizelge 4.a ve izelge 4.b de görüldüğü üzere bizim çalışmamızda da sıçanların çalışma öncesi ve çalışma sonunda yaptığımız canlı ağırlık ölçümü sonuçlarına göre, önceki çalışmalarla paralellik gösterecek şekilde normal kontrol grubunda vücut ağırlığında artma saptanırken, diyabet oluşturulan tüm gruplarda vücut ağırlığında azalma tespit edildi. Azalma oranı sadece diyabet kontrol (DK) grubu, DB3 ve DH1 gruplarında anlamlı bulunurken ($p < 0.05$), diğer gruplarda azalma oranı önemsiz bulundu ($p > 0.05$). Diyabette hiperglisemi, hücrelere glukoz girişi ile dokuların glikoz kullanımının azalması ve karaciğerde glikoneogenez yolu ile glukoz üretiminin artması sonucu gelişir (El-Moselhy ve ark., 2011, Prabhakar ve ark., 2013). Diyabette hücrelerin ihtiyaç duyduğu glukozun elde edilebilmesi için meydana gelen glikoneogenezis ve lipolizisin, diyabetik gruplarda meydana gelen kilo kaybına neden olmuş olabileceği

düşünülmektedir. Ayrıca yaptığımız insülin seviyesi ölçüm sonuçlarına göre, diyabetik gruplarda tespit ettiğimiz insülin yetersizliği, protein ve yağ katabolizmasında artışa neden olarak sıçanların ağırlığını azaltmış olabilir.

Yapılan bir çalışmada STZ ile deneysel diyabet oluşturulan sıçanlara likopen verildikten sonra kan glukoz düzeylerinde düşüş olduğu ve likopenin hiperglisemiye karşı koruyucu etkisi olduğu belirtilmiştir (Yüztaş, 2011). Bir diğer çalışmada ise, çam kabuğu ekstraktının Caco-2 hücrelerinin membranında bulunan Glut-2 glukoz taşıyıcı protein sayısını azalttığı ifade edilmiştir (El-Zein ve Kreydiyyeh, 2011).

Diyabete bağlı hiperglisemi, pankreas hücrelerinde fonksiyon kaybına ve dokularda insülin direncinin gelişmesine yol açar. Bununla birlikte antioksidanlar ve bitki ekstraktlarının hücrelerde bahsi geçen tüm bu olumsuz etkileri önleyerek hücreleri koruduğu ifade edilmiştir (Mahendran ve ark., 2014; Lin ve ark., 2008; Manaer ve ark., 2015).

Flavonoidlerin kan glukoz düzeyini, pankreasta insülin salınımını sitimüle ederek, karaciğerde glukoz üretimini azaltarak, dokularda hücrelerin glukoz tüketimini artırarak (Noor ve ark., 1989, Kako ve ark., 1997; Lu ve ark., 2010) ve gastro-intestinal kanalda ise, glukoz emilimini bozarak (Kwon ve ark., 2007; Goto ve ark., 2012) düşürebileceği bildirilmiştir.

Çalışmamızda tüm gruplarımızın 0.gün 7.gün, 14. gün ve 21. Gün ve 0.saat (açlık kan şekeri) ekstraktın verilmesini takiben 1. saat ve 3. saatlerde sıçanların kan glukoz değerleri kuyruk veninden alınan kan ile glukometrede ölçülerek kaydedildi.

Bitki ekstraktı verilen gruplarımızın 3. saatte ölçülen kan glukoz seviyelerinde, açlık kan şekerinin ölçüldüğü 0. saat kan glukoz düzeylerine oranla, tüm gruplarda düşüş olduğu ve bu düşüşün istatistiksel anlamda önemsiz olduğu gözlemlendi. Ayrıca grupların 0. gün, 7. gün, 14. gün ve 21. gün kan glukoz değerlerinin zamana bağlı değişiminin değerlendirildiği grafik ve tablolarda da açıkça görüldüğü gibi (Şekil 4.3.a, Şekil 4.3.b.) ölçümün yapıldığı ilk haftadan itibaren ekstrakt verilen grupların kan glukoz düzeylerinde düşüşler kaydedilerek, ikinci haftadan sonra ekstrakt verilen grupların tümünde kan şekeri düzeylerinde büyük oranda düşüşler gözlemlendi. 14. günden itibaren ekstre verilen tüm gruplarda düşüş devam ederek son hafta ekstre verilen grupların kan glukoz değerleri kontrol grubuna yakın değerler olarak kaydedildi (Çizelge 4.a, Çizelge 4.b, Şekil 4.3.c). Bu düşüşün nedeni, bitkilerde bulunan

flavanoidlerin pankreastaki insülin salınımını uyararak ya da bitkilerin yapısında bulunan fitokimyasal bileşiklerin zamanla adacık hücrelerinin fonksiyonlarını tekrar yerine getirerek hiperglisemiye karşı koruyucu etki oluşturmamasından kaynaklanabilir. Ayrıca bu sonuçlar bize, kullandığımız ekstraktların GLUT4 translokasyonuna yol açarak hücre içine glukoz alımını hızlandırmış olabileceğini, karaciğer ve adipositlerde insülin reseptörü ve alt sinyal moleküllerini aktive etme yeteneğine sahip olabileceğini düşündürmüştür. Kullandığımız ekstreler ayrıca ince bağırsakta bulunan α -glikozidaz enziminin geri dönüşümlü olarak inhibe ederek hiperglisemiyi engellemiş olabilir.

Bir çalışmada *Myrtus communis* L. yapraklarının etanol ekstresi 300 mg/kg dozda olacak şekilde diyabetli ratlara oral yoldan uyguladığında ekstrenin yüksek serum glukoz düzeyini üç günden sonra normale getirmeye başladığı ve daha sonra normal değere çektiği ($p<0.05$) görülerek, MCL yapraklarının antihipoglisemik etkisi olduğu ileri sürülmüştür (Malekpour ve ark., 2012).

Yaptığımız çalışmada ekstrakt verdiğimiz gruplarda bir süre sonra kan glukozu düzeylerinde önemli düşüşler gözlenmesi, kullandığımız ekstraktlarda bulunan etken maddelerin kan glukoz seviyesini önemli derecede düşürücü yönde etkisinin görülebilmesi için düzenli kullanılarak belli bir süre geçmesi gerekebileceğini düşündürmüştür.

Yapılan çeşitli çalışmalarda, deneysel diyabet oluşturulan sıçanlara uygulanan çeşitli bitki ekstraktlarının kan glukoz düzeyi ile bazı biyokimyasal parametreler üzerinde olumlu sonuçlar ortaya çıkardığı rapor edilmiştir (Zhu ve ark., 2013; Thilagam ve ark., 2013).

Serum transaminazları (AST ve ALT) karaciğer harabiyetinin hassas bir göstergesi olarak kabul edilmistir (Molander ve ark., 1955)

Dioscorea batatas 'ın antidiyabetik etkisinin araştırıldığı bir çalışmada diyabet gruplarının ALT, AST ve LDH düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (Go ve ark., 2015). Başka bir çalışmada ratlara 45 mg/kg STZ intraperitoneal uygulanarak diyabet oluşturulmuş ve diyabetik ratların karaciğerlerinde AST, ALT ve ALP enzim aktivitelerinin anlamlı derecede yükseldiği tespit edilmiştir (Zafar ve ark., 2009; Doğan, 2005).

Çalışmamızın son günü sıçanlar sakrifiye edildikten sonra alınan intrakardiyak kan örneklerinde tüm grupların serum ALT, AST ve LDH seviyelerine bakıldı. Çizelge

4.4.1.a. ve Çizelge 4.4.1.b.' de görüldüğü üzere mevcut çalışmaları destekler nitelikte diyabet kontrol grubunda ALT ve AST düzeyleri normal kontrol grubuna kıyasla yüksek bulundu. Hepatosit hasarı bu hücrelerin transport fonksiyonları ve membran geçirgenliğini değiştirir dolayısıyla enzimlerin sızıntısına neden olur (Mohan ve ark., 2007). Hasara bağlı olarak meydana gelen enzim sızıntısı diyabetik gruplarımızdaki artışa sebep olmuş olabilir. LDH düzeyleri de DH3 grubu dışında, bitki ekstresi verilen tüm gruplarımızda kontrol grubuna oranla yüksek bulundu. Ayrıca *Heracleum persicum* ekstresi verilen gruplarda ALT ve AST düzeylerine bakıldığında özellikle ALT' de doza bağlı olarak artış gözlemlendi. *Heracleum persicum*'un içeriğinde bulunan bazı bileşikler doz artışına bağlı olarak karaciğerde toksik etki yaratmış olabilir, bu da hepatosit hasara yol açarak karaciğer enzimlerindeki artışa neden olmuş olabilir. Ayrıca *Bryonia multiflora* ekstresinin farklı dozlarda verildiği DB1 (100mg/kg) ve DB2 (200 mg/kg) gruplarında, diyabet kontrol grubuna (DK) göre ALT düzeyi istatistiki olarak önemli oranda düşük bulundu ($p<0.05$). Bu sonuçtan yola çıkarak *Bryonia multiflora* ekstresinde bulunan etken maddelerin karaciğer enzim aktivitelerini düzenleyici rol oynadığı düşünülebilir. *Bryonia multiflora*'nın hepatosit hasarına karşı koruyucu etkisi, bitkinin antioksidan etkisinden dolayı olabilir çünkü antioksidanların kimyasal maddelerle indüklenen karaciğer hasarı gelişimini azalttıkları bilinmektedir (Chen ve Yen 2007; Palsamy ve Subramanian, 2008; Oloyede ve ark., 2011).

Öte yandan kan glukoz değerlerini de göz önüne aldığımızda, kan glukozundaki azalmaya paralel olarak, *Bryonia multiflora* ekstresinin, kandaki glukoz seviyesini kontrol grubuna yakın seviyeye çekmek suretiyle, karaciğerdeki nekrozu kısmen de olsa önlemiş olabileceği ve böylece ALT enzim aktivitesi üzerinde olumlu etki yaratmış olabileceği söylenebilir.

Diabetes mellitus, anormal lipid profili ile ilişkilidir (AlAdsani ve ark., 2004). Streptozotosin doza bağlı olarak, insülin üreten β -hücrelerinde hasar oluşturarak organizmada insülin yetersizliği meydana getirmektedir. İnsülin yetersizliğinin olduğu durumlarda lipid metabolizması bozulmakta ve yağ dokusundan yağ asitlerinin mobilizasyonu artmakta böylece kanda yağ asidi düzeyinin arttığı gözlemlenmektedir (Ramkumar ve ark., 2011).

Yapılan bir çalışmada HDL düzeyi diyabetik grupta kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (Akkaya ve Çelik, 2010). Tip 2 diyabet

hastalarının neredeyse tamamında plazma HDL kolesterol düzeyleri düşüktür. Bunun altında yatan önemli bir mekanizma kolesterolün CETP aracılığı ile HDL'den her ikisinin düzeyi de Tip 2 diyabet hastalarında artmış olan VLDL ve şilomikronlara taşınmasıdır (Gotto ve Moon, 2012).

Bizim yaptığımız çalışmada da önceki çalışmalarla uyumlu sonuçlar gözlenerek, diyabet kontrol grubu HDL değerleri, kontrol grubuna kıyasla düşük bulundu. Bu düşüşün sebebi, hormon-duyarlı lipazın inhibisyonunun azalmasıyla, adipoz dokudan karaciğere serbest yağ asidi akışının sonucu olabilir.

Hiperkolesterolemi ve hiperlipidemi gibi plazma lipid profili değişikliklerinden başlıca lipoprotein lipaz ve hepatik lipaz enzim aktiviteleri sorumludur (Hatemi 1991; Yashino ve ark., 1996). VLDL ve besinler ile alınan trigliseridlerden zengin şilomikronların yıkımı büyük ölçüde kapillar endoteline lokalizasyonu, lipoprotein lipaz enzimi ile olur. Lipoprotein lipaz aktivitesi insülin hormonu etkisi altında artar. Gerek Tip 1 diyabetteki insülin yokluğu, gerekse Tip 2 diyabetteki insülin duyarsızlığı sonucu dolaşımda fazla miktarda serbest yağ asidi bulunur. Bu serbest yağ asitleri karaciğerde VLDL üretimine girerler. Bununla birlikte portal dolaşımda ve karaciğerde fazla miktarda serbest yağ asidi bulunması insülin sensitivitesinin azalmasına yol açarak negatif feed back ile kısır döngü yaratır (Mooradian, 2009). Yaptığımız çalışmada diyabet kontrol grubunda VLDL seviyesinin, sağlıklı grubumuz olan normal kontrol grubuna kıyasla düştüğü tespit edildi. Diyabete bağlı insülin yetersizliğinden kaynaklı lipoprotein lipaz enzim aktivitesinin azalması sonucunda, endojen trigliseridleri taşıyan VLDL ve besinlerle alınan eksojen trigliseridleri taşıyan şilomikron katabolizmasında meydana gelen azalmanın, diyabetli sıçanlarda VLDL seviyesini düşürmüş olabileceği düşünülmektedir.

Sağlıklı ve diyabetik ratlarda serbest radikaller ve antioksidan ilişkisinin araştırılması amaçlanan bir çalışmada kolesterol, trigliserid, LDL ve VLDL düzeyleri kontrol grubuna göre diyabetik grupta önemli derecede yüksek ($p<0.05$) bulunmuştur (Akkaya ve Çelik, 2010).

Deneyssel diyabet oluşturulmuş ratların kolesterol ve trigliserit seviyelerinde artış olduğu bilimsel çalışmalarda ifade edilmiştir (Godin ve ark., 1998; Smith ve Lall, 2008; Akkaya ve Çelik, 2010).

Çalışmamızda hem *Bryonia multiflora* hem de *Heracleum persicum* ekstraktı verdiğimiz tüm gruplarda, genel olarak doz artışına paralel bir şekilde HDL ve LDL düzeylerinin diyabet kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu saptandı. Bitki ekstraktlarının diyabet oluşturulan sıçanların, özellikle trigliserit seviyelerini önemli oranda düşürdüğü görüldü. Bitki ekstraktı verdiğimiz tüm grupların diyabetli gruplarda beklenen durumun aksine VLDL, kolesterol, trigliserit değerlerinde belirgin düşüş, HDL düzeylerinde ise doza bağlı artış gözlenerek sağlıklı grup olan kontrol grubuna yakın değerler kaydedildi.

Bilimsel kaynaklara dayanarak çalışmamızda kullanılan ekstraktlarda bulunan fitokimyasal bileşiklerin beta hücrelerinde rejenerasyonu sağlamak suretiyle yeniden insülin salınımını aktive etmesi sonucunda, lipoprotein lipaz aktivitesini ve hepatik trigliserid lipaz aktivitesini artırarak HDL seviyesini yükseltmiş olabileceğini söyleyebiliriz (Mooradian 2009). Öte yandan, diyabette karaciğerde VLDL üretiminin artması aynı zamanda şilomikron yıkımının azalmasından dolayı artan trigliserit seviyesini, yeniden insülin salınımını uyarıcı etkide bulunarak düşürmüş olabilir. Kolesterol seviyesinde görülen değişikliklerin sebebi, kolesterol biyosentezine katılan enzimlerin aktivitelerinin diyabetin yarattığı koşullardan etkilenmiş olması olabilir. *Bryonia multiflora* bitkisinin yapısında bulunan saponinlerin diyabetten olumsuz etkilenen lipid metabolizmasını yeniden düzenlemiş olabileceği düşünülmektedir. Saponinlerin karaciğer lipid ve plazma trigliserit konsantrasyonunu ve kolesterolü azalttığına, HDL düzeyinde ise artışa sebep olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (Whitehead ve ark., 1981; Küçükkurt, 2007). Saponinler, bağırsak lümeninde kolesterolle kompleksler oluşturarak kolesterolün presipitasyonuna neden olmakta, kolesterol içeren misellerin büyüklük ve/veya stabilitesini etkileyerek mukoza hücrelerine girişini azaltmakta ve mukoza hücre membranındaki kolesterolü de etkilediği için membran transport fonksiyonunu bozmaktadırlar. Saponinler bu yollarla kolesterol emilimini azaltıp, safra asiti ve kolesterol, koprostanol, bitki steroller gibi nötral sterollerin dışkıyla atılımını arttırmaktadırlar (Harwood ve ark., 1993; Jenkins ve Atwal, 1994; Milgate ve Roberts, 1995). Ayrıca, saponinlerin bağırsak hücrelerinin dökülmesine yol açan membranolitik etkisi bağırsaklarda hücre membranlarıyla birlikte kolesterol kaybına sebep olmaktadır (Hu ve ark., 1996). Kolesterol emiliminin baskılanmasıyla yakın ilişkili olan hepatik kolesterol düzeyinin azalması karaciğerde

HMG-CoA redüktaz aktivitesinin ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) reseptör düzeyinin artışına neden olmaktadır (Harwood ve ark., 1993; Küçükkurt ve Fidan, 2008). Bu mekanizmayla bitki içeriğinde bulunan saponinler, eksojen ve endojen hiperkolesterolemiyi önleyerek kan kolesterolünü düşürmüş olabilir. Çalışmamızda kullanılan *Bryonia multiflora* ve *Heracleum persicum* ayrıca bozulmuş lipit ve lipoprotein metabolizmasını düzenleyerek aynı zamanda kardiyovasküler riski de azaltmış olabilir.

İnsülin hücre membranında GLUT4 translokasyonunu uyararak kas ve yağ dokusunda glukoz alımını arttırmaktadır (Cong ve ark., 1997).

STZ ile diyabet oluşturulan tavşanlara *Trigonella foenum-graecum* uygulanmış ve insülin seviyesinde önemli oranda artışlar gözlemlenmiştir (Eidi ve ark., 2007)

Yaptığımız çalışmada Çizelge 4.4.3.a.'da görüldüğü gibi *Bryonia multiflora* ekstraktının farklı dozlarda verildiği DB1, DB2, DB3 gruplarının insülin düzeylerinin, diyabet kontrol grubu (DK) ile kıyaslanması sonucunda tüm gruplarda artış görüldü. *Heracleum persicum* ekstresi verilen DH1, DH2, DH3 gruplarının insülin düzeylerinin diyabet kontrol grubu (DK) ile karşılaştırılması sonucunda ise DH1 grubunda istatistiksel olarak anlamsız bir düşüş ($p > 0.05$) görülürken, DH2 ve DH3 gruplarında ise dozun artışına paralel olarak insülinin arttığı ve DH3 grubunda istatistiksel olarak önemli bir artış ($p < 0.05$) olduğu tespit edildi.

Diyabet kontrol grubunda beklendiği gibi insülin seviyesi kontrol grubuna göre düşük çıkarken, ekstre verdiğimiz gruplarda insülin seviyesinde artış gözlenmiş hatta bazı gruplarda sağlıklı kontrol grubundan bile yüksek değerler kaydedilmiştir. Bu sonuçlara göre bitki ekstrelerinin yapısında bulunan flavonoidlerin pankreasta insülin salınımını stimüle ederek insülin salınımını yeniden aktive etmiş olabileceği tahmin edilmektedir.

Öte yandan tüm grupların C-peptit düzeylerinde, ekstrakt verilen gruplarda dozun artışıyla orantılı olarak artış kaydedildi. C-peptit, İngilizce “connecting peptide” kelimelerinin kısaltılmış hali olup, adından da anlaşıldığı üzere insülin üretimi esnasında, “proinsülin” adı verilen öncül maddeden koparılan bir parçadır ve proinsülini oluşturan A ve B zincirlerini birbirine bağlar. Ektrakt verdiğimiz tüm gruplarımızda doz artışına paralel olarak C-peptit düzeyinin de arttığı görüldü. Bu sonuç ekstraktların

pankreas fonksiyonlarını düzenleyerek, insülin salınımını normale döndürdüğünün bir göstergesi olabilir.

