



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



**DENEYSEL DİYABET OLUŞTURULMUŞ RATLARDA
FARKLI ISIL İŞLEMLERLE KURUTULMUŞ SOĞANLARIN
SERUM PARAOKSONAZ-1 (PON1) DÜZEYİNE VE BAZI
BİYOKİMYASAL PARAMETRELERE ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Taha Gökmen ÜLGER

**BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

DANIŞMAN

Prof. Dr. Funda Pınar ÇAKIROĞLU

ANKARA

2017

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**DENEYSEL DİYABET OLUŞTURULMUŞ RATLARDA
FARKLI ISIL İŞLEMLERLE KURUTULMUŞ SOĞANLARIN
SERUM PARAOKSONAZ-1 (PON1) DÜZEYİNE VE BAZI
BİYOKİMYASAL PARAMETRELERE ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Taha Gökmen ÜLGER

**BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

DANIŞMAN

Prof. Dr. Funda Pınar ÇAKIROĞLU

Bu araştırma Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından
17L0241003 proje numarası ile desteklenmiştir.

ANKARA

2017

Etik Beyan

Ankara Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne

Yüksek lisans tezi olarak hazırlayıp sunduğum “‘Deneysel Diyabet Oluşturulmuş Ratlarda Farklı Isıl İşlemlerle Kurutulmuş Soğanların Serum Paraoksonaz-1 (PON1) Düzeyine ve Bazı Biyokimyasal Parametrelere Etkilerinin Araştırılması” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımda yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma/araştırma tarafımda yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Taha Gökmen ÜLGER

Tarih: 21.12.2017

İmza:

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalında
Taha Gökmen ÜLGER tarafından hazırlanan
“Deneysel Diyabet Oluşturulmuş Ratlarda Farklı Isıl İşlemlerle Kurutulmuş Soğanların
Serum Paraoksonaz-1 (PON1) Düzeyine ve Bazı Biyokimyasal Parametrelere
Etkilerinin Araştırılması” adlı tez çalışması
aşağıdaki jüri tarafından YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak OY BİRLİĞİ ile kabul
edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 21.12.2017

İmza

Prof. Dr. Funda Pınar ÇAKIROĞLU
Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi
Beslenme ve Diyetetik Bölümü
Jüri Başkanı

İmza

Prof. Dr. Ayşe Özfer ÖZÇELİK
Ankara Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Fakültesi
Beslenme ve Diyetetik Bölümü
Üye

İmza

Yrd. Doç. Dr. Fatma Perim TÜRKER
Başkent Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Fakültesi
Beslenme ve Diyetetik Bölümü
Üye

Tez hakkında alınan jüri kararı, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır.

İmza

Prof. Dr. Mehmet AKAN
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdür V.

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Kabul ve Onay	iii
İçindekiler	iv
Önsöz	vii
Simgeler ve Kısaltmalar	viii
Şekiller	x
Çizelgeler	xi
1. GİRİŞ	1
1.1. Diabetes Mellitus'un Tanımı ve Tarihçesi	1
1.2. Epidemiyoloji	3
1.3. Diabetes Mellitus'un Tanı Kriterleri	5
1.4. Diabetes Mellitus Sınıflandırması	6
1.5. Diabetes Mellitus Tipleri	8
1.5.1. Tip 1 Diyabet	8
1.5.2. Tip 2 Diyabet	10
1.5.3. Spesifik Nedenlere Bağlı Diyabet	12
1.5.4. Gestasyonel Diyabet	14
1.6. Diabetes Mellitus'un Komplikasyonları	15
1.6.1. Diyabetes Mellitus'un Akut Komplikasyonları	15
1.6.1.1. Hipoglisemi	15
1.6.1.2. Hiperglisemik Hiperosmolar Nonketotik Koma (HHNK)	16
1.6.1.3. Diyabetik Ketoasidoz	16
1.6.1.4. Laktik Asidoz	17
1.6.2. Diyabetes Mellitus'un Kronik Komplikasyonları	17
1.6.2.1. Diyabetin Makrovasküler Komplikasyonları	18
1.6.2.2. Diyabetin Mikrovasküler Komplikasyonları	18
1.6.2.2.1. Diyabetik Nefropati	18
1.6.2.2.2. Diyabetik Nöropati	19
1.6.2.2.3. Diyabetik Retinopati	19
1.6.2.2.4. Diyabetik Ayak	20
1.7. Diyabette Tıbbi Beslenme Tedavisi ve Diyabet Tedavisinde Kullanılan Bitkiler	20
1.8. Diabetes Mellitus Varlığında Soğanın (Allium Cepa L.) Fonksiyonel Etkileri	22
1.9. Diabetes Mellitus Varlığında C Vitamini Fonksiyonel Etkileri	26
1.10. PON1 Enzimi ve Diyabet	27
2. GEREÇ VE YÖNTEM	29
2.1. Deney Hayvanlarının Seçimi ve Deney Gruplarının Oluşturulması	29
2.2. Deneysel Uygulama ile İlgili Çalışmalar	32
2.2.1. Deneysel Diyabetin Oluşturulması	32
2.2.2. Çalışmada Kullanılan Çözeltiler ve Hazırlanışları	33
2.2.2.1. Sodyum Sitrat Çözeltisi	33