Glikozillenmiş hemoglobin olarak bilinen HbA1c, hemoglobinin glukozla oluşturduğu ve glikoz konsantrasyonuna bağlı olarak miktarı değişen bir bileşiktir. (Carl ve ark., 2003).

Glikolize hemoglobin (HbA1c) ortalama 2-3 aylık glisemik düzeyi gösteren bir belirteçtir. Ayrıca diyabetik komplikasyonların gelişme riskini de öngörür. Diyabetli hastalarda uzun vadeli glikoz düzeyinin gösterilmesinde HbA1c düzeyi esas alınmalıdır (Braunwald ve ark., 2003).

United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) sonuçlarına göre; Tip 2 diyabetik hastalarda HbA1c'de her %1 oranındaki azalmanın, diyabetle ilişkili tüm komplikasyonlarda %21, diyabetle ilişkili tüm ölümlerde %21, myokard enfarktüsünde %14 ve mikrovasküler komplikasyonlarda %37 oranında azalma sağladığı belirtilmektedir (Ousman ve Sharne, 2001). Kardiyovasküler hastalık ve diyabetik nefropati için yüksek kan basıncı ile artmış HbA1c seviyeleri risk faktörüdür (Ravid ve ark., 1998).

Rastgele seçilen Tip 2 diyabetik 100 hastada yaş, diyabet süresi, HbA1c düzeyi ve obezitenin diyabetik nefropati gelişmesindeki etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada yüksek HbA1c düzeyinin diyabetik nefropati gelişiminde risk faktörü olduğu görüldü. HbA1c değerlerinin en yüksek olduğu grupta nefropati daha sık görülmüştür (Nadir ve ark., 2003).

Yapılan bir çalışmada, diyabet kontrol gruplarının HbA1c seviyelerinde artış gözlenirken, tedavi gruplarında düşüş gözlemlendi. Bu sonucun insülin salınımındaki düzelmeye bağlı olabileceği ifade edilmiştir (Mahendran ve ark., 2014).

Diyabet durumunda gelişen lipid peroksidasyonu ile HbA1c arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir (Ruiz ve ark., 1999). Diyabet durumunda HbA1c düzeyinin belirgin olarak arttığı görülmüştür (Seghrouchni ve ark., 2002).

Başka bir çalışmada STZ ile diyabet oluşturulan sıçanlara 6 hafta boyunca 440 mg/kg, 870 mg/kg, 1740 mg/kg dozlarında *Trigonella foenum-graecum* tohumunun su bazlı ekstraktı verilmiş ve bu süre sonunda diyabet kontrol grubu ile diğer deneme grupları kıyaslandığında açlık glukoz değerleri ile glikozile hemoglobin (HbA1c) seviyelerinde önemli oranda azalma tespit edilmiştir (Xue ve ark., 2007). Benzer bir

çalışmada, rastgele seçilen 10 sıçan kontrol, 20 sıçan diyabetli grup olmak üzere 2 grup oluşturulduktan sonra sıçanların HbA1c düzeyleri ölçüldüğünde diyabetli grupta $P<0.001$ düzeyinde artış olduğu görülmüştür. HbA1c'nin Diabetes mellitus tanısında kullanılabilecek önemli bir parametre olduğu ifade edilmiştir (Yegin ve Mert, 2013).

Bizim çalışmamızda da benzer çalışmalarla uyumlu olacak şekilde diyabet kontrol grubunun glikozillenmiş hemoglobin (HbA1c) düzeyi beklendiği gibi, kontrol grubundan oldukça yüksek bulunudu. Ekstre verdiğimiz tüm gruplarda ise HbA1c değerlerinde diyabet kontrol (DK) grubuna göre istatistiksel olarak önemli oranda düşüş ($p<0.05$) gözlemlendi (Çizelge 4.4.3.a, Çizelge 4.4.3.b). Bitki ekstraktı verilen tüm grupların HbA1c düzeylerinin düşerek normal kontrol grubuna yakın seviyeye ulaşması, çalışmada kullandığımız bitkilerin yapısında bulunan fumarokumarinler, kukurbitasinler gibi etken maddelerin, pankreasın fonksiyonel hücrelerini uyararak, karaciğerde glukoz üretimini azaltarak veya gastro-intestinal kanalda glukoz emilimini etkileyerek kan glukoz düzeyini ve buna bağlı olarak HbA1c düzeylerini düşürmüş olabileceğini düşündürmüştür. Çalışma süresince kaydedilen glukoz değerleri de bu sonuçları destekler niteliktedir.

Alfa-glukozidaz enzimi ince bağırsakta fırçamsı kenar hücrelerinde bulunan oligosakkaridleri ve disakkaridleri monosakkaridlere parçalayan enzimdir. α -glukozidaz ve α -amilaz karbohidratların sindiriminden sorumlu enzimlerdir, bu enzimlerin aktivitelerinin kısıtlanması karbohidratların sindirim süresini uzatmakta, böylelikle kan glukoz düzeyinin azaltılması sağlanmaktadır (Clissold ve Edwards, 1988; Toeller, 1994).

Yapılan bir çalışmada STZ ile diyabet oluşturulan sıçanların α -glukozidaz enzim aktivite düzeylerinde, kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı bir artış görüldü (Dogan ve ark., 2015).

Çalışmamızda ince bağırsak dokusundaki α -glukozidaz enzim aktivite düzeylerinde tüm gruplarda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek değerler bulunurken, gruplar diyabet kontrol grubu (DK) ile kıyaslandığında DB2 dışındaki tüm gruplarda artış gözlemlendi. *Bryonia multiflora* ekstresinin ikinci dozunun uygulandığı grupta verilen dozun bağırsak mukozasında bulunan α -glukozidaz enziminin aktivitesini inhibe edecek uygun doz olabileceği ve bu bitkinin yapısında bulunan saponozitlerin bağırsak epitel hücrelerinin porlarını genişletmek ve yine hücre geçirgenliğini de etkileyerek bağırsak

vizkozitesinde değişime yol açmak suretiyle α -glukozidaz enzim aktivite düzeyini etkilemiş olabileceği sonucuna varılabilir.

Yapılan bir çalışmada diyabetik ratlarda CRE, BUN ve UA seviyelerinde böbrek yetmezliğinin sonucu olarak beklenen bir artış gözlenmiştir (Mahendran ve ark., 2014; Rahman ve ark., 2014).

Dioscorea batatas'ın antidiyabetik etkisinin araştırıldığı bir çalışmada diyabet gruplarının BUN ve CRE düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Fakat tedavi gruplarında bu parametrelerde önemli düşüşler gözlenmiş, sözkonusu ekstraktın, hücre dışı su artışını önleyerek böbrek fonksiyonlarını güçlendirebileceği ifade edilmiştir (Go ve ark., 2015).

Çizelge 4.4.1.a. ve Çizelge 4.4.1.b.'de belirtildiği üzere yaptığımız çalışmada DK, DAK ve *Bryonia multiflora* ekstraktının farklı dozlarda verildiği DB1, DB2, DB3 gruplarının serum Üre düzeyleri kontrol grubuna göre DK, DAK ve DB3 gruplarında anlamlı olarak yüksek ($p < 0.05$) bulunurken, DB1 ve DB2 gruplarının Üre düzeyleri istatistiksel olarak önemsiz oranda düşük bulundu ($p > 0.05$). Kontrol grubu (NK), diyabet akarboz grubu (DAK), DB1, DB2, DB3 gruplarının Üre düzeylerinin diyabet kontrol grubu (DK) ile kıyaslanması sonucunda ise NK, DB1 ve DB2 de azalma görülürken sadece kontrol (NK) grubundaki azalma istatistiksel olarak önemli bulundu ($p < 0.05$). DAK ve DB3 grubunda ise anlamlı bir artış görüldü ($p < 0.05$). Ayrıca *Heracleum persicum* ekstraktının farklı dozlarda verildiği DH1, DH2, DH3 gruplarının Üre düzeylerinin kontrol grubu (NK) ile kıyaslanması sonucunda tüm gruplarda istatistiksel olarak önemli bir artış tespit edildi ($p < 0.05$). DH1, DH2, DH3 gruplarının Üre düzeylerinin diyabet kontrol (DK) grubu ile karşılaştırılması sonucunda ise DH1 ve DH2 grubunda istatistiksel açıdan önemsiz bir artış ($p > 0.05$) görülürken, DH3 grubunda saptanan artış oranı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$).

Yaptığımız çalışmada ayrıca Kreatinin (CRE) düzeylerinde diyabet kontrol grubunda beklendiği üzere artış saptandı. *Bryonia multiflora* ekstraktının farklı dozlarda verildiği DB1 ve DB2 gruplarında düşüş görülerek kontrol grubuna yakın değerler kaydedildi. Yalnız DB3 (400 mg/kg) grubunda artış izlendi. *Heracleum persicum* ekstraktının farklı dozlarda verildiği DH1, DH2, DH3 gruplarının kreatinin düzeylerinde de, kontrol grubuna kıyaslandığında yine aynı şekilde DH1 ve DH2

grupları kontrol grubuna yakın değerler bulunarak, bu gruplarda düşüş tespit edildi. Sadece en yüksek doz verilen (400 mg/kg) DH3 grubunda artış izlendi.

Grupların BUN değerlerinde de yine Kreatinin değerleri ile paralellik gösteren değerler görüldü. Diyabet kontrol grubunun (DK) ve akarboz grubunun (DAK) BUN değerleri kontrol grubuna oranla daha yüksek bulunurken, DB1 ve DB2 gruplarında düşüş izlenerek kontrol grubuna yakın değerler kaydedildi. Yalnız 400 mg/kg *Bryonia multiflora* ekstresi verilen DB3 grubunda artış izlendi. *Heracleum persicum* ekstraktının farklı dozlarda verildiği DH1, DH2, DH3 gruplarının BUN düzeyleri diyabet kontrol grubu ile kıyaslandığında, DH1 ve DH2 gruplarında istatistiksel olarak önemsiz düşüş tespit edilirken ($p > 0.05$), DH3 grubunda anlamlı bir artış izlendi ($p < 0.05$).

Yaptığımız çalışmada, benzer çalışmalar ile paralellik gösterecek şekilde kreatinin ve BUN değerlerinde diyabet kontrol grubunda (DK), kontrol grubuna oranla artış gözlenmiştir. Bu diyabetin komplikasyonlarından biri olan nefropatinin sonucu olabilir. Diyabet kontrol grubuna (DK) oranla DB1 ve DB2 gruplarında düşüş gözlemlendi. *Bryonia multiflora*'nın ve *Heracleum persicum*'un, içeriklerinde bulunan fitokimyasallar sayesinde, diyabetin yol açtığı komplikasyonları bertaraf etmek suretiyle renal fonksiyonel bozuklukları düzenleyici etkisi olabilir.

Diyabet hem kronikleşmiş metabolik bir bozukluk hem de artmış oksidatif stres durumudur. Diyabette artan serbest radikallerin, lipidler, proteinler ve nükleik asitlerle etkileşmek suretiyle membran bütünlüğünün kaybına, proteinlerde, fonksiyonel ve yapısal değişikliklere ve genetik mutasyonlara yol açtığı bilinmektedir. Organizma bu zararlı radikallerle başa çıkmak için enzimatik ve non enzimatik antioksidan savunma sistemlerine sahiptir (Vincent ve ark., 2004; Memişoğulları ve Bakan, 2004).

Diyabetteki hiperglisemi, serbest radikal oluşumuna ve antioksidan sistemin yetersiz kalmasına yol açarak oksidatif stresi arttırmaktadır (Karasu, 1999). Geçiş elementlerinin varlığında glukoz, reaktif ketoaldehitlere ve süperoksit anyonuna cevrilir. Reaksiyonlar zinciri, süperoksit radikalının H_2O_2 üzerinden $HO^\bullet$ oluşturmaları ile sonuçlanır (Altan ve ark., 1997; Valko ve ark., 2007).

Hücrelerdeki antioksidan sistem katalaz, glutatyon peroksidaz ve süper oksidaz gibi enzimleri içermektedir. Bu sistemin aktif hale geçmesi ya da antioksidan seviyesini yükseltmek için, antioksidan etkisi olan bitkilerle fitoterapi uygulanarak oksidatif hasarın önlenmesi gerekmektedir (Çambay, 2009).

Özellikle bitkisel gıdalarda bulunan fenolik bileşikler, indirgen ajan, hidrojen verici, tekli oksijen yakalayıcı ve metal kelatör olmaları nedeniyle önemli antioksidanlar arasında sayılmaktadır (Rice-Evans ve ark., 1995).

Heracleum persicum yapısında bulunan bazı furanokumarinlerin antioksidan etkisi olduğu bilinmektedir (Souri ve ark., 2004).

Çalışmamızda, hem diyabet gruplarımızda oksidan durumu gözlemlemek hem de farklı dozlarda verdiğimiz ekstraktların diyabet oluşturulan gruplarda ne gibi değişikliklere yol açtığı ve antioksidan etkinliğinin olup olmadığı hakkında fikir edinmek amacıyla normal kontrol grubunun (NK), diyabet kontrol grubunun (DK), diyabet akarboz grubunun (DAK), *Bryonia multiflora* ekstraktı verdiğimiz DB1, DB2, DB3 gruplarının ve *Heracleum persicum* ekstraktı verdiğimiz gruplar olan DH1, DH2 ve DH3 gruplarının beyin, böbrek, eritrosit ve karaciğer dokusu örneklerinde enzimlerden katalaz (CAT), süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GSH-Px), glutatyon S-transferaz (GST), glutatyon redüktaz (GR) aktivitelerinde ve redükte glutatyon (GSH) seviyelerinde, lipid peroksidasyon (MDA) düzeylerinde enzim aktivitesini inceleyerek, meydana gelen değişiklikleri kaydetmek suretiyle çalışmada kullandığımız bitkilerin mevcut parametrelerde ne gibi etkilere sahip olduğunu bulmayı hedefledik.

Yapılan bir çalışmada STZ ile diyabet oluşturulan sıçanlarda böbrek MDA konsantrasyonları artarken, süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz aktivitesinde azalma olduğu görülmüştür (Haluzik ve Nedvidkova, 2000).

15 günlük STZ-diyabetik sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, karaciğer ve böbrekte Glutatyon-S-Transferaz (GST), süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz gibi antioksidan düzeylerinde azalma olduğu rapor edilmiştir (Anwar ve Meki, 2003). Diyabetik hastaların plazma MDA değerleri yüksek bulunmuşken, SOD, GSH ve katalaz düzeylerinin düşük olduğu görülmüştür (Abou-Seif ve Youssef, 2004).

Tip 2 diabetik hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası oksidatif durumu gözlemek amacıyla yapılan bir çalışmada, 30 Tip 2 diabetik hastadan alınan örneklerinde tedavi sonrası dönemde kan glukoz düzeyindeki düşüşe paralel olarak, HbA1c, MDA ve trigliserit düzeylerinde anlamlı bir azalma gözlenirken; CAT, SOD, vitamin A ve vitamin E düzeylerinde ise anlamlı bir artış saptanmıştır (Halifeoğlu ve ark., 2005).

Bizim çalışmamızda da beyin, böbrek ve karaciğer dokularındaki katalaz aktivitesinde diyabet grubunda kontrol grubuna kıyasla düşüş gözlenerek, sonuçların benzer çalışmalarla paralellik gösterdiği görüldü. Akarboz verdiğimiz diyabet akarboz grubunun (DAK) karaciğer dokusunda katalaz aktivitesi diyabet grubu ile aynı değerlerde bulunurken, diğer tüm dokularda katalaz seviyesinde artış izlenerek, böbrek ve eritrositlerdeki artış oranı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$).

Bryonia multiflora ekstraktı verdiğimiz grupların katalaz seviyesinin diyabet kontrol grubu ile karşılaştırılması sonucunda böbrek dokusunda DB1 ve DB3 gruplarında, karaciğer ve eritrosit dokusunda ise DB1 ve DB2 gruplarında artış tespit edildi. Eritrositlerde DB1 grubunda, karaciğerde ise DB2 grubunda kaydedilen artış oranı anlamlı bulundu ($p<0.05$). Bu bulgulara dayanarak *Bryonia multiflora* yapısında bulunan etken maddelerin beyin dokusu dışındaki diğer dokular üzerinde antioksidan etkiye sahip olmuş olabileceği sonucuna varabiliriz.

Heracleum persicum ekstraktı verdiğimiz tüm grupların özellikle böbrek ve karaciğer dokularının katalaz aktivitelerinde diyabet kontrol grubuna oranla anlamlı derecede bir artış tespit edilirken ($p<0.05$), eritrositlerde ise doza bağlı bir artış tespit edildi. *Heracleum persicum* özellikle böbrek ve karaciğerde gözle görülür düzeyde antioksidan etki göstererek oksidatif strese bağlı olarak gelişen hasarı düzeltici yönde olumlu etki yaratmış olabilir.

Glutasyon reduktaz hücrede NADPH kullanarak okside glutasyonun (GSSG) redükte glutatyona (GSH) dönüşümünde görevli antioksidan bir enzimdir. İnsan eritrositlerinde önemli miktarda katalaz bulunmasına rağmen, hidrojen peroksitin buradan uzaklaştırılmasındaki temel mekanizmanın NADPH, glutasyon reduktaz/peroksidaz yolu olduğu düşünülmektedir (Gaetani ve ark., 1989)

STZ ile diyabet oluşturulan ratların diyabet grubundaki Glutasyon reduktaz aktivitesinde normal kontrol grubuna göre düşüş olduğu ifade edilmiştir (Ozkol ve ark., 2013). Diyabetik insanlar üzerinde yapılan başka bir çalışmada GR aktivitesinin kontrol grubuna göre azaldığı belirtilmiştir (Aouacheri ve ark., 2014).

Doğan tarafından yapılan bir çalışmada, diyabet grubundaki sıçanların dokularında GR aktivitesinde düşme, bitki ekstraktları ve akarboz verilen diyabetik sıçanlarda ise GR aktivitesinde genel anlamda yükselme olduğu görülmüştür (Doğan, 2015).

Bizim yaptığımız çalışmada da önceki çalışmalarda elde edilen bulguları destekler nitelikte, diyabet kontrol grubunun GR aktivite düzeyinde, beyin, böbrek ve eritrositte, kontrol grubuna kıyasla düşüş görüldü. Bu düşüş, diyabetin oluşturduğu oksidatif stresin bir sonucu olabilir. Sadece diyabet kontrol grubunda karaciğer GR değerleri, kontrol grubuna yakın bir değerde bulundu. Bitki ekstraktı verdiğimiz grupların sadece böbrek dokularındaki GR aktivitelerinde genel anlamda artış gözlenirken, kullanılan ekstraktların, diğer dokularda GR aktivitesini arttırıcı yönde etki göstermediği görüldü. Böbrek dokusunda meydana gelen bu olumlu etkiyi, bitkilerin yapısında bulunan fitokimyasal bileşiklerin antioksidan etkisiyle, diyabette nefropatiye neden olan serbest radikallerin artışını kontrol altına alarak, oksidan-antioksidan dengeyi yeniden sağlamış olabileceği sonucuna bağlayabiliriz.

Yapılan bir çalışmada, diyabette serbest radikal üretiminin arttığı, diyabetik hastalarda doku hasarının proteinlerin nonenzimatik glikolizasyonundan kaynaklandığı ifade edilmiştir. Ayrıca antioksidan vitaminlerin, insülin salgılanmasının regülasyonunda önemli bir role sahip olduğu, doğal bir antioksidan olan GSH ve antioksidan vitaminlerin diyabetin komplikasyonlarından kaynaklanan serbest radikallerin oluşumunu önleyebildiği belirtilmiştir (Cengiz ve Cengiz, 2000).

Yapılan başka bir çalışmada, diyabetik deneklerde GSH düzeyleri düşük, MDA düzeyleri ise yüksek bulunmuş, bu sonuçtan yola çıkılarak oksidatif stresin artıp, antioksidan kapasitenin azaldığı belirtilmiştir (Özer ve Gönül, 2006).

Yapılan çalışmalarda diyabetik grupların serum GSH düzeylerinin normal kontrol grubuna göre düşük olduğu görülmüştür (Go ve ark., 2015; Çambay, 2009).

DDW (Döteryumu azaltılmış su) tüketiminin eritrosit ve pankreas oksidan-antioksidan sitem parametreleri üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, hem kontrol gruplarının hem de diyabetik grupların eritrosit ve pankreaslarında GSH düzeylerinde artış olduğu görülmüş ve DDW tüketiminin antioksidan etkiye sahip olduğu ifade edilmiştir (Çolak, 2010).

Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre, diyabet grubunda beyin ve karaciğer GSH düzeyleri kontrol grubuna yakın değerlerde bulunurken, böbrek ve eritrositlerde ise diğer çalışmalarla benzer şekilde diyabet kontrol grubu GSH düzeylerinde kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak önemli düşüş saptandı. Buradan yola çıkarak

diyabette artan serbest radikallerin, böbrek ve eritrositleri olumsuz etkileyerek GSH düzeyinde düşüşe neden olmuş olabileceği sonucuna varabiliriz.

GSH göz lensini, lökositleri ve eritrositleri oksidatif strese karşı korumada büyük öneme sahiptir (Akkuş 1995). Yapılan bir çalışmada STZ ile diyabet oluşturulmuş diyabetik ratlar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında GSH düzeylerinin düştüğü, vitamin E uygulamasından sonra ise GSH düzeyinin arttığı bildirilmiştir (Garg ve ark., 1996).

Yine benzer bir çalışmada *Myrtus communis* yaprağı su ekstresinin I. dozunu içeren tedavi grubunun GSH düzeyi, diyabet kontrol grubuyla kıyaslandığında istatistiksel anlamda bir artış gözlenmiş ($p<0.05$) bitki ekstresinin yüksek doz verildiği grubun GSH düzeyinin, sağlıklı kontrol grubuna yakın bir değerde olduğu ($p<0.001$) belirlenmiştir (Baz, 2014).

Çalışmamızda GSH düzeyi, beyin ve karaciğer dokusunda önemsiz bir artış saptanırken, böbrek ve eritrositlerde ise düşüş gözlendi. Eritrositlerdeki düşüş oranı istatistiksel olarak anlamlı bulundu. *Bryonia multiflora* ekstraktı verdiğimiz DB1, DB2 ve DB3 gruplarında GSH düzeylerinde eritrosit, böbrek ve karaciğerde diyabet grubuna oranla genel olarak artış izlendi. *Heracleum persicum* ekstraktının verildiği DH1, DH2 ve DH3 gruplarında beyin ve karaciğer dokularında genel bir artış gözlendi. DB1'in böbrek dokusunda ve DB2'nin eritrositlerinde kaydedilen artış miktarı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$).

Sonuçlarımıza dayanarak, STZ uygulayarak diyabet oluşturduğumuz diyabet kontrol grubunda düşüş gözlenmesi diyabette beklenen oksidatif stresin oluştuğunun göstergesi olabilir. Diyabetten dolayı poliol (sorbitol) yolu aktivitesindeki artış, NADPH ve NAD^+ azalması ve hücrel redoks potansiyelinde değişiklikler ile sonuçlanır. Bu durum hücre içi GSH eksikliğine neden olur (Güzel ve ark., 2001). Bitki ekstrelerinin uygulandığı grupların GSH düzeylerinin artması, ekstrelerin yapısında bulunan flavonoidlerin ya da saponinlerin antioksidan özellik göstermek suretiyle diyabet ve diyabete bağlı komplikasyonların neden olduğu oksidatif stresi azaltmasının ya da hiperglisemi önlemesinin bir sonucu olabilir.

GSH-Px, bir fosfolipaz tarafından membran fosfolipitlerinden ayrılan yağ asidi hidroperoksitleri ve hidrojen peroksitin her ikisi üzerine etkilidir (Cheeseman ve Slater, 1993). GSH-Px, fosfolipaz enziminin etki etmesi ile membran fosfolipitlerinden ayrılan

yağ asidi hidroperoksitleri ve hidrojen peroksidin zararlı etkilerini ortadan kaldırmaktadır. Bu enzimle birlikte eritrositlerin membran yapıları korunarak hemolize karşı dayanıklılığı artar. Hücre membran lipidlerinin yapısında bulunan doymamış yağ asitleri oksitlenmeden korunarak membran dayanıklılığı sağlanır (Aslan ve ark., 1995).

Yapılan bir çalışmada diyabetik kişilerde SOD ve GPx düzeyleri kontrol grubundan daha yüksek bulunmuş ve insülin tedavisinden sonra ise SOD düzeyindeki artış devam ederken GPx düzeyinde azalma meydana gelmiştir (Seghrouchni ve ark., 2002). Başka bir çalışmada tedavi sonrası dönemde SOD, GPx ve CAT düzeylerinde kontrole göre belirgin bir düşüş olduğu belirtilmiştir (Aydın ve ark., 2001). Başka bir çalışmada diyetle tedavinin sonrasında, diyabetik kişilerde kan şekeri normale döndüğünde serum MDA düzeyinde düşme, eritrosit SOD ve GSH-Px düzeylerinde ise artma olduğu tespit edilmiştir (Sekeroglu ve ark., 2000).

Tip 2 diyabetlilerle yapılan bir çalışmada 30 diyabetli ve 20 sağlıklı kişinin antioksidan düzeyleri incelenmiş, diyabetlilerde plazma SOD aktivitelerinde artış, GSH-Px enzim aktivitesinde ise düşüş saptanmıştır (Palanduz ve ark., 2001). Eritrositlerde oksidatif strese karşı en etkili antioksidan GSH-Px'dır (Akkuş 1995).

Diyabetli hastalarda uzun süreli hiperglisemi durumlarında, kan glukoz düzeyleri iyi kontrol edilemediğinden, SOD ve GPx aktivitelerinin azalacağı, serbest oksijen radikallerinin tamamen detoksifiye edilemeyeceği ve böylelikle eritrosit membranı ve diğer hücresel yapılarda ciddi tahribatlar meydana gelebileceği bildirilmiştir (Çiğremiş ve ark., 2003).

Yaptığımız çalışmada elde ettiğimiz verilere göre beyin, böbrek ve eritrositte GSH-Px enzim aktivite düzeylerinde, diyabet kontrol grubunda (DK), kontrol grubuna(NK) kıyasla artış saptanırken, diyabet grubunun karaciğer dokusunda düşüş saptandı. *Bryonia multiflora* ekstraktının farklı dozlarda verildiği DB1, DB2, DB3 gruplarının diyabet kontrol grubuna göre GSH-Px enzim aktivite düzeylerinde, beyin dokusunda DB1, DB2, böbrek dokusunda DB2, karaciğer dokusunda ise yine DB2 grubunda artış izlendi. Eritrositlerde ise diyabet kontrol grubuna kıyasla düşüş izlendi. *Bryonia multiflora* ekstraktı verdiğimiz grupların GSH-Px enzim aktivite düzeylerini kontrol grubu ile kıyasladığımızda ise beyin dokusunda DB1 ve DB2 gruplarının, böbrekte DB2 ve DB3 gruplarının ve karaciğerde DB2 grubunun kontrol grubundan

daha yüksek değerlerde olduğu görüldü. Eritrositlerde ise tüm gruplarda düşüş tespit edildi.

Heracleum persicum ekstraktının farklı dozlarda verildiği DH1, DH2, DH3 gruplarından ise GSH-Px enzim aktivite düzeylerinin diyabet kontrol grubuna göre sadece beyin dokusunda DH2 grubunda artış izlendi. *Heracleum persicum* ekstraktı verdiğimiz grupların GSH-Px enzim aktivite düzeylerini kontrol grubu ile kıyasladığımızda ise beyin dokusunda DH2 grubunda, böbrekte tüm gruplarda, eritrositlerde DH1 grubunda artış görüldü. Karaciğer dokusunda ise tüm gruplarda düşüş tespit edildi.

Buradan yola çıkarak GSH-Px aktivite düzeylerinde belirlenen sonuçlarda, dalgalanmalar olmasına rağmen, genel anlamda ekstre verilen gruplardan özellikle DB2 grubunda ve DH2 grubunda belirgin olarak olumlu sonuçlar elde edildi. Bu sonuca dayanarak, bitki ekstrelerinin ikinci dozunun (200 mg/kg), hidrojen peroksit üzerinde inhibe edici etkisinin olabileceği sonucuna varabiliriz. *Heracleum persicum* ekstraktının özellikle böbrek dokusunda etkili olduğu görüldü. *Heracleum persicum*'un yapısında bulunan fitokimyasal bileşikler antioksidan etki göstererek, diyabetten en çok etkilenen dokulardan biri olan böbrek dokusunun hücrelerinde rejenerasyona sebep olmuş olabilir. Ayrıca ekstrelerin ikinci dozunun antioksidan etkisi ile oksidatif hasarın diyabetik nefropati gelişiminde etkili olarak renal korteksi lipid peroksidasyonundan korumuş olabileceğini, koruyucu etkisinin antihiperglisemik etkisine ve/veya serbest radikal yakalama etkisine bağlı olabileceğini söyleyebiliriz (Cojocel ve ark., 2005).

Öte yandan bu ekstraktın karaciğer GSH-Px enzim aktivite düzeylerinde düşüşe sebep olması, ekstraktın karaciğerde toksik etki yaratmış olabileceği şeklinde yorumlanabilir.

Karaciğer, böbrek, akciğer, eritrosit, testis, plasenta, iskelet ve kalp kasında bulunan Glutatyon S Transferaz (GST) enzimi, hücre içi taşıyıcı ve bağlayıcı özelliği ile detoksifikasyon yapar (Adachi, 1990; Sacks, 1994; Akkuş 1995).

STZ ile diyabet oluşturulan ratların eritrosit GST aktivitesinin araştırıldığı bir çalışmada diyabetik gruptaki GST aktivitesinin, kontrol grubuna göre arttığı belirtilmiştir (Ozkol ve ark., 2013).

Çalışmamızda diyabet kontrol grubu (DK) GST aktivite düzeyleri, tüm dokularda kontrol grubuna oranla yüksek bulundu. Bu artış oksidatif stres durumuna karşı koyma mekanizmasının bir sonucu olabilir.

Bryonia multiflora verilen tüm gruplarda doz arttıkça GST aktivite düzeylerinin beyin eritrosit ve karaciğerde azaldığı görüldü. Eritrosit ve karaciğerde en yüksek doz verilen DB3 grubunda, GST aktivite düzeylerinin kontrol grubundan daha düşük değerlerde olduğu tespit edildi. *Heracleum persicum* ekstraktının farklı dozlarda verildiği DH1, DH2, DH3 gruplarının GST aktivite düzeyleri, beyinde DH3 grubunda, eritrositlerde ise tüm gruplarda diyabet kontrol grubuna göre düşük saptandı.

Mevcut bilgiler ışığında diyabet kontrol grubumuzun önceki çalışmalarla uyumlu sonuçlar gösterdiği görüldü. *Bryonia multiflora* ekstraktı verilen gruplarda ekstraktın dozuna bağlı olarak yapısında bulunan etken maddelerin etkisinin de artmış olabileceği sonucuna varabiliriz. *Heracleum persicum* 'un ise eritrositlerde daha belirgin etkisi olduğu görüldü. Kullanılan ekstraktlar, bazı dokularda diyabetin yarattığı oksidatif stresi azaltıcı ve buna bağlı oluşan hasarı önleyici etki göstermiş olabilir.

Lipid peroksidasyonu son ürünlerinden birisi de malondialdehit (MDA)'dır. Serbest radikaller oto katalitik etkiyle lipidlerin okside olmasına ve membran hasarına yol açmaktadır (Stringer ve ark., 1989). Yapılan çalışmalarda deneysel olarak diyabet oluşturulan ratlarda ve diyabetik hastalarda serbest oksijen radikallerinin ve lipid peroksidasyonun önemli derecede arttığı ve oksidatif stresin diyabet etiyolojisinde ve diyabetin ilerlemesinde rolü olduğu bildirilmiştir (Pitkanen ve ark., 1992).

MDA, lipid peroksidasyonunun şiddetiyle orantılı olarak artar, ancak spesifik değildir. Aynı zamanda membran bileşenlerinin polimerizasyonuna ve çapraz bağlanmasına neden olabilir (Memişoğulları ve ark., 2005). Lipit peroksidasyonunun oksidatif stres kaynaklı dokuların hücre fonksiyon kaybında önemli bir rolü olduğu bildirilmiştir (Nielsen ve ark., 1997). Diyabetli çocuklarda lipit peroksidasyonu ve antioksidant durumu incelenmiş, bunların birçok hastalıkta olduğu gibi diyabette de patogeneze progresyon ve hücre disfonksiyonu ile bağlantılı olabileceği bildirilmiştir (Martin-Gallan ve ark., 2005).

Bir çalışmada 8 haftalık diyabetik sıçanların karaciğer dokusunda MDA düzeyinin arttığı görülmüş, artan oksidan stres, diyabetik kardiyomyopati, nefropati ve vasküler komplikasyonlardan sorumlu tutulmuştur (Yılmaz ve ark., 2004). Yapılan

başka bir çalışmada diyabetik sıçanların serum MDA düzeyinin anlamlı bir şekilde arttığı, uygulanan acı badem yağı sonucunda hem serum hem de eritrositlerde MDA düzeyinin anlamlı bir şekilde azaldığı belirlenmiştir (Demir ve Yılmaz, 2014).

Şekeroğlu ve arkadaşları, yaptıkları bir çalışmada, diyabetik kişilerin serum ve eritrositlerinde MDA düzeyinin arttığını rapor etmişler (Sekeroğlu ve ark., 2000). Yapılan başka bir çalışmada diyabetik sıçanların eritrosit membranında MDA düzeyinin arttığı, antioksidan enzimlerin aktivitesinin azaldığı, uygulanan tedavi edici ajanın oluşan bu değişiklikleri önlediği bildirilmiştir (Murugan ve Pari, 2007).

Streptozotosin kullanılarak diyabet oluşturulan bir çalışmada sıçanların serumunda lipid peroksidasyonunun en önemli göstergesi olan MDA-TBA düzeyinin arttığı, çam yağı verilen diyabetik sıçanların serumunda ise MDA-TBA düzeyinin önemli ölçüde azaldığı ifade edilmiştir. Ortaya çıkan bu azalmaya çam yağında bulunan antioksidan özellikli fitokimyasalların neden olduğu ifade edilmiştir (Saleem ve ark., 2003, Ku ve ark., 2007).

Heracleum persicum'un total fenolik bileşiminin, lipid peroksidasyon inhibe edici ve serbest radikal süpürücü etkisi olduğu belirlenmiştir (Çoruh ve ark., 2007).

Yaptığımız MDA aktivite düzeyleri sonuçlarına göre, diyabet kontrol grubumuz (DK) kontrol grubu ile kıyaslandığında tüm dokularda istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlemlendi. Bu artışın sebebi diyabette artan oksidatif strese bağlı olarak lipid peroksidasyonun son ürünü olan MDA'nın artması olabilir. Öte yandan çalışmamızda hem *Bryonia multiflora* ekstraktının verildiği DB1, DB2 ve DB3 gruplarında hem de *Heracleum persicum* ekstraktının farklı dozlarda verildiği DH1, DH2 ve DH3 gruplarının beyin, eritrosit, böbrek ve karaciğer dokularında diyabet kontrol grubuna oranla MDA düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş gözlemlendi ($p < 0.05$). Ekstrakt verilen gruplarda MDA aktivitesinin düşmesi, uygulanan ekstraktların yapısında bulunan antioksidan özelliğe sahip fitokimyasalların, diyabette artan serbest radikalleri süpürücü etki yaparak ve oksidanları inaktif hale getirerek, diyabetin neden olduğu oksidatif stres durumunu baskılamış olabileceği sonucuna varılabilir.

Antioksidan etkiye sahip olan süperoksit dismutaz (SOD) enzimi kollojen dokuyu süperoksit radikalinin zararlı etkilerinden koruyarak lipid peroksidasyonunu inhibe eder (Aslan ve ark., 1995). STZ ile diyabet oluşturulan sıçanlarda böbrek MDA konsantrasyonlarının arttığı, süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz aktivitesinde ise

azalma olduğu bildirilmiştir (Haluzik ve Nedvidkova, 2000). Literatürde diyabet hastalarının SOD düzeylerinde düşüş olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur (Anwar ve Meki, 2003; Abou-Seif ve Youssef, 2004; Go ve ark., 2015).

Myrtus communis su ekstreinin farklı dozlarda uygulandığı bir çalışmada gruplarda SOD seviyesi, diyabetik kontrol grubundaki ratlara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (Baz, 2014).

Tip 2 diyabetik hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası oksidatif durumu gözlemek için yapılan bir çalışmada, Tip 2 diyabetik hastalarından alınan örneklerde, tedavi sonrası dönemde kan glukoz düzeyindeki düşüşe paralel olarak HbA1c, MDA ve trigliserit düzeylerinde anlamlı bir düşüş gözlenirken; SOD ve CAT düzeylerinde ise anlamlı bir artış görüldü (Halifeoğlu ve ark., 2005) Başka bir çalışmada Yam verilen diyabet tedavi gruplarında serum antioksidan aktivitelerinde MDA ve GSSG seviyelerindeki düşüşün aksine GSH ve SOD seviyelerinde artış görüldü. (Go ve ark., 2015).

Bir çalışmada değişik cins, yaş ve ırktan oluşturulan hasta gruplarının, eritrosit SOD ve CAT parametrelerinde, kontrol grubuna göre anlamlı derecede görülen artışın nedeni olarak oksidatif stres gösterilmiştir (Valle ve ark., 2005). Başka bir çalışmada diyabet oluşturulduktan sonra (DM+PGB) grubuna 8 hafta süreyle Pregabalin (50 mg/gün) intraperitoneal yolla verilmiş, diyabet (DM) grubu süperoksit dismutaz SOD aktivitesinde kontrol grubuna göre azalma saptanmıştır. DM+PGB grubunda MDA değerleri DM grubuna göre anlamlı bir şekilde düşük saptanırken, SOD aktivite düzeyi ise yüksek bulunmuştur (Balduz, 2014). Diyabette bozulmuş oksidan, antioksidan dengesinin düzeltilmesi için SOD düzeyinin takip edilmesinin faydalı olacağı vurgulanmıştır (Yegin ve Mert, 2013).

Çizelge 4.4.4.a. ve Çizelge 4.4.4.b.'de görüldüğü gibi çalışmamızda, diyabet kontrol grubunda normal kontrol grubuna kıyasla, beyin ve böbrek dokusunda SOD aktivite düzeyinde önemsiz bir artış gözlendi ($p > 0.05$). Öte yandan eritrosit ve karaciğerde, önceki çalışmaların sonuçlarıyla uyumlu olacak şekilde diyabet kontrol grubumuzun (DK) SOD düzeyinde, kontrol grubuna oranla düşüş gözlenirken, karaciğerdeki düşüş oranı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$).

Ayrıca beyin dokusu SOD düzeyinde diyabet kontrol grubunun dışında kalan tüm gruplarda düşüş izlendi. Düşüş oranı DB1, DB2, DH1 ve DH2 gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$)

Bryonia multiflora ekstraktı verilen DB1, DB2 ve DB3 gruplarının tümünün karaciğer ve eritrosit dokularında, diyabet kontrol grubuna oranla, SOD düzeyinde artış gözlemlendi. En yüksek dozda ekstrakt verilen DB3 grubunun karaciğer dokusunda artış oranı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Böbrek dokusunda ise DB1 ve DB2 grubunda diyabet kontrol grubuna oranla artış görülürken, normal kontrol grubuna göre ise DB1, DB2 ve DB3 gruplarının tümünde artış tespit edildi.

Heracleum persicum ekstraktı verilen DH1, DH2 ve DH3 gruplarının SOD düzeyi, sağlıklı grubumuz olan normal kontrol grubu (NK) ile karşılaştırıldığında, beyin dokusunda SOD aktivite düzeyinde azalma, karaciğer dokusunda sadece DH1 grubunda artış, eritrosit ve böbrek dokularında ise ekstrakt verilen tüm gruplarda artış gözlemlendi.

DH1, DH2 ve DH3 gruplarının SOD aktivite düzeyleri, diyabet kontrol grubu (DK) ile karşılaştırıldığında, böbrek dokusunda DH3 (400 mg/kg) grubunda ve karaciğerde DH1 ve DH3 gruplarında artış gözlenirken, eritrositte ise *Heracleum persicum* ekstraktı verilen DH1, DH2 ve DH3 gruplarının tümünde artış tespit edildi.

Bu sonuçtan yola çıkarak aslında diyabette tedavi gruplarında beklenen SOD düzeyinde, uyguladığımız bitki ekstraktlarının beyin dokusu dışında çalıştığımız tüm dokularda farklı dozlarının etkili olduğunu gördük. Fakat *Bryonia multiflora* ekstraktı verdiğimiz grupların belirgin bir şekilde özellikle eritrosit ve karaciğer dokuları üzerinde antioksidan etki göstermiş olabileceği sonucuna varabiliriz. *Heracleum persicum* verilen gruplarda ise ekstraktın SOD aktivitesi üzerinde, özellikle eritrositler üzerinde belirgin bir etkiye sahip olmuş olabileceği düşünülmektedir.

Elde edilen sonuçlarda da görüldüğü üzere, sıçanlara verilen *Heracleum persicum* ve *Bryonia multiflora* bitkilerinin antioksidan etkiye sahip olduğu görüldü. Ekstraktların STZ ile diyabet oluşturulmuş ratlarda, diyabette artmış olan oksidatif stresi, serbest radikaller üzerine doğrudan etki göstererek ya da hiperglisemiye önleyerek azaltmış olabileceği sonucuna varılabilir.

Çalışmanın tamamından elde edilen verilerden yola çıkarak vardığımız sonuç ve önerileri şöyle sıralayabiliriz;

- ✓ Yaptığımız çalışma süresince, gruplarımızın kan şekeri ölçüm sonuçlarına göre, ekstrakt verdiğimiz diyabetik sıçanların kan şekeri seviyesinde yaklaşık 2 haftalık bir zaman periyodu içerisinde sağlıklı gruba yakın değerler kaydedilerek, kan şekeri seviyelerinde ilk güne oranla ciddi bir düşüş tespit edildi. Ayrıca diyabet oluşturulduktan sonra bitki ekstraktı verilen gruplarda, glikozillenmiş hemoglobin (HbA1c) düzeylerinin de diyabet grubuna kıyasla önemli oranda düşük bulunarak, sağlıklı bireylerdeki gibi normal aralıklarda olması bu sonuçların kan şekeri sonuçlarını destekleyici nitelikte olduğunu gösterdi. Böylece uyguladığımız ekstraktların önemli derecede antihiperglisemik etkisi olabileceği kanaatine varıldı. Kan glukoz düzeyinin kontrol altına alınması diyabete bağlı mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyon riskini de azaltacağından bu sonuçların önemli olduğu ve bu çalışmanın ileride histopatolojik çalışmalarla da desteklenmesi gerektiği düşünülmektedir.
- ✓ Uyguladığımız ekstraktların hiperlipidemiye kısmen de olsa düşürücü yönde etki gösterdiği görüldü. Bu durumun bitkilerin yapısında bulunan sterollerden kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Kardiyovasküler hastalık riskinde lipit profilinin önemi göz önünde bulundurulduğunda elde ettiğimiz sonuçların diyabetin neden olabileceği kardiyovasküler riski de azaltabileceği kanaatindeyiz.
- ✓ *Bryonia multiflora* ve *Heracleum persicum* verdiğimiz grupların böbrek yetmezliğinin de bir belirtisi olan artmış Kreatinin ve Bun düzeylerini azalttığı görüldü. Her iki ekstrede de birinci ve ikinci dozun etkili olduğu gözlemlendi. Buradan yola çıkarak uyguladığımız ekstrelerin, uygun doz belirlendiğinde, özellikle diyabetin yol açtığı nefropatinin önüne geçerek, renal fonksiyonel bozuklukları engelleyebileceği kanaatine varılmıştır.
- ✓ Diyabette beklenen durumun aksine ekstre verilen gruplarımızın kan glukoz değerleri düşük saptanırken, insülin düzeylerinde belirgin bir artış kaydedildi. İnsülin seviyesi *Heracleum persicum* ekstresinin bazı dozlarında sağlıklı grubumuz olan kontrol grubundan daha yüksek seviyede ölçüldü. Bu durum

çalışmamızın önceki verilerini destekleyici yönde olup, verdiğimiz ekstrelerin yapısında bulunan furanokumarinlerin, kukurbitasinlerin veya farklı bir etken maddenin pankreas dokusunda fonksiyonel hücreleri stümile edici veya yenileyici etki göstermiş olabileceği ve insülin sekresyonu ve direncinde etkili olabileceğini göstermiştir. Bu bitkilerin fitokimyasal bileşiklerinin etki mekanizmalarının daha kapsamlı çalışmalarla desteklenmesi gerektiği düşüncesindeyiz. Bu sonuçların ayrıca pankreas dokusunun histopatolojik olarak incelenmesiyle de desteklenmesi gerekmektedir.

- ✓ Yaptığımız ölçümler sonucunda hem *Bryonia multiflora* bitkisinin hem de *Heracleum persicum* bitkisinin antioksidan etki gösterdiği görüldü. Diyabetin patogeneğinde rol oynayan oksidatif stresin kronik etkilerinin, bitki ekstralarının yapısında bulunan fenolik bileşiklerin ve triterpenik asitlerin antioksidan etkisiyle inaktive edildiğini, çeşitli dokularda oluşan oksidatif stres kaynaklı hasarı iyileştirici etki gösterdiğini, hücre yenilenmesine katkıda bulunduğunu, diyabette oksidan durumun sebep olduğu komplikasyonları önlediğini düşünmekteyiz.
- ✓ Bu çalışmadan elde ettiğimiz sonuçlara göre bitki ekstralarının verildiği gruplarda neredeyse uygulanan tüm parametrelerde, diyabetli grupların aksine sağlıklı bireylerde olması gereken değerlerin kaydedilmesi, bu bitkilerin diyabet üzerine iyileştirici etkisinin olabileceğini gösterdi. Bitkilerin antidiyabetik etkisinin, yaptığımız çalışmayı destekleyici yönde kapsamlı araştırmalarla desteklenmesi gerektiği, bunun diyabete yönelik tedavi uygulamalarında yeni bir kapı aralayacağı ve yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi adına önemli bir adım olacağı düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

- Abacı, A., Böber E., Büyükgediz A., 2007. Tip 1 Diyabet. *Güncel Pediatri*, 5: 1-10.
- Abeş, M., 2009. Ulusal çocuk cerrahisi kongrelerinden iskemi-reperfüzyon hasarlanmasına genel bir bakış. *Çocuk Cerrahisi Dergisi*, 23 (2): 63-69.
- Abou-Seif, M. A., Youssef, A. A., 2004. Evaluation of some biochemical changes in diabetic patients. *Clin. Chim. Acta.*, 346: 161-170.
- Adachi, Y., Honi, K., Takahashi, Y., 1990. Serum GST activity in liver disease. *Clinica Chimica Acta.*, 106: 243-255.
- Aebi, H., 1974. *Catalase*. In: Bergemeyer, H U., ed. Methods of Enzymatic Analysis. Academic Press, New York-London. 673-684.
- Akalın, F., 2014. *Sivelestat ve Edaravone'nun Detorsiyone Sıçan Overindeki İskemi-Reperfüzyon Hasarına Karşı Koruyucu Etkisi* (uzmanlık tezi, basılmamış). Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İzmir.
- Akalın, S., Aslan, M., Başkal, N., 2000. *Diabetes Mellitus Tedavisinde Hasta Eğitiminin Önemi*. Gri Tasarım, (Editör: Yılmaz, C.). Diabetes Mellitus, 2000: 47-52.
- Akkaya, H., Çelik, S., 2010. Ratlarda diyabet öncesi ve sonrası oksidan-antioksidan durum. *F.Ü. Sağ. Bil. Vet. Derg.*, 24 (1): 05 – 10.
- Akkuş, İ., 1995. *Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri*. Mimoza Yayınları, Konya. 38.
- Aksoy, Y., 2002. Antioksidan Mekanizmada Glutatyonun Rolü. *Klinik Tıp Bilimleri*, 22: 442-448.
- Aktümsek, A., 2001. *Anatomi ve Fizyoloji*. Nobel Yayın Dağıtım, Ankara. 189-192.
- Al-Adsani, A., Memon, A., Suresh, A., 2004. Pattern and Determinants of Dyslipidemia in Type 2 Diabetes Mellitus patients in Kuwait. *Acta. Diabetol.*, 41: 1295.

- Alarcon-Aquilar F. J., Jimenz-Estrada M., Reyes-Chilpa, R., Gonzales-Paredes, B., Contreras-Weber C.C., Roman-Ramos, R., 2000. Hypoglycemic activity of root water decoction, sesquiterpenoids, an one polysaccharide fraction from *Psacalium decompositum* in mice. *J. Ethnopharmacol.*, **69**: 207-15.
- Alemzadeh, R., Wyatt, D. T., 2004. Diabetes Mellitus. (Editors: Behrman, R.E., Kliegman, R.M, Jenson, H.B). *Nelson Textbook of Pediatrics. Pennsylvania: Elsevier Saunders*, **58**: 1947-1972.
- Aliyev, E., 2005. *Atrisorb Uygulanmış ve Radikal Süpürücü Enzimler (Superoxide Dismutase (Sod) ve Catalase (Cat) Verilmiş Köpeklerin Dişeti Dokularında Radikal Süpürücü Enzimlerin (Sod, Cat ve Glutathione Peroxidase) Aktivitelerinin Zamana Göre Değişimi* (doktora tezi, basılmamış). Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Samsun.
- Almind, K., Doria, A., Kahn, C. R., 2001. Putting the genes for type II diabetes on the map. *Nat. Med.*, **7**: 277-279.
- Altan, N., Dinçel, S.A., Koca, C., 2006. Diabetes mellitus and oxidative stress. *Türk Biyokimya Dergisi*, **31** (2): 51–56.
- Altan, N., Yigit, S., Elmalı, E., Malhatun, E., Rota, S., Kılıc, N., 1997. Effects of the sulfonylurea glyburide on superoxide dismutase in streptozotocine-induced diabetic rat muscle. *General Pharmacology*, **28**: 795-796.
- Altaş, S., Gürsu, M. F., Bulmuş, F. G., 2011. Adipoz Dokudan Salınan Yeni Adipokinler. *Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi*, **6**: 17.
- American Diabetes Association (ADA), 2007. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, **30**: 42-47.
- American Diabetes Association (ADA), 2010. *File with Diabetes*: 5507-04.
- American Diabetes Association (ADA), 2013a. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, **36**: 67–74.
- American Diabetes Association (ADA), 2013b. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*, **36**: 11-66.
- Ames, B.N., Shigenaga, M. K., Hagen, T. M., 1993. Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **90** (17): 7915-22.

- Anderson, R. A., Roussel, A. M., Zouari, N., Mahjoub, S., Matheu, J. M., Kerkeni, A., 2001. Potential antioxidant effect of zinc and chromium supplementation in people with type II diabetes mellitus. *Journal of American Nutrition*, 20(3): 212-218.
- Andican, Z. G., 2000. *Oksidatif DNA hasarının göstergesi olan 8-hidroksi deoksiguanozin'in analiz yöntemi ve STZ diabetik sıçanlara uygulanması*. İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü (doktora tezi, basılmamış). İstanbul.
- Anisimov, V. N., Popovich, I. G., Zabezhinski, M. A., 2006. Melatonin as antioxidant geroprotector and anticarcinogen. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1757: 573-589.
- Anonim, 1983. *British Herbal Pharmacopoeia: British Herbal Medicine Association*, London.
- Anonim, 2007. Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus, *Diabetes Care*, 30: 42-47.
- Anonim, 2010. <http://www.ibreliler.com/tubives/bitki-04427-apiaceae-heracleum-persi-desf.html>. Erişim tarihi: 04.05.2016.
- Anonim, 2011. *Tıbbi Laboratuvar, Kanda Bilirubin Ve Enzim Analizleri*, MEB, Ankara.
- Anonim, 2013. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. *Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzleme Kılavuzu*, (Editör: Satman, İ.) 6. Baskı.
- Anonim, 2014. <http://www.hayatisaglik.com/saglik-bilgiler/pankreas-ve-hastaliklari.html>. Erişim tarihi: 28.07.2016
- Anonim, 2015. TURKDİAB, *Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi 2015*. Türkiye Diyabet Vakfı, Nisan. S-14, 5. baskı
- Anonim, 2016a. <http://www.glucomax.com.tr/index.php/bilinmesigerekenler.html>. Erişim tarihi 05.07.2016.
- Anonim, 2016b. http://www.mun.ca/biology/scarr/Insulin_posttranslational_modification.htm. Erişim tarihi: 09.03.2016
- Anonim, 2016c. <http://www.jinekolojivegebelik.com/2013/09/hamilelikte-hba1c-degeri.html>. Erişim tarihi: 27.07.2016

- Anonim, 2016d. https://tr.wikipedia.org/wiki/Hemoglobin_A1c. Erişim tarihi: 15.03.2016
- Anonim, 2016e. <http://www.netdoktorum.net/haber/1707/kreatinin-nedir-yuksekligi-dusuklugu>. Erişim tarihi: 30.06.2016.
- Anonim, 2016f. <https://tr.wikipedia.org/wiki/%C3%9C>. Erişim tarihi: 05.07.2016.
- Anonim, 2016g. http://www.tubives.com/index.php?sayfa=1&tax_id=3912 Erişim tarihi: 04.05.2016
- Anonim, 2016h. https://www.itis.gov/servlet/SingleRpt/SingleRpt?search_topic=TSN&search_value=22347#null. Erişim tarihi: 25.10.2016.
- Anwar, M. M., Meki, A. M. R., 2003. Oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats: effects of garlic oil and melatonin. **Comp. Biochem. Physiol.**, 135: 539-47.
- Aouacheri, O., Saka, S., Krim, M., Messaadia, A., Maldi, I., 2014. The Investigation of the Oxidative Stress-Related Parameters in Type 2 Diabetes Mellitus. **Can J Diabetes**, 39 (1): 9-44.
- Arnold, N., Baydoun, S., Chalak, L., Raus, T., 2015. A contribution to the flora and ethnobotanical knowledge of Mount Hermon, Lebanon Fl. **Medit.**, 25: 13-55.
- Arasan, S., Kaya, I., 2015. Some important plants used against diabetes in folkloric medicine in Savur (Mardin/Turkey) area and their application areas. **Scientific Papers. Series A. Agronomy**, 8: 2285-5785.
- Arslan, P., 2003. Diyabetin Kronik Komplikasyonlarında ve Önlenmesinde Tıbbi Beslenme Tedavisi. **Türk Diyabet Yıllığı**, 16: 89-97.
- Arulselvan, P., Subramanian, S.P., 2007. Beneficial effects of *Murraya koenigii* leaves on antioxidant defense system and ultra structural changes of pancreatic β -cells in experimental diabetes in rats. **Chemico-Biological Interactions**, 165: 155-164.
- Asgarpanah, E. J., Dadashzadeh, G. M., Ahmadi, M., Ranjbar, R., Ardebily, M. S. A., 2012. Chemistry, pharmacology and medicinal properties of *Heracleum persicum* Desf. **Journal of Medicinal Plants Research**, 6 (10): 1813-1820.
- Ashcroft, F. M., Rorsman, P., 2012. Diabetes mellitus and the beta cell: the last ten years. **Cell**, 148: 1160–1171.
- Aslan, R., Dündar, Y., Eryavuz, A., Bülbül, A., Küçükkurt, İ., Fidan, A. F., Akıncı, Z., 2005. Effects of Different Dietary Levels of *Yucca Shidigera* powder (deodorase)

- added to diets on performance, some hemotological and biochemical blood parameters and total antioxidant capacity of laying hens. **Revue. Med. Vet.**, 156 (6): 350-355.
- Aslan, R., Şekeroğlu, R., Bayıroğlu, F., 1995. Serbest Radikal Türlerinin Membran Lipit Peroksidasyonuna Etkileri ve Hücresel Antioksidan Savunma. **Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi**, 2: 137-142.
- Atalay, M., Laaksonen, D. E., 2002. Diabetes, oxidative stres and phsical exercise. **Journal of Sports Science and Medicine**, 1: 1-14,
- Avcı, A., 2001. **Diyabet olusturulmus ratlarda böbrek antioksidan savunma sistemi ve E vitaminin etkileri**. A.Ü. Tıp Fakültesi (uzmanlık tezi, basılmamış), Ankara.
- Aydin, A., Orhan, H., Sayal, A., Ozata, M., Sahin, G., Isimer, A., 2001. Oxidative stress and NO related parameters in Type II Diabetes Mellitus: effects of glycemic control. **Clin. Biochem.**, 34: 65-70.
- Aynehchi, Y., 1991. **Pharmacognosy and Medicinal Plants of Iran**. Tehran University Press, 125.
- Aynehchi, Y., Aliabadi, Z., Salehi-Surmaghi, M.H., 1978. Furanocoumarines in roots of *Heracleum persicum*. **Acta Horticulture**, 73: 103–107.
- Aysu, T., 2011. ***Heracleum Persicum* Bitkisi Saplarının Enerji Hammaddesi Olarak Değerlendirilmesi** (yüksek lisans tezi, basılmamış). Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Van.
- Ayvalık, S. Z., 2006. **Deneyisel Olarak Oluşturulan Tip 2 Diyabette Taurinin Oksidan-Antioksidan Sistemler Üzerine Etkisi**. Uludağ Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü (yüksek lisans tezi, basılmamış), Bursa.
- Ayvaz G., Kan E., 2010. Tip 2 diyabetes mellitus tedavisinde oral antidiyabetik ilaçlar tip 2 diyabetes mellitus tedavisi. **MİSED**, 23: 8-13.
- Azzi, A., Gysin, R., Kempna, P., Ricciarelli, R., Villacorta, L., Visarius, T., Zingg, J. M., 2003. The role of α -tokopherol in preventing disease: from epidomiology and molecular events. **Molecular Aspects of Medicine**, 24: 324-336.
- Bader, N., Bosy-Westphal, A., Koch, A., Mueller, M. J., 2006. Influence of vitamin C and E supplementation on oxidative stress induced by hyperbaric oxygen in healthy men. **Ann. Nutr. Metab.**, 503: 173-176.

- Balduz, M., 2014. *Pregabalinin Diyabetik Ratlarda Beyin Dokusu Ve Siyatik Sinir Üzerine Koruyucu Etkisinin Araştırılması* (uzmanlık tezi, basılmamış). Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Elazığ.
- Bast, A., Haenen, G. R., Doelman, C. J., 1991. Oxidants and antioxidants: state of the art. *Am. J. Med.*, **91**: 2-13.
- Baydas, G., Canatan, H., Turkoglu, A., 2002. Comparative analysis of the protective effects of melatonin and vitamin C on streptozocin-induced diabetes mellitus. *J. Pineal Res.*, **32**: 225-230.
- Baynes, J. W., 1991. Role of oxidative stress in the development of complications in diabetes. *Diabetes*, **40**: 405-412.
- Bayraktar, M., 2001. Oral hipoglisemikler. *Türkiye Tıp Dergisi*, **8**(1): 35-44.
- Baz, H., 2014. *Streptozotocinle İndüklenen Diyabetli Ratlar Üzerinde Myrtus communis L. Yaprağı Su Ekstresi Etkilerinin Araştırılması* (yüksek lisans tezi, basılmamış). Atatürk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Erzurum.
- Bedoya, F. J., 1996. N-monomethyl-arginine and nicotinamide prevent streptozotocin-induced double strand DNA break formation in pancreatic rat islets. *Experientia*, **43** (12): 1528-1533.
- Bell, R. H. Jr., Hye, R. J., 1983. Animal models of diabetes mellitus: physiology and pathology. *J. Surg. Res.*, **35** (5):433-60.
- Benigni, R., Capra, c., Catto, P.E., 1962. *Piante Medicinali Chimica Farmacologia E Terapia*, Inverni. & Della Beffa, Milano. **1**: 165-6.
- Berdannier C. D., 1991. The BHE rat: an animal model for the study of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Faseb J.*, **5**: 2139-2144.
- Beutler, E., Duron, O., Kelly, B. M., 1963. Improved method for the determination of blood glutathione. *J. Lab. Clin. Med.*, **61** (5): 882-888.
- Bompart, G. J., Prevot, D. S., Bascands, J. L., 1990. Rapid automated analysis of glutathione reductase, peroxidase, and s-transferase activity. *Clin. Biochem.*, **23**: 501-504.
- Bors, W., Heller, W., Michel, C., Saran M., 1990. Flavonoid as antioxidants: Determination of radical-scavenging efficiencies. *Methods in Enzymology*, **186**: 343-355.

- Boutin, J., Audinot, V., Ferry, G., Delagrangé, P., 2005. Molecular tools to study melatonin pathways and actions. *Trends in Pharmacological Sciences*, **26**: 412-419.
- Boyle, J. P., Honeycutt, A. A., Narayan, K. M., Hoerger, T. J., Geiss, L. S., Chen, H., Thompson, T. J., 2001. Projection of diabetes burden through 2050: impact of changing demography and disease prevalence in the U.S. *Diabetes Care*, **24**: 1936-1940.
- Bölükbaş, N., 2004. Tanı Çalışmaları ve Yorumlanması, *Atatürk Üniv. Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi*, **7** (2): 118-124.
- Braunwald, E., Fauci, A. S., Kasper, D. L., Hauser, S. L., Longo, D. L., Jameson, J. L., 2004. *Harrison İç Hastalıkları Prensipleri*. Nobel Kitapevleri, İstanbul. 2109-2137.
- Braunwald, E., Fauci, A., Kasper, D., Hauser, S. L., Longo, D. L., Jameson, J. L., 2003. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York. 2019-2025.
- Brownlee, M., 2001. Biochemistry and molecular biology of diabetic complications. *Nature*, **414**: 813-820.
- Brownlee, M., Hirsch, I. B., 2006. Glycemic variability: A hemoglobin A1c-independent risk factor for diabetic complications. *JAMA*, **295** (14): 1707-1708.
- Bukan, N., Sancak, B., Yavuz, O., Koca, C., Tutkun, F., Özcelikay, T. A., Altan, N., 2003. Lipid peroxidation and scavenging enzyme levels in the liver of streptozotocin-induced diabetes rats. *Indian. J. Biochem. Biophys.*, **40** (6): 447-450.
- Burtis, C. A., Ashwood, E. R., 2005. Vitaminler. *Klinik Kimyada Temel İlkeler*. Palme Yayınları, Ankara. 332-333.
- Butler, P. C., Rizza, R. A., 1989. Regulation of carbohydrate metabolism and response to hypoglycemia. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.*, **18**: 1-25.
- Campbell, E. J., Senior, R. M., McDonald, J. A., 1982. Proteolysis by neutrophils. Relative importance of cell substrate contact and oxidative inactivation of proteinase inhibitors in vitro. *J. Clin. Invest.*, **70**: 845-852
- Carl, A., Burtis, R., Edward, R., Ashwood, M. D., 2003. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*. Philadelphia. 790-796.

- Carlberg, I., Mannervik, B., 1985. Glutathione reductase. ***Methods Enzymol.*, 113: 484-490**
- Carl-David, A., Stenram, U., Torffvit, O., Agardh, E., 2002. Effects of inhibition of glycation and oxidative stress on the development of diabetic nephropathy in rats. ***Journal of Diabetes Its Complications*; 16: 395-400.**
- Cemeli, E., Baumgartner, A., Anderson, D., 2009. Antioxidants and the Comet Assay. ***Mutat. Res.*, 681: 51-67.**
- Cengiz, M., Cengiz, S., 2000. Tip II diyabetli hastalarda C vitamini uygulamasının eritrosit glutatyon ve HbA1c düzeyleri üzerine etkisi. ***Cerrahpaşa Tıp Derg I*, 31 (4): 211-215.**
- Ceriello, A., 2003. New insights on oxidative stress and diabetic complications may lead to a "causal" antioxidant therapy. ***Diabetes Care*, 26: 1589-1596.**
- Champe, P. C., Harvey, R. A., 1997. ***Biyokimya, Lippincott's Illustrated Review Serisinden.*** Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul. 330-340.
- Cheeseman, K. H., Slater, T. F., 1993. An introduction to free radical biochemistry. ***British Medical Bulletin*, 49: 481-493.**
- Chen, H., Yen, G., 2007. Antioxidant activity and free radical scavenging capacity of extracts from guava (*P. guajava* L.) leaves. ***Food Chemistry*, 101: 686-694.**
- Clissold, S.P., Edwards, C., 1988. Acarbose. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential. ***Drugs*, 35 (3): 214-243.**
- Cojocel, C., Al-Maghrebi, M., Thomson, M. S., Rawoot, P., Raghupathy R., 2005. Modulation of the transforming growth factor Beta 1 by vitamin E in early nephropathy. ***Med. Prin.c Pract.*, 14: 422-429.**
- Cong, L. N., Chen, H., Li, Y., Zhou, L., Taylor, S. I., Quon, M. J., 1997. Physiological Role of Akt in Insulin-Stimulated Translocation of GLUT4 in Transfected Rat Adipose Cells. ***Molecular Endocrinology*, 11 (13): 1881-1890.**
- Cornelli, U., 2009. Antioxidant use in nutraceuticals. ***Clin. Dermatol.*, 27: 175-94.**
- Craighead, J. E., 1981. Viral diabetes mellitus in man and experimental animals. ***Am. J. Med.*, 70 (1): 127-134.**
- Cumhur, M., 2001. ***Temel Anatomi***, METU Press, Ankara. 248-250.

- Çambay, Z., 2009. ***Deneyisel Diyabetik Ratlarda Nar (Punica granatum L.) Çiçeğinin Beyindeki Oksidatif Hasara ve Bilişsel İşlevlere Olan Etkilerinin Araştırılması*** (doktora tezi, basılmamış). Fırat Üniversitesi, Fen Bilimleri, Enstitüsü, Elazığ.
- Çavdar, C., Sifil, A., Çamsarı, T., 1997. Reaktif oksijen partikülleri ve antioksidan savunma. ***Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*, 4:** 92-95.
- Çetinalp, Ş., Tüzün, M., 2005. ***Diyabetes Mellitus Cep ve El Klavuzu***. Ermat Matbacılık, İzmir. 35-45.
- Çiğremiş, Y., Köse, M., Özügür, F., Türköz, Y., Eğri, M., 2003. Tip I diabetes mellitus'lu hastaların eritrosit içi Cu, Zn-SOD, CAT ve GSH-Px antioksidan enzim düzeylerinin araştırılması, ***Gazi Üniversitesi Fen Bil Derg*, 16 (2):** 239-244.
- Çolak, A., 2010. ***Deneyisel Diyabette Döteryumu Azaltılmış Su Tüketiminin Eritrosit Ve Pankreas Antioksidan-Oksidan Sistem Parametreleri Üzerine Etkisinin İncelenmesi*** (yüksek lisans tezi, basılmamış). Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul.
- Çoruh, N., Sağdıçoğlu, Celep, A.G., Özgökçe, F., 2007. Antioxidant properties of *Prangos ferulacea* (L.) Lindl., *Chaerophyllum macropodum* Boiss. and *Heracleum persicum* Desf. from Apiaceae family used as food in Eastern Anatolia and their inhibitory effects on glutathione-S-transferase. ***Food Chemistry*, 100:** 1237–1242.
- Dabelea, D., Pettitt, D. J., Jones, K. L., Arslanian, S. A., 1999. Type 2 diabetes mellitus in minority children and adolescents. An emerging problem. ***Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.*, 28:** 709-729.
- Dalar, A., Konczak, I., 2013. Phenolic contents, antioxidant capacities and inhibitory activities against key metabolic syndrome relevant enzymes of herbal teas from Eastern Anatolia. ***Industrial Crops & Products*, 44:** 383-390.
- Dalgıç, N., Yetkin, D., 1985. Lipoproteinler, Yapı ve Fonksiyonları. ***Türkiye Klinikleri*, 5:** 2.
- Das, B., Kundu, J., Bachar, S. C., Uddin, M. A., Kundu, J. K., 2007. Antitumor and antibacterial activity of ethylacetate extract of *Luwigia hyssopifolia* Linn and its active principle piperine. ***PJPS*, 20:** 128-131.

- Davies, M. J., 2003. Singlet oxygen-mediated damage to proteins and its consequences. **Biochem. Bioph. Res. Co.**, **305**: 761-770.
- Davis, P.H, 1972. **Flora of Turkey and the East Aegean Islands**. Edinburgh University Press, Edinburgh. 204-6.
- Demir, E., Yılmaz, Ö., 2014. Streptozotosin ile Tip-1 diyabet oluşturulan sıçanlarda acı badem yağının serum ve eritrositlerdeki bazı biyokimyasal parametrelere etkisi. **Marmara Pharmaceutical Journal**, **18**: 13-21.
- Doğan, A., 2015. **Deneyisel Diyabet Oluşturulan Sıçanlarda Bazı Bitki Ekstraktlarının İyileştirici Etkilerinin Araştırılması** (doktora tezi, basılmamış). Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Van.
- Dogan, A., Celik, İ., Kaya, M.S., 2015. Antidiabetic properties of lyophilized extract of acorn (*Quercus brantii* Lindl.) on experimentally STZ-induced diabetic rats. **Journal of Ethnopharmacology**, **176**: 243–251.
- Dröge, W., 2002. Free radicals in the physiological control of cell function. **Physiol. Rev.**, **82**: 47–95.
- Dulloo, A. G., 2005. A role for suppressed skeletal muscle thermogenesis in pathways from weight fluctuations to the insulin resistance syndrome. **Acta Physiologica Scandinavica**, **184**: 295-307.
- Duman, C., Erden, F., 2004. Birinci basamak sağlık hizmetlerine yönelik biyokimyasal laboratuvar verilerinin kısa yorumlanması, **STED**, **13** (7): 256- 261.
- Durrington, P., Sniderman, A., 2001. **Fast Facts-Hyperlipidaemia** (Editör: Uzm Dr. Arif Nihat Dursun). And Danışmanlık Eğitim Yayıncılık ve Organizasyon. 144.
- Dündar, Y., Aslan, R., 2000. **Hekimlikte oksidatif stres ve antioksidanlar**. Afyon Kocatepe Üniversitesi Yayınları, Afyonkarahisar. 107.
- Dündar Y, Aslan., R., 1999. Oksidan-Antioksidan Denge ve Korunmasında Vitaminlerin Rolü. **Hayvancılık Araştırma Dergisi**, **9**: 32-39.
- Eidi, A., Eidi, M., Sokhteh, M., 2007. Effect of fenugreek (*Trigonella foenum-graecum* L) seeds on serum parameters in normal and streptozotocin-induced diabetic rats. **Nutrition Research**, **27**: 728–733.
- Eidi, A., Eidi, M., Darzi, R., 2009. Antidiabetic effect of *Olea europaea* L. in normal and diabetic rats. **Phytotherapy Research**, **23**: 347-50.

- El-Moselhy, M. A., Taye, A., Sharkawi, S. S., El-Sisi, S. F., Ahmed, A. F., 2011. The antihyperglycemic effect of curcumin in high fat diet fed rats Role of TNF- α and free fatty acids. **Food Chem. Toxicol.**, **49**: 1129-40.
- El-Zein, O., Kreydiyyeh, S. I., 2011. Pine bark extract inhibits glucose transport in enterocytes via mitogen-activated kinase and phosphoinositol 3-kinase. **Nutrition**, **27**: 707–712.
- Ernster, L., Dallner, G., 1995. Biochemical, physiological and medical aspects of ubiquinone function. **Biochimica et Biophysica Acta**, **1271**: 195-204.
- Eroğlu, H. A., 2013. **Streptozotocin İle Diyabet Oluşturulmuş Ratların Karaciğer Dokularındaki Oksidatif Hasar Üzerine Ganoderma Lucidum Polisakkaritlerinin Etkisi** (doktora tezi, basılmamış). Kafkas Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kars.
- Ersoy, C. Ö., 2010. Tip 2 diabetes mellitusta oral antidiyabetik tedavi yaklaşımları. **Türk Aile Hek. Derg.**, **14** (1): 1-7.
- Evans, J. L., Goldfine, I. D., Maddux, B. A., Grodsky, G.M., 2003. Are oxidative stress-activated signaling pathway mediators of insulin resistance and β -cell dysfunction. **Diabetes**, **52**: 1-8.
- Evans, W. C., 1996. **Trease and Evans Pharmacognosy**. W.B. Saunders Company, London. 45.
- Feillet-Coudray, C., Rock, E., Coudray, C., Grzelkowska, K., Azais-Braesco, V., Dardevet, D., Mazur, A., 1999. Lipid peroxidation and antioxidant status in experimental diabetes. **Clinica Chimica Acta**, **284**: 31-43.
- Fıçioğlu, C., Aydın, A., Hakan, M., Kızılltan, M., 1994. Peripheral neuropathy in children with insulin-dependent diabetes mellitus. **Türk J. Pediatr.**, **36**: 97–104.
- Fidan, A. F., Dündar, Y., 2007. Yucca schidigera ve İçerdiği Saponinler İle Fenolik Bileşiklerinin, Hipokolesterolemik ve Antioksidan Etkileri. **Lalahan Hay. Araşt. Ens. Derg.**, **47** (2): 31-39.
- Fidan, I., 2005. Evaluation of the natural killer cytotoxicity and the levels of cytokines in rats with type I diabetes mellitus. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz.**, **100** (8): 883–887.
- Finch, C. A., Bellotti, V., Stray, S., Lipschitz, D. A., Cook, J. D., Pippard, M. J., Huebers, H. A., 1986. Plasma ferritin determination as a diagnostic tool. **West J. Med.**, **145**: 657-63.

- Fong, H. H., 2002. Integration of herbal medicine into modern medical practices: issues and prospects. *Integrative Cancer Therapies*, **1** (3): 287-293.
- Formica, J. V., Regelson, W., 1995. Review of the biology of quercetin and related bioflavonoids. *Fd. Chem. Toxic.*, **33** (12): 1061-1080.
- Fowler, G. C., Vasudevan, D. A., 2010. Type 2 Diabetes Mellitus: Managing Hemoglobin A(1c) and Beyond. *South Med. J.*, **103** (9): 911-6.
- Freeman, B. A., Crapo, J. D., 1982. Biology of disease: Free radical and tissue injury. *Laboratory Investigation*, **47** (5): 412-426.
- Frei, B., Stocker, R., England, L., Ames, B. N., 1990. Ascorbate: the most effective antioxidant in human blood plasma. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, **264**: 155-163.
- Fridovich, I., 1976. *In: Free Radical in Biology*. Academic Press, New York. 239-277.
- Gaetani, G. F., Galiano, S., Canepa, L., Ferraris, A. M., Kirkman, H. N., 1989. Catalase and glutathione peroxidase are equally active in detoxification of hydrogen peroxide in human erythrocytes. *Blood*. **73**: 334-9.
- Ganong, W. F., 1999. *Tıbbi Fizyoloji*. Türk Fizyolojik Bilimler Derneği, Ankara. 352-354.
- Garg, M. C., Singh, K. P., Bansal, D. D., 1996. Effect of vitamin E supplementation on Antioxidant status of diabetic rats. *Medical Science Research*, **24**: 325-326.
- Garnier, G., Bezanger-Beauquesne, L., Debraux, G., 1961. *Ressources Medicinales de la Flore Francaise*. Vigot Freres editeurs, Paris. **2**: 1267-9
- Gaubatz, J. W., Heideman, C., Gotto, A. M., Morrisett, J. D., Dahlen, G. H., 1983. Human plasma lipoprotein. *The Journal of Biological Chemistry*, **258** (7): 4582-4589.
- Gavin, J. R., Alberti, K., Davidson, M.B., De-Fronzo, R. A., 1997. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, **20**: 1183-1197.
- Gencer, Y. G., 2014. Stresin *Ratlarda Bazı Karaciğer Enzimleri (Ast, Alt, Alp) Üzerine Etkilerinin Araştırılması* (doktora tezi, basılmamış).Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Van.
- Go, H. K; Mahbubur, R., Kim, G. B., Na, C. S., Song, C. S., Kim, J. S., Kim, S. J., Kang, H. S., 2015. Antidiabetic Effects of Yam (*Dioscorea batatas*) and Its Active

- Constituent, Allantoin, in a Rat Model of Streptozotocin-Induced Diabetes. *Nutrients* **7** (10): 8532-44.
- Godin, D. V., Wohaieb, S. A., Garnett, M. E., 1998. Goumeniouk, AD. Antioxidant enzyme alterations in experimental and clinical diabetes. *Molecular and Cellular Biochemistry*, **84**: 223-231.
- Goldberg, R. B., 1981. Lipid Disorders in Diabetes. *Diabetes Care*, **4**: 5.
- Goldberg, R. B., Rubenstein, A. H., 1980. Lipoprotein disorders in obese moderately well controlled diabetes. *Diabetes*, **29** (2): 465.
- Goto, T., Horita, M., Nagai, H., Nagatomo, A., Nishida, N., Matsuura, Y. and Nagaoka, S., 2012. Tiliroside, a glycosidic flavonoid, inhibits carbohydrate digestion and glucose absorption in the gastrointestinal tract. *Molecular Nutrition and Food Research*, **56** (3): 435-45.
- Gotto, A. M. J., Moon, J. E., 2012. Management of cardiovascular risk: the importance of meeting lipid targets. *Am. J. Cardiol.*, **110** (1): 3-14.
- Griffin, M. J., Sul, H. S., 2004. Insulin regulation of fatty acid synthase gene transcription: roles of USF and SREBP-1c. *IUBMB Life*, **56**: 595-600.
- Guemori, L., Artur, Y., Herbeth, B., Jeandel, C., Cunny, G., Siest, G., 1991. Biological variability of superoxide dismutase, glutathione peroxidase and catalase in blood. *Clin. Chem.*, **37**: 1932-1937.
- Gulcin, I., Oktay, M., Kireççi, E., Kufrevioğlu, I., 2003. Screening of antioxidant and antimicrobial activities of anise (*Pimpinella anisum* L.) seed extracts. *Food Chemistry*, **83**: 371-382.
- Gumieniczek, A., Hopkala, H., Wojtowicz, Z., Nikolajuk, J., 2002. Changes in antioxidant status of heart muscle tissue in experimental diabetes in rabbits. *Acta Biochimica Polonica*, **49** (2): 529-535.
- Gutteridge, J. M., 1995. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin. Chem.*, **4**: 1819- 1828.
- Gündoğdu, S., Açbay, Ö., 2003. Tip 2 diyabetin evreleri ve takip kriterleri. *Aktüel Tıp Diyabet Forumu*, **8**: 10-13.
- Günöz, H., 2011. *Türkiye Diyabet Önleme ve Kontrol Programı Eylem Planı: 2011/2014*. (Editör: Satman İ.). Sağlık Bakanlığı Yayınları, Ankara.

- Güzel, S., Seven, A., Civelek, S., Salman, S., Satman, İ., Burcak, G., 2001. Tip 1 diyabetiklerin erken ve gec doneminde antioksidan stat. *Cerrahpasa Tıp Dergisi*, **32** (4): 243-248.
- Hajhashemi, V., Sajjadi S. E., Heshmati, M., 2009. Anti-inflammatory and analgesic properties of *Heracleum persicum* essential oil and hydroalcoholic extract in animal models. *J. Ethnopharmacol.*, **124** (3): 475-480.
- Halıcı, M. B., 2008. *Bazı Likenlerden İzole Edilen Maddelerin Sıçanlarda İndometazin ile Oluşturulan Ülser Modelinde Antiülserojen Mekanizmalarının Araştırılması* (doktora tezi, basılmamış). Fen Bilimleri Enstitüsü, Fen-Edebiyat Fakültesi, Atatürk Üniversitesi, Erzurum.
- Halifeoğlu, İ., Karataş, F., Çolak, R., Canatan, H., Telo, S., 2005. Tip II diyabetik hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası oksidant ve antioksidant. *Fırat Tıp Dergisi*, **10** (3): 117-122.
- Halliwell, B., 1994. Free radicals and antioxidants: a personal view. *Nutrition reviews*, **52**: 253-265.
- Haluzik, M., Nedvidkova, J., 2000. The role of nitric oxide in the development of streptozotocine-induced diabetes mellitus: experimental and clinical implications. *Physiol. Res.*, **49**: 37-42
- Harris, E. D., 1992. Regulation of antioxidant enzymes. *FASEB journal: Official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, **6**: 2675-2683.
- Harwood, H. J., Chandler, C. E., Pellarin, L. D., Bangerter, F. W., Wilkins, R. W., Long, C. A., Cosgrove, P. G., Malinow, M. R., Marzetta, C. A., Pettini, J. L., Savoy, Y. E., Mayne, J. T., 1993. Pharmacological consequences of cholesterol absorption inhibition: alteration in cholesterol metabolism and reduction in plasma cholesterol concentration induced by the synthetic saponin B-tigogenin cellobioside (CP-88818;Tiqueside). *J. Lipid. Res.*, **34**: 377-395.
- Hatemi, H. H., 1991. Diabetik noropati. *Klinik Gelişim*, **4**: 1592-1598.
- Hatfield, G. L., Barclay, L. R., 2004. Bilirubin as an antioxidant: kinetic studies of the reaction of bilirubin with peroxy radicals in solution, micelles, and lipid bilayers. *Org. Lett.*, **6** (10): 1539-42.

- Hatun, Ş., 1997. Diabetes Mellitus. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ve Çocuk Sağlığı Enstitüsü Yayını. **Katkı Pediatri Dergisi**, **18**: 92-108.
- Havel, R. J., Approach to the patient with hyperlipidemia, 1982. **Med. Clin. North Am.**, **66** (2): 310-333.
- Hayashi, H., Yamamoto, K., Yoshimura, M., 1993. Effects of fasting on distribution and excretion of lead following long-term lead exposure in rats, **Arch. Environ. Contam. Toxicol.**, **24**: 201-205.
- Hemati, A., Azarnia, M., Angaji, A. H., 2010. Medicinal effects of *Heracleum persicum* (Golpar). **Middle-East J. Sci. Res.**, **5** (3): 174-176.
- Hermes-Lima, M., Storey, J. M., Storey, K. B., 1998. Antioxidant defenses and metabolic depression. The hypothesis of preparation for oxidative stress in land snails. **Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Biochemistry and Molecular Biology**, **120**: 437-448.
- Herrera, E., Jiménez, R., Aruoma, O. I., Hercberg, S., Sánchez-García, I., Fraga, C., 2009. Aspects of antioxidant foods and supplements in health and disease. **Nutrition Reviews**, **67**: 140-144.
- Hinder, R. A., Stein, H. J., 1991. Oxygen derived free radicals. **Arch Surg.** **126**:104-106.
- Homdy, A. M., 2002. Biochemical study on effect of some Egyptian herbs in alloxan-induced diabetic rats. **Toxicology**, **170**: 221-228.
- Hu, M., Konoki, K., Tachibana, K., 1996. Cholesterol-independent membrane disruption caused by triterpenoid saponins. **Biochimica et Biophysica Acta-Lipid Metabolism**, **1299**: 252-258.
- Husain, S. R., Cillard, J., Cillard, P., 1987. Hydroxyl radical scavenging activity of flavonoids, **Phytochemistry**, **26** (9):2489-2491.
- İmamoğlu, Ş., Ersoy C., 2004. Diyabette İnsülin Uygulamasının Önemi Ve Yeni İnsülinler. **Galenos Tıp Dergisi**, **7**: 62-65.
- International Diabetes Federation (IDF) 2012. Diabetes Atlas 5th edition, <http://www.idf.org/diabetesatlas/5e/Update2012>. Erişim tarihi: 01.06.2013.
- International Diabetes Federation (IDF), 2009. Diabetes Atlas. 4th edition. IDF Publ. Brussels.

- Inzucchi, S. E., 2002. Oral antihyperglycemic Therapy for type 2 diabetes. *J. Am. Med. Assoc.*, **287**: 360- 372.
- Iqbal, K., Khan, A., Kahttak, M. A. K., 2004. Biological Significance of Ascorbic Acid (Vitamin C) in Human Health – A Review. *Pakistan Journal of Nutrition*, **3**: 5-13.
- İbeha, B. O., Ezeaja, M. İ., 2011. Preliminary study of antidiabetic activity of the methanolic leaf extract of *Axonopus compressus* (P. Beauv) in alloxan-induced diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*, **138**: 713–716.
- İkiz, F., Püskülcü, H., Eren, Ş., 1996. *İstatistiğe Giriş* (Bilgisayar Örnekleri ile Geliştirilmiş 4. Baskı). Ege Üniversitesi, İzmir, Bornova. 343-346.
- İrer, S. V., Alper, G., 2004. Deneysel diyabet modelleri. *Türk Klinik Biyokimya Derg.*, **2**: 127-36.
- Jabbour, S. A., Goldstein, B. J., 2008. Sodium glucose co-transporter 2 inhibitors: blocking renal tubular reabsorption of glucose to improve glycaemic control in patients with diabetes. *Int. J. Clin. Pract.*, **62**: 1279-1284.
- Jaekel, E., Manns, M., Von Herrath, M., 2002. Viruses and diabetes. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **958**: 25.
- Jain, S. K., McVie, R., Duett, J., ve Herbst, J. J., 1989. Erythrocyte membrane lipid peroxidation and glycosylated hemoglobin in diabetes. *Diabetes*, **38**: 1539–1543.
- Jenkins, K. J., Atwal, A. S., 1994. Effect of dietary saponins on fecal bile acids and neutral sterols, and availability of vitamins A and E in the chick. *J. Nutr. Biochem.*, **5**: 134-137.
- Jia, X.Y., Zhang, Q.A., Zhang, Z.Q., Wanga, Y., Yuan, J.F., Wang, H.Y., Zhao, D., 2011. Hepatoprotective effects of almond oil against carbon tetrachloride induced liver injury in rats. *Food Chemistry*, **125**: 673–678.
- John, A. O., 2002. Hyperglycemic effect of *Clausena anisoto* (wild) hook methanolic root extract in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, **81**: 231-237.
- Johnson, E. L., Brosseau, C. D., Soule, M., Kolberg, J., 2008. Treatment of diabetes in long-term care facilities: a primary care approach. *Clinical Diabetes*, **26** (4): 152-156.

- Jun, H. S., Yoon, J. W., 2001. The role of viruses in type I diabetes:two distinct cellular and molecular pathogenic mechanisms of virus induced diabetes in animals. ***Diabetologia*, 44 (3): 271-85.**
- Kahn, C. R., 2005. ***Joslin's diabetes mellitus***. Lippincott Williams &Wilkins, Boston. 341–354.
- Kahraman, A., Serteser, M., Koken, T., 2002. Flavonoidler. ***Kocatepe Tıp Dergisi*, 3: 01-08.**
- Kajimoto, Y., Kaneto, H., 2004. Role of Oxidative Stress in Pancreatic-Cell Dysfunction. ***Annals of the New York Academy of Sciences*, 1011: 168-176.**
- Kako, M., Miura, T., Nishiyama, Y., Ichimaru, M., Moriyasu, M. and Kato, A. 1997. Hypoglycemic activity of some triterpenoid glycosides. ***Journal of Natural Products*, 60 (6): 604-605.**
- Kalaycıoğlu, L., Serpek, B., Nizamlioğlu, M., Başpınar, N., Tiftik, A. M., 2000. ***Biyokimya***. Nobel Yayınları, Ankara. 274-280.
- Kamalakkonon, N., P. Stanely Mainzen Prince, 2003. Hypoglycemic effect of water extracts of *Aegle marmelosum* fruits in STZ diabetic rats. ***Journal of Ethnopharmacology*, 87: 207-210.**
- Kamel, M .S., Ohtani, K., Kurukava, T., Assat M. H., El-Shanawany, M.A., Ali A.A., 1991. Studies on *Belonites aegyptiaca* fruits on diabetic Egyptian folk medicine. ***Chemistry Pharmacology Bulltein*, 35 (5): 1229-1233.**
- Kandemir, N., Açıkgöz, E., Yordam, N., 1994. The epidemiology of juvenile-onset insulindependent diabetes mellitus in Turkish children. A retrospective analysis of 477 cases. ***Turk J. Pediatr.*, 36: 191-195.**
- Kane, J. P., 1977. ***Plasma Lipoproteins, Structure and Metabolism***. Synder. Lipid metabolism in Mammals. New York, Plenum. 209.
- Karahan, İ., Yılmaz, S., Ateşşahin, A., 2006. Ratlarda cisplatin ve gentamisin kan ile karaciğerde oluşturdukları oksidatif stres üzerine likopenin etkileri, ***Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 20 (1): 39-43.**

- Karakuş, A. B., 2007. *Deneysel Olarak Ülser Oluşturulan Ratlarda Lobaria Pulmonaria (L.) Hoffm.İsimli Likenlerden Elde Edilen Metanol Ekstrelerinin Anti Oksidan Enzim Aktiviteleri Üzerine Etkisi* (yüksek lisans tezi, basılmamış). Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Atatürk Üniversitesi, Erzurum.
- Karasu, C., 1999. Increased activity of H₂O₂ in aorta isolated from chronically streptozotocin-diabetic rats: Effects of antioxidant enzymes and enzyme inhibitors. *Free Radical Biology and Medicine*, 27: 16-27.
- Karthikesan, K., Pari, L., Menon, V. P. 2010. Combined treatment of tetrahydrocurcumin and chlorogenic acid exerts potential antihyperglycemic effect on streptozotocin-nicotinamide-induced diabetic rats. *Gen. Physiol. Biophys.*, 29: 23–30.
- Kasapçopur, Ö. G. S., Birdane, Y. O., 2014. Antioksidanlar. *Kocatepe Vet. J.*, 7 (2): 41-52.
- Kaur, C., Kapoor, H. C., 2005. Antioxidant activity of some fruits in Indian diet. *Acta Horticulturae*, 696: 563-565.
- Kavas, G. Ö., 1989. Serbest Radikaller ve Organizma Üzerine Etkileri. *Türkiye Klinikleri*, 9: 1-8.
- Kayaalp, O. S., 2000. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*, Ankara, Hacettepe Taş Kitapevi, Ankara. 1252–1264.
- Kayaalp, O., 2001. *Klinik Farmakolojinin Esasları ve Temel Düzenlemeler*. Hacettepe Taş Kitapevi, Ankara. 1086.
- Kermani, M. K. K., 1988. *Daghayegh-ol Eladj*. Saadat Press, 365.
- Kılınç, K., 2005. *Serum Paraoksonaz (PON) Aktivitesi ve Bunun PON1 Polimorfizmi ve Serum HDL Düzeyleri ile İlişkisi*. Karadeniz Teknik Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Trabzon.
- Knapen, M. F. C. M., Zusterzeel, P. L. M., Peters, W. H. M., Steegers, E. A. P., 1999. Glutathione and glutathione-related enzymes in reproduction A review. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology*, 82: 171-184.
- Kra-Kud, M., Dusin, M., Valach, M., 2006. Products of DNA protein and lipid oxidative damage in relation to vitamin C plasma concentration. *Physiol. Res.*, 552: 227-231.

- Ku, C. S., Jang, J.P., Mun, S.P. 2007. Exploitation of polyphenol-rich pine barks for potent antioxidant activity. *Journal of Wood Science*, 53 (6): 524-528.
- Kurt, İ., 2003. Glikozile hemoglobin (HbA1c) ölçümü ve diabetes mellitusun uzun dönem glisemik kontrolünde kullanılması. *Gülhane Tıp Dergisi*, 45 (4): 387-395.
- Kuru, H. İ., 2007. *Arseniğin İnsan ve Bazı Canlılarda Oksidatif Enzimler Üzerine Etkileri* (yüksek lisans tezi, basılmamış). Dumlupınar Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kütahya.
- Kuyvenhoven, J. P., Meinders, A. E., 1999. Oxidative stress and diabetes mellitus. Pathogenesis of long term complications. *Eur. J. Intern. Med.*, 10: 9-19.
- Kuzuya, T., Nakagawa, S., Satoh, J., Kanazawa, Y., Iwamoto, Y., Kobayashi, M., 2001. Report of the committee on the classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus. *Diabetes Its Complications*, 15: 203-210.
- Küçük Kurt, İ., 2007. *Diyete farklı miktarlarda Yucca schidigera tozu katılmasının sıçanlarda plazma leptin, insulin ve tiroid hormonları ile bazı kimyasal parametrelere etkilerinin araştırılması* (doktora tezi, basılmamış). Afyon Kocatepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Afyonkarahisar.
- Küçük Kurt, İ., Fidan, A. F., 2008. Saponinler ve Bazı Biyolojik Etkileri. *Kocatepe Vet. J.*, 1: 89-96.
- Kwon, O., Eck, P., Chen, S., Corpe, C.P., Lee, J.H., Kruhlak, M. and Levine, M. 2007. Inhibition of the intestinal glucose transporter GLUT2 by flavonoids. *FASEB Journal*, 21: 366-377.
- Lala, P. K., Chakraborty, C., 2001. Role of nitric oxide in carcinogenesis and tumour progression. *The Lancet Oncology*, 2: 149-156.
- Lecavalier, P. R., Chu, I., Villeneuve, D., Valli, V. E., 1994. Combined effects of mercury and hexachlorobenzene in the rat, *J. Environ. Sci. Health B.*, 29 (5): 951-961.
- Lee, D. M., 1999. A simple and sensitive method in using the ratios of cholesteryl ester molecular species as indexes of oxidative stress in plasma and lipoprotein fractions. *Atherosclerosis*, 146: 221-235.
- Lenaerts, A. J., Johnson, C. M., Marrieta. K. S., Gruppo, V., Orme, I. M., 2005. Significant increases in the levels of liver enzymes in mice treated with anti-tuberculosis drugs, *Int. J. Antimicrob. Agents*, 26 (2): 152-158.

- Lenzen, S., 2008. The mechanisms of alloxan-and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia*, **51**: 216-26.
- Li, Z. G., Zhang, W., Grunberger, G., Sima, A. A. F., 2002. Hippocampal neuronal apoptosis in type1 diabetes. *Brain. Res.*, **946** (2): 221-231.
- Lin, E., Wang, Y., Mehendale, S., Sun, S., Wang, C.Z., Xie, J. T., Aung, H.H., Yuan, C.S., 2008. Antioxidant protection by American ginseng in pancreatic β -cells. *Am. J. Chin. Med.* **36**: 981–988.
- List, P. H., Hörhammer, L., 1972. *Hagers Handbuch Der Pharmazeutischen Praxis*. Berlin, Springer-Verlag. 523-5.
- Liu, L. F., Purushotham, A., Wendel, A. A., Belury, M. A., 2007. Combined effects of rosiglitazone and conjugated linoleic acid on adiposity, insulin sensitivity, and hepatic steatosis in high-fat-fed mice. *American Journal of Physiology, Gastrointestinal and Liver Physiology*, **292**:1671-1682.
- Lu, Y. X., Zhang, Q., Li, J., Sun, Y. X., Wang, L.Y., Cheng, W. M., Hu, X.Y., 2010. Antidiabetic effects of total flavonoids from *Litsea Coreana* leave on fat-fed, streptozotocin-induced type 2 diabetic rats. *The American Journal of Chinese Medicine*, **38** (4): 713-725.
- Lunec, J., Blake, D., 1990. *Oxygen Free Radicals: Their Relevance to Disease Processes*. (editörler: Cohen RD, Lewis B, Albert KGMM). The Metabolic and Molecular Basis of Acquired Disease, London, Balliere Tindall, 189-212.
- MacRury, S. M., Gordon, D., Wilson, R., Bradley, H., Gemmell, C. G., Paterson, J. R., Rumley, A. G., MacCuish, A. C., 1993. A comparison of different methots of assesing free radical diabetes and peripheral vascular disease. *Diabetic Medicine*, **10**: 331-5.
- Mahendran, G., Thamotharan, G., Sengottuvelu, S., Bai, V. N., 2014. Anti-diabetic activity of *Swertia corymbosa* (griseb) Clarke aerial parts extract in streptozotocin induced diabetic rats. *J. Ethnopharmacol.*, **151**: 1175–1183.
- Makita, Z., Wassara, H., Rayfield, E., 1992. Hemoglobin AGE: a circulation marker of advanced glycosylation. *Science*, **258**: 651-653.
- Malekpour, A., Dehghani, S., Zahedi, S., Eskandari, F., 2012. Effects of the hydro-ethanol extract of *Myrtus communis* L. on blood glucose level and

- histopathological changes in alloxan-induced diabetic rats. *Middle-East Journal of Scientific Research*, **12**: 517-522.
- Malo, C., Wilson, J. X., 2000. Glucose modulates vitamin C transport in adult human small intestinal brush border membrane vesicles. *Journal of Nutrition*, **130**: 63-69.
- Manaer, T., Yu, L., Zhang, Y., Xiao, X. J., Nabi, X. H., 2015. Anti-diabetic effects of shubat in type 2 diabetic rats induced by combination of high-glucose-fat diet and low-dose streptozotocin. *J. Ethnopharmacol.*, **169**: 269–274.
- Mannervik, B., Guthenberg, C., 1981. Glutathione S-transferase (Human Placenta). *Method. Enzymol.*, **77**: 231–235.
- Marc, E. B., Nelly, A., Annick, D. D., Frederic, D., 2008. Plants used as remedies antirheumatic and antineuralgic in the traditional medicine of Lebanon. *J. Ethnopharmacol.*, **120**: 315–334.
- Maritim, A. C., Sanders, R. A., Watkins, J. B., 2003. Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: A review. *J. Biochem. Mol Toxicol.*, **17** (1): 24-38.
- Marklund, S. L., 1990. Analysis of extracellular superoxide dismutase in tissue homogenates and extracellular fluids. *Methods in Enzymology*, **186**: 260-265.
- Martin-Gallan, P., Carrascosa, A., Gussinye, M., Dominguez, C., 2005. Estimation of Lipoperoxidative Damage and Antioxidant Status in Diabetic Children: Relationship with Individual Antioxidant. *Free Radic Res.*, **39** (9): 933-942.
- Masella, R., Di Benedetto, R., Vari, R., 2005. Novel mechanisms of natural antioxidant compounds in biological systems: involvement of glutathione and glutathione-related enzymes. *J. Nutr. Biochem.*, **1610**: 577-586.
- Mason, R. P., Chignell, C. F., 1982. Free radicals in pharmacology and toxicology. *Pharmacol. Rev.*, **33** (4): 189-211.
- Mates, J. B., Perez-Gomez, C., Castro, I. N., 1999. Antioxidant enzymes and human diseases. *Clin. Biochem.*, **32** (8): 595-603.
- Mayes, P. A., 1993. *Lipid Taşınması ve Depolanması*. Harper'ın Biyokimyası, Appleton & Lange, Barış Kitabevi. 292-326.
- McCord, J. M., Fridovich, I., 1969. Superoxide dismutase. anenzymic function for erithrocuprein (Hemocuprein). *J. Biol. Chem.*, **244**: 6049-6055.

- McCord, J. M., Fridovich, I., 1978. The biology and pathology of oxygen radicals. ***Ann. Intern. Med.*, 89:** 122-127.
- McCord, J. M., 2000. The evolution of free radicals and oxidative stress. ***Am. J. Med.*, 108:** 652-659.
- Mckenna, M. C., Hopkins, I. B., Lindauer, S. L., Bamford, P., 2006. Aspartate aminotransferase in synaptic and nonsynaptic mitochondria: differential effect of compounds that influence transient hetero-enzyme complex (metabolon) formation, ***Neurochem. Int.*, 48 (6):** 629-636.
- Medina, F. S., Gamez, M. J., Jimnez, I., Jimenez, J., Osuna, J. I., Zarzuelo, A., 1994. Hypoglycemic activity of *Juniper berris*. ***Planta Med.*, 60:** 197-200.
- Meister, A., Anderson, M. E., 1983. Glutathione. ***Annual Review of Biochemist.*, 52:** 711-760.
- Melhem, M. F., Craven, P. A., Deruberdis, F. R., 2001. Effects of Dietary Supplementation of α -Lipoic Acid on Early Glomerular Injury in Diabetes Mellitus. ***J. Am. Soc. Nephrol.*, 12:** 124-133.
- Melhem, M. F., Craven, P. A., Liachenko, C., Derubertis, F. R., 2002. α -Lipoic Acid Attenuates Hyperglycemia and Prevents Glomerular Mesangial Matrix Expansion in Diabetes. ***J. Am. Soc. Nephrol.*, 13:** 108-116.
- Memişoğulları, R., Bakan, E., 2004. Levels of ceruloplasmin, transferrin, and lipid peroxidation in the serum of patients with Type 2 diabetes mellitus. ***Journal of Diabetes and Its Complications*, 18:** 193- 197.
- Memişoğulları, R., 2005. Diyabette serbest radikaller ve antioksidanlar. ***Düzce Tıp Fakültesi Dergisi*, 3:** 30-39.
- Mengi, A., 1991. ***Biyokimya Ders Kitabı***. İstanbul Üniv Basımevi ve Film Merkezi, 12: 323.
- Mert, N., 1984. ***Kobay Serum Transferrininin Saflaştırılması ve Karakterizasyonu*** (doktora tezi). Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Ankara.
- Milgate, J., Roberts, D. C. K., 1995. The nutritional and biological significance of saponins. ***Nutr. Research*, 15 (8):** 1223-1249.
- Miro, M., 1995. Cucurbitacins and their pharmacological effects. ***Phytother. Res.*, 9:** 159-168.

- Mohan, C., Memon, R. A., Bessman, S. P., 1991. Amphibolic role of the krebs cycle in the insulin-stimulated protein synthesis, *Arc. Biochem. Biophys.*, **289** (1): 83-89.
- Mohan, K. G., Pallavi, E., Ravi Kumar, B., Ramesh, M. and Venkatesh, S. 2007. Hepatoprotective activity of *Ficus carica* Linn. leaf extract against carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in rats. *DARU*, **15** (3): 162-166.
- Molander, D. W., Wroblewski, F., La Due, J. S., 1955. Transaminase compared with cholinesterase and alkaline phosphatase an index of hepatocellular integrity. *Clinical Research Proceedings*, **3**: 20-24.
- Montgomery, R., Conway, T. W., Spector, A. A., Chappell, D., 1996. *Biochemistry A Case-Oriented Approach*. 6th ed, The Clarinda Company, St. Lous, Missouri, Çeviri Ed. Altan N, Palme Yayıncılık, Ankara. 13-596.
- Mooradian, A. D., 2009. Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus. *Nature Clinical Practice Endocrinology and Metabolism*, **5**: 150-159.
- Morales, A. E., She, J. X., Schatz, D. A., 2004. Genetics of Type 1 Diyabetes (Edit.: Pescovitz O.H, Eugster E.A.). *Pediatric Endocrinology*. Philadelphia (USA): Lippincott Williams and Wilkins, 403-410.
- Morel, I., Les coat, G., Cogrel, P., Sergent, O., Padeloup, N., Brissot, P., Cillard, P., Cillard, J., 1993. Antioxidant and iron-chelating activities of the flav onoids catechin, querc etin, and diosmetin on iron-loaded rat hepatocyte cultures. *Biochem. Pharmacol.*, **45** (1): 13-19.
- Moroney, M. A., Alcaraz, M. J., Forder, R. A., Carey, F., Hoult, J. R. S., 1988. Selectivity of neutrophil 5-lipoxygenase and cyclooxygenase, inhibition by an antiinflammatory flovonoid glycoside and related aglycone flavonoids. *J. Pharm. Pharmacol.*, **40**: 787-792.
- Murray, R.K., Granner, D. K., Mayes, P. A., Rodwell, V. W., 1996. *Harper's Biochemistry*. 24th Ed, Connecticut, appleton and lange.
- Murugan, P., Pari, L., 2007. Influence of tetrahydrocurcumin on erythrocyte membrane bound enzymes and antioxidant status in experimental type 2 diabetic rats. *J. Ethnopharmacol.*, **113**: 479–86.
- Mythili, M. D., 2004. Effect of stretozotocin on the ultrastructure of rat pancreatic islets. *Microsc. Res. Tech.*, **63** (5): 274–281.

- Nadir., I., Topçu, S., İçagasıoğlu, S., Yıldırım, N., 2003. Tip II Diabetes Mellitusta Nefropati Gelisiminde Risk Faktörleri. *Van Tıp Dergisi*, **10** (3):65-68.
- Naraghi, M., 1972. *Medicinal Flowers and Plants*. Amir Kabir Publications, Tehran, 185.
- Nielsen, F., Mikkelsen, B. B., Nielsen, J. B., Andersen, H. R., Grandjean, P., 1997. Plasma malondialdehyde as biomarker for oxidative stress: reference interval and effects of life-style factors. *Clinical Chemistry*, **43**: 1209-14.
- Niki, E., 1987. Antioxidant in relation to lipid peroxidation. *Chem. and Phy. of Lip.*, **44**: 227-253.
- Nogueira, C. W., Zeni, G., Rocha, J. B. T., 2004. Organoselenium and organotellurium compounds: Toxicology and pharmacology. *Chem. Rev.*, **104**: 6255–6285.
- Noor, H., Hammonds, P., Sutton, R. and Ashcroft, S.J. 1989. The hypoglycaemic and insulinotropic activity of *Tinospora crispa*: studies with human and rat islets and HIT-T15 cells. *Diabetologia*, **32**: 354-359.
- Nordberg, J., Arner, E. S. J., 2001. Reactive oxygen species, antioxidants and the mammalian thioredoxin system. *Free Radical Biology and Medicine*, **31** (11): 1287-1317.
- Noudeh, G. D., Sharififar, F., Noodeh, A. D., Moshafi, M. H., Afzadi, M. A., Behravan, E., Aref, M., Sakhtianchi, R., 2010. Antitumor and antibacterial activity of four fractions from *Heracleum persicum* Desf. and *Cinnamomum zeylanicum* Blume. *Journal of Medicinal Plants Research*, **4** (21): 2176-2180.
- Ohly, P., Dohle, C., Abel, J., Seissler, J., Gleichman, H., 2000. Zinc sulphate induces metallothionein in pancreatic islets of mice and protects against diabetes induced by multiple low doses of STZ. *Diabetologia*, **43** (8): 1020-1030.
- Olgun, N., Eti Aslan, F., Coğansu, G., Çelik, S., 2010. **Diyabetes Mellitus**. (Editörler: A. Karadakovan, F. Eti Aslan). *Dahili ve Cerrahi Hastalıklarda Bakım*, Nobel Tıp Kitapevi. 829-864.
- Olgun, N., 2005. Diyabet Hemşiresinin Diyabette Akut Komplikasyonlara Yaklaşımı. *Diyabet Forumu*, **1**: 70-75.
- Oloyede, G. K., Onocha, P. A., Adaramoye, O. A. and Thonda, S. E. 2011. Hepatoprotective activity and flavonoids of *Alchornea laxiflora* leaf extract. *Research Journal of Phytochemistry*, **5** (4): 190-200.

- Onat, T., Emerk, K., Sözmen, E. Y., 2002. *İnsan Biyokimyası*. Ankara, Palme Yayıncılık. 519-778.
- Ousman, Y., Sharne, M., 2001. The irrefutable importance of glisemic control. *Clinical Diabetes*, **19** (2): 71-72.
- Ozkol, H., Tuluçe Y., Dilsiz, N., Koyuncu, I., 2013. Therapeutic potential of some plant extracts used in turkish traditional medicine on streptozocin-induced type 1 diabetes mellitus in rats. *J. Membrane Biol.*, **246**: 47–55.
- Öntürk, H., 2007. Carried out of experimental diabetes and the measurement of glycemic activity. *Genel Tıp Dergisi*, **17** (4): 231–236.
- Özata, M., Yöner, A., 2006. *Endokrinoloji Metabolizma ve Diyabet*. İstanbul, Medikal Yayıncılık. 352.
- Özer, Ç., Gönül, B., 2006. Diyabetik Sıçanlarda Askorbik Asit Uygulamasının Karaciğerde Oksidan Olaylara Etkisi. *Gazi Tıp Dergisi*, **17** (4): 196-199.
- Özışık, M., 2005. *Bazal/Bolus İnsülin Tedavisine Geçilen Tip 2 Diyabetlilerde İnsan İnsülinleri (Regüler/Nph) ile İnsülin Analoglarının (Lispro/Glargin) Etkinliğinin Karşılaştırılması* (uzmanlık tezi, basılmamış). Dr.Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Sağlık Bakanlığı, İstanbul.
- Özkan, A., Fışkın, K., 2004. Serbest Oksijen Radikalleri, Karsinogenez ve Antioksidant Enzimler. *Türk Hematoloji Onkoloji Dergisi*, **14**: 52-60.
- Paglia, D. E., Valentine, W. N., 1967. Studies on quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *J. Lab. Clin. Med.*, **70**: 158.
- Palanduz, S., Ademoğlu, E., Gökkuşu, C., Tamer, S., 2001. Plasma antioxidants and type 2 diabetes mellitus. *Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol.*, **109** (6): 309-318.
- Palsamy, P., Subramanian, S., 2008. Resveratrol, a natural phytoalexin, normalizes hyperglycemia in streptozotocin-nicotinamide induced experimental diabetic rats. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, **62**: 598-605.
- Pari, L., Umamaheswari, J., 2000. Antihyperglycaemic activity of *Musa sapientum* flowers: effect on lipid peroxidation in alloxan diabetic rats. *Phytother Res.*, **14**: 136-8.

- Parisa, S., Somayeh, R., Sedigheh, F., Azaadeh, M., Gholamreza, D., Gholamreza A., Abbas S., Mohammad, A., 2007. Antidiabetic effect of *Phlomis anisodonta*: Effects on hepatic cells lipid peroxidation and antioxidant enzymes in experimental diabetes. *Pharmacological Research*, **56**: 261–266.
- Pellegrini, N., Miglio, C., Del Rio, D., 2009. Effect of domestic cooking methods on the total antioxidant capacity of vegetables. *Int. J. Food Sci. Nutr.*, **60** (2): 12–22.
- Pınar, R., 2001. *Dişabet ve Yönetimi*. Merve Matbaacılık, İstanbul. 16-249.
- Pickup, J. C., Williams, G., 2002. *Textbook of Diabetes*. Blackwell Science. **2** (1).
- Pietro Paolo, M., Trucco, M., 2003. *Genetics of Type I Diabetes*. In: *Type 1 Diabetes*. Ed: Sperling MA, Humana Press Inc, New Jersey. 28.
- Pitkanen, O. M., Martin, J. M., Hallman, M., Akerblom, H. K., Sariola, H., Andersson, S. M., 1992. Free radical activity during development of insulin dependent diabetes mellitus in the rat, *Life Sci.*, **50** (5): 335-339.
- Prabhakar, P. K., Prasad, R., Ali, S., Doble, M., 2013. Synergistic interaction of ferulic acid with commercial hypoglycemic drugs in streptozotocin induced diabetic rats. *Phytomedicine*, **20**: 488-94.
- Powers, A. C., 2001. Diabetes Mellitus. *Harrison's principles of internal medicine*. (Editors: Braunwald, E., Fauci, A. S., Kasper, D. L., Hauser, S. L., Longo, D. L., Jameson, J. L.,)15th edition. New York, *Mc. Graw-Hill*. 2035-2139
- Quinn, L., 2002. Mechanism in the development of type 2 diabetes mellitus. *Journal of Cardiovascular Nursing*, **16** (2): 1-16.
- Rahman, M. M., Lee, S. J., Mun, A. R., Adam, G. O., Park, R. M., Kim, G. B., Kang, H.S., Kim, J. S., 2014. Relationships between blood Mg²⁺ and energy metabolites/enzymes after acute exhaustive swimming exercise in rats. *Biol. Trace Element Res.* **161**: 85–90.
- Ramesh, B., Viswanathan, P., Pugalendi, K. V., 2007. Protective effect of umbelliferone on membranous fatty acid composition in streptozotocin-induced diabetic rats. *Eur. J. Pharmacol.*, **566**: 231-239.
- Ramkumar, K. M., Vanitha, P., Uma, C., Suganya, N., Bhakkiyalakshmi, E., Sujatha, J. 2011. Antidiabetic activity of alcoholic stem extract of *Gymnema montanum* in streptozotocin-induced diabetic rats. *Food and Chemical Toxicology*, **49**: 3390-3394.

- Randox Lab. Ltd., 2013. **Ransod Süperoxide Dismutase Enzim Kiti**, Ransel glutathione peroxidase enzim kiti.
- Ratnam, D. V., Ankola, D. D., Bhardwaj, V., Sahana, D. K., Kumar, M. N., 2006. Role of antioxidants in prophylaxis and therapy: A pharmaceutical perspective. **J. Control Release**, **113**: 189–207.
- Ravi, K., Ramachandran, B., Subramanian, S., 2004. Effect of Eugenia Jambolana seed kernel on antioxidant defensesystem in streptozotocin-induced diabetes in rats. **Life Sciences**, **75**: 2717–2731.
- Ravid, M., Brosh, D., Ravid-Safran, D., Levy, Z., Rachmani, R., 1998. Main risk factors for nephropathy in type 2 diabetes mellitus are plasma cholesterol levels, mean blood pressure, and hyperglycemia. **Arch. Intern. Med.**, **11**: (158) 998-1004.
- Rees, D. A., 2005. Animal models of diabetes mellitus. **Diabet. Med.**, **22**: 359.
- Reilly, P. M., Schiller, H. J., Bulkley, G. B., 1991. Pharmacologic approach to tissue injury mediated by free radicals and other reactive oxygen metabolites. **Am. J. Surg.**, **161** (4): 488.
- Reiter, R. J., 2001. Acuña-Castroviejo D, Tan DX, Burkhardt S. Free radical-mediated molecular damage. Mechanisms for the protective actions of melatonin in the central nervous system. **Annals of the New York Academy of Sciences**, **939**: 200-215.
- Reiter, R. J., Tan, D. X., Qi, W., 2000. Pharmacology and physiology of melatonin in the reduction of oxidative stres in vivo. **Biol. Signals Recept.**, **9**: 160.
- Rice-Evans, C. A., Miller, N. J., Bolwell, P. G., Bramley, P. M., Pridham, J. B., 1995. The relative antioxidant activities of plant-derived polyphenolic flavonoids. **Free Rad. Res.**, **22**: 375-383.
- Rizzi, R., Caroli, A., Bolla, P., Acciaioli, A., Pagnacco, G., 1988. Variability of reduce glutathione levels in massese ewes and its effect on daily milk production. **J. Dairy Research**, **55**: 345-353.
- Robak, J., Gryglewski, R. J., 1988. Flavonoids are scavengers of superoxide anions. **Bio. chem. Pharmaco.**, **37** (5): 837-841.
- Ruiz, C., Alegria, A., Barbera, R., Farre, R., Lagarda, M. J., 1999. Lipid peroxidation and antioxidant enzyme activities in patients with type 1 diabetes mellitus. **Scand. J. Clin. Lab. Invest.**, **59**: 99-106.

- Sacks, D. B., 1994. **Carbohydrates**, In: Burtis, C. A., Ashwood, E. R, Editors. **Tietz Textbook of Clinical Chemistry**. Philadelphia. 928-1001.
- Sacks, D. B., Arnold, M., Bakris, G. L., Bruns, D. E., Horvath, A. R., Kırkman, M. S., Lernmark, A., Metzger, B. E., Nathan, D. M., 2011. Guidelines and Recommendations for Laboratory Analysis in the Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. **Diabetes Care**, **34**: 61–99.
- Saka, H. N., 2003. **Diabetes Mellitus**. (Editörler: Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S). Pediatrik Endokrinoloji. 1. Baskı. Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları, Kalkan Matbaacılık, Ankara. 415-455.
- Saleem, A., Kivelä, H., Pihlaja, K. 2003. Antioxidant activity of pine bark constituents. **Z. Naturforsch C.**, **58** (5): 351-354.
- Saravanan, G., Ponmurugan, P. 2011. Ameliorative potential of S-allyl cysteine on oxidative stress in STZ induced diabetic rats. **Chemico-Biological Interactions**, **189**: 100-106.
- Satman, I., Yilmaz, T., Sengul, A., Salman, S., Salman, F., Uygur, S., Bastar, I., Tutuncu, Y., Sargin, M., Dinccag, N., Karsidag, K., Kalaca, S., Ozcan, C., King, H., 2002. Populationbased study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). **Diabetes Care**, **25**: 1551-1556.
- Satman, İ., 2006. **Diabetes mellitus epidemiyolojisi**. (Editör: İmamoğlu, S.).*Diabetes Mellitus*, Deomed Medikal Yayıncılık, İstanbul. 27-52.
- Satman, I., 2013. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. **European Journal of Epidemiology**, **28**: 169–180.
- Saudek, C. D., Rastogi, R., Derr, R. L., 2005. Assesment of glycemia in diabetes mellitus: Hemoglobin A1c. **J. Assoc. Physicians India**, **53**: 299-304.
- Sayyah, M., Moaied, S., Kamalinejad, M., 2005. Anticonsulvant activity of *Heracleum persium* seed. **J. Ethnopharmacol.**, **2**: 209-211.
- Scheffer, J. J. R., Hiltunen, Y., Aynehchi, M., Schantz, V., Svendsen, A.B. 1984. Composition of Essential Oil of *Heracleum persicum* Fmits. **Planta Medica**, **50** (1): 56-60.
- Seghrouchni, I., Draï, J., Bannier, E., Riviere, J., Calmard, P., Garcia, I., Orgiazzi, J., Revol, A., 2002. Oxidative stress parameters in type I, type II and insulin-treated

- type 2 diabetes mellitus; insulin treatment efficiency. *Clin. Chim. Acta.*, **321**: 89-96.
- Sekeroglu, M. R., Sahin, H., Dulger, H., Algun, E., 2000. The effect of dietary treatment on erythrocyte lipid peroxidation, superoxide dismutase, glutathione peroxidase, and serum lipid peroxidation in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin. Biochem.*, **33**: 669-74.
- Selimoğlu, S; 1997. *Bryonia Multiflora Boiss. & Heldr. Üzerinde Farmakognozik Araştırmalar* (yüksek lisans tezi, basılmamış). Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Seto, S. W., Lam, T. Y., Tam, H. L., Au, A. L., Chan, S. W., Wu, J. H., Yu, P. H., Leung, G. P., Ngai, S. M., Yeung, J. H., Leung, P. S., Lee, S. M., Kwan, Y. W., 2009. Novel hypoglycemic effects of *Ganoderma lucidum* water-extract in obese/diabetic(+db/+db) mice. *Phytomedicine*, **16**: 426–436.
- Sharififar, F., Moshafi, M. H., Dehghan Noudeh, G. H., Ameri, A., Alishahi, F., Pourhemati, A., 2009. Bioassay screening of the essential oil and various extracts from 4 spices medicinal plants. *Pak. J. Pharm. Sci.*, **22**: 317-322.
- Shaw, J. E., Sicree, R. A., Zimme, P. Z., 2010. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **87**: 4–14.
- Simonian, N. A., Coyle, J. T., 1996. Oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. **36**: 83-106.
- Sindhu, R. K., Koo, J. R., Roberts, C. K., Vaziri, N. D., 2004. Dysregulation of hepatic SOD, CAT and GPx in diabetes, response to insulin and antioxidant therapy, *Clin. Exp. Hypertens.*, **26** (1): 43-53.
- Sinha, S., Singh, S. N., Ray, U. S., 2009. Total antioxidant status at high altitude in lowlanders and native highlanders: role of uric acid. *High Alt. Med. Biol.*, **10**: 269-274.
- Sjølie, A. K., Dodson, P., Hobbs, F. R., 2011. Does renin-angiotensin system blockade have a role in preventing diabetic retinopathy? A clinical review. *Int. J. Clin. Pract.*, **65** (2): 148-153.
- Skyler, J. S., 2004. Effects of glicemic control on diabetes complications and on the prevention of diabetes. *Clinical Diabetes*, **22** (4): 162-166.

- Smith, S., Lall, A. M. A., 2008. Study on Lipid Profile Levels of Diabetics and Non-Diabetics Among Naini Region of Allahabad, India. **Turk J. Bioche.**, 33 (4):138–141.
- Souri, F., Farsam, H., Sarkheil, P., Ebadi, F., 2004. Antioxidant activity of some furanocoumarins isolated from *Heracleum persicum*. **Pharmaceutical Biol.**, 42: 396-399.
- Söyük, S., 2001. *Anjiografik Olarak Saptanan Arter Darlığının Derecesi ile Lipid Lipoprotein, Lp(A), Apo A-I, Apo B ve MDA Düzeyleri Arasındaki İlişki* (yüksek lisans tezi, basılmamış). Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Edirne.
- Sperling, M. A., 2000. **Diabetes Mellitus in Children**. Nelson Textbook of Pediatrics. WB Saunders Company, Philadelphia. 1767-1787.
- Sperling, M. A., 2004. **Diabetes mellitus in Children**. Nelson textbook of pediatrics. WB Saunders Company, Philadelphia. 1947–1972.
- Sridevi, M., Kalaiarasi, P., Pugalendi, K. V., 2011. Antihyperlipidemic activity of alcoholic leaf extract of *Solanum surattense* in streptozotocin-diabetic rats. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**, 276-280.
- Stahl, W., Van Den Berg, H., Arthur, J., Bast, A., Dainty, J., Faulks, R. M., Gartner C., Haenen, G., Hollman, P., Holst, B., Kelly, F. J., Polidori, M. C., Rice-Evans, C., Southon, S., Van Vliet, T., Vina-Ribes, J., Williamson, G., Astley, S. B., 2002. Bioavailability and metabolism. **Mol. Aspects Med.**, 23: 39–100.
- Stavric, B., 1994a. Role of chemopreventers in human diet. **Clin. Biochem.**, 27 (5): 319-332.
- Stavric, B., 1994b. Quercetin in our diet: from potent mutagen to probable anticarcinogen. **Clin. Biochem.**, 27 (4): 245-248.
- Stein, O., Stein, Y., 1999. Atheroprotective mechanism of HDL. **Atherosclerosis**, 144: 285-301
- Stoss, H., Pesch, H. J., Pontz, B., Otten, A., Spranger, J., 1982. Wolcott-Rallison syndrome: diabetes mellitus and spondyloepiphyseal dysplasia. **Eur. J. Pediatr.**, 138: 120-129.
- Strain, J. J., 1991. Disturbances of micronutrient and antioxidant status in diabetes. **Proc. Nutr. Soc.**, 50: 591-604.

- Stringer, M. D., Gorog, P. G., Freeman, A., Kaskar, V. V., 1989. Lipid peroxides and athero- sclerosis. **BMJ**, **298**: 281-284.
- Szkudelski, T., 2001. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas. **Physiol. Res**, **50**: 537–546.
- Şahin, E., Öncel, M., 2014. Diyabet Tanı ve Takibinde Geleneksel ve Yeni Biyokimyasal Belirteçler. **Eur. J. Basic. Med. Sci.**, **4**: 66-73.
- Şemin, P., 2014. **Streptozotosin Diyabetik Hayvanlarda L-Karnitinin Doğal Öldürücü Hücreler Üzerine Etkisi** (yüksek lisans tezi). İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Şentürk, H., Canbakan, B., Hatemi, İ., 2004. Karaciğer enzim yüksekliklerine klinik yaklaşım. **İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Gastroenteroloji Klinik Yaklaşım Sempozyum Dizisi**, İstanbul. **38**: 9-13.
- Tamer, İ., Dabak, R., Tamer, G., Orbay, E., Sargın, M., 2008. Güncel kılavuzlar ışığında hiperlipidemi. **Aile Hekimliği Dergisi**, **2** (3) : 6-10
- Tanaka, S., Kobayashi, T., Momotsu, T., 2000. A novel subtype of type 1 diabetes mellitus. **N. Engl. J. Med.**, **342**: 1835-1837.
- Tesfaye, S., Boulton, A. J., Dyck, P. J., Freeman, R., Horowitz, M., Kempner, P., Lauria, G., Malik, R. A., Spallone, V., Vinik, A., Bernardi, L., Valensi, P., 2010. Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group.: Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. **Diabetes Care**, **33** (10): 2285-93.
- Thilagam, E., Parimaladevi, B., Kumarappan, C., Mandal, S. C., 2013. α -Glucosidase and α -amylase inhibitory activity of *Senna surattensis*. **Journal of Acupuncture and Meridian Studies**, **6**: 24-30.
- Thomas, L., 1998. **Glycohemoglobins**. Christoph MN, Hans R. Clinical Laboratory Diagnostics. First edition. Marburg, Germany. 142-148.
- Tietz, N. W., 1995. **Clinical Guide to Laboratory Tests**. Baskı. Philadelphia, Pennsylvania, W.B. Saunders Company.
- Toeller, M., 1994. Alpha-Glucosidase inhibitors in diabetes: efficacy in NIDDM subjects. **Eur. J. Clin. Invest.**, **24**: 31-35.

- Tousoulis, D., Andreou, I., Antoniadis, C., Tentolouris, C., Stefanadis, C., 2008. Role of inflammation and oxidative stress in endothelial progenitor cell function and mobilization: therapeutic implications for cardiovascular diseases. *Atherosclerosis*, **201**: 236–247.
- Türker, M., Süzmeçelik, E. 2010. Türkiye ve dünyada rakamlarla diyabet. *Mised*, **23-24**: 62-66.
- Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M. T., Mazur, M., Telser, J., 2007. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, **39**: 44-84.
- Vallyatyan, V., Shi, X., 1997. The role of oxygen free radicals in occupational and environmental lung diseases. *Environ. Health Perspect*, **105**: 1.
- Valle, G. L., Milian, D. L., Toledo, A., Vilaro, N., Tapanes, R., Otero, M. A., 2005. Altered redox status in patients with diabetes mellitus type I. *Pharmacol. Res.*, **51**: 375-380.
- Van Dam, P. S., Van Asbeck, B. S., Erkelens, D. W., Marx, J. J., Gispen, W. H., Bravenboer, B., 1995. The role of oxidative stress in neuropathy and other diabetic complications. *Diabetes Metab. Rev.*, **11** (3): 181-192.
- Van de Maele, I., Rogier, N., Daminet, S., 2005. Retrospective study of owners' perception on home monitoring of blood glucose in diabetic dogs and cats. *Can Vet. J.*, **46**: 718-23.
- Vats, V., Graver, J. K., Rathi, S. S., 2002. Evaluation of antihyperglycemic and hypoglycemic effect of *Trigonella foenum graecum* Linn., *Ocimum sanctum* Linn. and *Pterocarpus marsupium* Linn. in normal and alloxanized diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*, **79**: 95-100.
- Vincent, A. M, Russell J. W., Low, P., Feldman, E. L., 2004. Oxidative stress in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Endocrine Reviews*, **25**: 612–628.
- Vural, S., Çetin, E. T., Tuzlacı, U., Dağ, T., 1986. *Klinik Teşhiste Laboratuvar*, İstanbul.
- Vural, S., Sabuncu, T., Arslan, S. O., Aksoy, N., 2001. Melatonin inhibits lipid peroxidation and stimulates the antioxidant status of diabetic rats. *J. Pineal Res.*, **31**: 193-198.

- Wallach, J. B., 2000. *Interpretation of Diagnostic Tests*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 78–83.
- West, I. C., 2000. Radicals and oxidative stress in diabetes. *Diabetic Medicine*, **17**: 171-180.
- Whitehead, C. C., McNab, J. M., Griffin, H. D., 1981. The effects of low dietary concentrations of saponin on liver lipid accumulation and performance in laying hens. *Br. Poult. Sci.*, **22** (3): 282-288.
- Wild, S. H., Roglic, G., Green, A., Sicree, R., King, H., 2004. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*, **27** (10): 2569.
- Willcox, J. K., Ash, S. L., Catignani, G. L., 2004. Antioxidants and prevention of chronic disease. *Critical reviews in food science and nutrition*, **44**: 275-295.
- Winston, G. W., 1991. Oxidants and antioxidants in aquatic animals. *Comparative Biochemistry and Physiology-Part C*, **100**: 173-176.
- Woodside, W. F., Heimberg, M., 1978. The metabolism of oleic acid by the perfused rat liver in experimental diabetes induced by anti-insulin serum. *Metabolism*, **27**: 1763-77.
- Wu, G., Fang, Y. Z., Yang, S., Lupton, J. R., Turner, N. D., 2004. Glutathione metabolism and its implications for health. *J. Nutr.*, **134**: 489-492.
- Xia, E., Rao, G., Remmen, H. V., Heydari, A. R., Richardson, A., 1994. Activities of antioxidant enzymes in various tissues of male fischer 344 rats are altered by food restriction. *J. Nutr.*, **125**: 195-201.
- Xia, L., Bjornstedt, M., Nordman, T., Eriksson, L. C., Olsson, J. M., 2001. Reduction of ubiquinone by lipoamide dehydrogenase: An antioxidant regenerating pathway. *European Journal of Biochemistry*, **268**: 1486-1490.
- Xue, W. L., Li, X. S., Zhang, J., Liu, Y. H., Wang, Z. L., Zhang, R. J., 2007. Effect of *Trigonella foenum graecum* (fenugreek) extract on blood glucose, blood lipid and hemorheological properties in streptozotocin-induced diabetic rats. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.*, **16** (1): 422-426.
- Yang, L. L., Y. C. Liang, C. W., Chang, W. S., Lee, C. T. Kuo., C. C. Wang., H. M., Lee C. H. Lin., 2002. Effects of sphondin, isolated from *Heracleum laciniatum*, on IL-1 β -induced cyclooxygenase-2 expression in human pulmonary epithelial

- cells. *Life Sci.*, **72**: 199-213.
- Yashino, G., Hirano, T., Kazumi, T., 1996. Dyslipidemia in diabetes mellitus. *Acta Diabetologica*, **33**: 1-14.
- Yegin, S. Ç., Mert, N., 2013. Deneysel olarak diyabet oluşturulmuş sıçanlarda HbA1c, MDA, GSH-Px ve SOD miktarlarının tayini, *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, **24** (2): 51-54.
- Yenigün, M., 1997. *Mikro ve Makroanjyopatiler: Kardiyovasküler Diabet Edit.* Yenigün M. İ. Ü. Basımevi, 150-222.
- Yetkin, İ., Törüner, F., 2004. Diyabetik Nefropati ve Değerlendirilmesi. *Galenos Tıp Dergisi*, 108-110.
- Yıldız, S., 2007. *Enzimler*. Fakülte Kitapevi Yayınları, Isparta. 80.
- Yılmaz, B., 1999. *Hormonlar ve Üreme Fizyolojisi*. Feryal Matbaacılık, Ankara.
- Yılmaz, H. R., Uz, E., Yücel, N., Altuntaş, I., Özçelik, N., 2004. Protective effect of caffeic acid phenethyl ester (CAPE) on lipid peroxidation and antioxidant enzymes in diabetic rat liver. *J. Biochem. Mol. Toxicol.*, **18**: 234-238.
- Yılmaz, İ., 2010. Antioksidan İçeren Bazı Gıdalar ve Oksidatif Stres. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, **17** (2): 143-153
- Yumuk, V. D., Hatemi, H., Tarakci, T., Uyar, N., Turan, N., Bagriacik, N., Ipbuker, A., 2005. High prevalence of obesity and diabetes mellitus in Konya, a central Anatolian city in Turkey. *Diabetes research and clinical practice*, **70**: 151-8.
- Yüztaş, E., 2011. *Deneysel Diyabet Oluşturulan Ratlarda Prooksidan/Total Antioksidan Durumu Ve Vitamin Düzeyleri Üzerine Likopenin Etkisi* (yüksek lisans tezi, basılmamış). Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Van.
- Zafar, M., Naqvi, S. N., Ahmed, M., Kaimkhani, Z. A., 2009. Altered Liver Morphology and Enzymes in Streptozotocin Induced Diabetic Rats. *International Journal of Morphology*, **27**: 719-725.
- Zargari, A., 1988. *Medicinal Plants*. Tahran Üniversitesi Yayınları, Tehran. 619.
- Zhang, Q., Huang, X., 2003. Induction of interleukin-6 by coal containing bioavailable iron is through both hydroxyl radical and ferryl species. *J. Biosci.*, **28** (1): 95-100.

- Zhang, R., Zhou, S., Jia, Z., Zhong, Y. X., Gu, G., 2004. Hypoglycemic effect of *Rehmanra glutinosa* oligosaccharide in hyperglycemic and alloxan-induced diabetic rats and its mechanism. *Journal of Ethnopharmacology*, **90**: 39-43.
- Zhu, K., Nie, S., Li, C., Lin, S., Xing, M., Li, W., Gong, D., Xie, M., 2013. A newly identified polysaccharide from *Ganoderma atrum* attenuates hyperglycemia and hyperlipidemia. *International Journal of Biological Macromolecules*, **57**: 142-150.



ÖZ GEÇMİŞ

Elif Ebru ALKAN, 1982 yılında Muş'un Malazgirt ilçesinde doğdu. İlköğretimini Bitlis'in Hizan ilçesinde tamamladı. 1999 yılında Hizan Lisesi'nden mezun oldu. Üniversite eğitimine Dicle Üniversitesi Siirt Eğitim Fakültesi Fen Bilgisi Öğretmenliği Bölümünde başladı. Yüksek Lisans eğitimini Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Eğitimi alanında yaparak, Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Fen Fakültesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalında 2011 yılında doktora eğitimine başladı.



**YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLER ENSTİTÜSÜ
LİSANSÜSTÜ TEZ ORJİNALLİK RAPORU**

Tarih: 17/11/2016

Tez Başlığı / Konusu: Deneysel Diyabet Oluşturulan Sıçanlarda *Heracleum persicum* ve *Bryonia multiflora* Bitkilerinin İyileştirici Etkilerinin Araştırılması

Yukarıda başlığı/konusu belirlenen tez çalışmamın Kapak sayfası, Giriş, Ana bölümler ve Sonuç bölümlerinden oluşan toplam 64 sayfalık kısmına ilişkin, 17/11/2016 tarihinde şahsım/tez danışmanım tarafından Turnitin intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtreleme uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı % 16 (onaltı) dır.

Uygulanan filtreler aşağıda verilmiştir:

- Kabul ve onay sayfası hariç,
- Teşekkür hariç,
- İçindekiler hariç,
- Simge ve kısaltmalar hariç,
- Gereç ve yöntemler hariç,
- Kaynakça hariç,
- Alıntılar hariç,
- Tezden çıkan yayınlar hariç,
- 7 kelimeden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç (Limit inatch size to 7 words)

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Lisansüstü Tez Orijinallik Raporu Alınması ve Kullanılmasına İlişkin Yönergeyi inceledim ve bu yönergede belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

Gereğini bilgilerinize arz ederim.

17/11/2016

Tarih ve İmza

Adı Soyadı: Elif Ebru ALKAN

Öğrenci No: 11911320072

Anabilim Dalı: Moleküler Biyoloji ve Genetik

Programı: Doktora

Statüsü: Y. Lisans ☐

Doktora ☒

DANIŞMAN ONAYI
UYGUNDUR

Prof. Dr. İsmail ÇELİK

(Unvan, Ad Soyad, İmza)

Prof.Dr.İsmail ÇELİK

ENSTİTÜ ONAYI
UYGUNDUR

Prof.Dr.Suat ŞENSOY
Enstitü Müdürü

(Unvan, Ad Soyad, İmza)