2.2.2.2. Streptozotosin Çözeltisi	33
2.2.3. Standart Rat Yemi ve Diğer Yemlerin Hazırlanması	33
2.2.3.1. Standart Rat Yemi	33
2.2.3.2. Liyofilize Soğan Tozu İçerikli Yem	34
2.2.3.3. Termal Soğan Tozu İçerikli Yem	35
2.2.3.4. C Vitamini İlaveli Yem	35
2.2.4. Kan Örneklerinin Alınması ve Biyokimyasal Analizler	36
2.2.4.1. Açlık Glikoz Düzeyi Tayini	36
2.2.4.2. Total Antioksidan Status (TAS) Tayini	36
2.2.4.3. Total Oksidan Status (TOS) Tayini	37
2.2.4.4. Paraoksonaz 1 (PON1) Tayini	37
2.2.4.5. Total Kolesterol Tayini	38
2.2.4.6. Trigliserid Tayini	38
2.2.4.7. HDL Kolesterol Tayini	38
2.2.4.8. LDL Kolesterol Tayini	39
2.2.4.9. İnsülin Tayini	39
2.3. İstatistiksel Analiz	39
3. BULGULAR	40
3.1. Sıçanların Ağırlık ve Yem Tüketim Durumları	40
3.2. Gruplar Arası Açlık Kan Glikoz Değerlerinin Zamana Bağlı Değişimi	42
3.3. Gruplar Arası Ortalama Lipid Profillerinin Karşılaştırılması	44
3.4. Gruplar Arası Ortalama İnsülin, TAS, TOS Değerlerinin ve PON1 Aktivite Düzeylerinin Karşılaştırılması	48
4. TARTIŞMA	53
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	65
ÖZET	68
SUMMARY	69
KAYNAKLAR	70
EKLER	84
Ek 1. Ankara Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Raporu	84
ÖZGEÇMİŞ	85

ÖNSÖZ

Dünyada en fazla görülen kronik hastalıkların başında gelen ve pandemi olarak nitelendirilen Diabetes Mellitus dünyada ve ülkemizde önemli halk sağlığı sorunları arasında yer almaktadır. Diyabetli hastaların tedavisinin temel taşlarından birisini de Tıbbi Beslenme Tedavisi oluşturmaktadır. Tıbbi Beslenme Tedavisinde en temel unsurlardan birisi de besinlerin hazırlama, pişirme ve saklama koşullarının optimize edilmesidir. Ancak bu şartlar optimize edilerek besinlerin fonksiyonel yararlı etkilerinden maksimum düzeyde faydalanılabilir. Bu tez çalışmasında da Diabetes Mellitus'ta artmış risklere karşı fonksiyonel etkinliği birçok çalışmada kanıtlanmış olan soğanın farklı ısıl işlemlerle kurutulmuş formlarının fonksiyonel etkinliğinin değerlendirilmesi ve uygulanan ısıl işlemlerin soğanın fonksiyonel etkinliğinde meydana getireceği muhtemel değişimlerin incelenmesi amaçlanmıştır.

Tezimin hazırlanması sırasında desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, bilgi birikimi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren, eğitimin temel unsurlarından birinin şefkat ve sevgi olduğunu öğreten çok değerli hocam Prof. Dr. Funda Pınar ÇAKIROĞLU başta olmak üzere lisans ve yüksek lisans eğitimimde emeği geçen tüm hocalarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca Uzm. Vet. Atilla İŞGÖREN ve Nazlı AYDIN başta olmak üzere tüm Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları ve Araştırma Laboratuvarı çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Desteklerini hep arkamda hissettiğim başta eşim Sevil ÜLGER'e, annem Ayşe ÜLGER'e, babam Ümran ÜLGER'e, kardeşlerim Abdulsamet ÜLGER'e ve Mihriban KOÇ'a teşekkürü bir borç bilirim.

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACE	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (Angiotensin Converting Enzyme)
ADA	Amerikan Diyabet Cemiyeti (American Diabetes Association)
APG	Açlık Plazma Glukoz Düzeyi
AÜDEHAL	Ankara Üniversitesi Deney Hayvanları ve Araştırma Labaratuvarı
BAG	Bozulmuş Açlık Glikozu
BGT	Bozulmuş Glikoz Toleransı
BM	Birleşmiş Milletler
CAT	Katalaz (Catalase)
DIAMOND	Diabetes Mondiale Proje Grubu (Diabetes Mondiale Project Group)
DKA	Diyabetik Ketoasidoz
DM	Diabetes Mellitus
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EASD	Avrupa Diyabet Çalışma Birliği (European Association for the Study of Diabetes)
EURODIAB	Avrupa Diyabet Çalışma Grubu (Europe Diabetes Study Group)
FDA	Amerikan Gıda ve İlaç Kurumu (Food and Drug Administration)
GDM	Gestasyonel Diyabetes Mellitus
GSH	Glutatyon
GSH-Px	Glutatyon peroksidaz
HgA1 _c	Glikozile hemoglobin
HHNK	Hiperglisemik hiperosmolar nonketotik koma
HLA	İnsan Lökosit antijenleri (Human leukocyte antigen)

H ₂ O ₂	Hidrojen peroksit
IDF	Uluslararası Diyabet Federasyonu (International Diabetes Federation)
İ.P	İntraperitoneal
MDA	Malondialdehit
MODY	Gençlikte ortaya çıkan erişkin tip diyabet (Maturity Onset Diabetes)
NRC	Ulusal Araştırma Konseyi (National Research Council)
OGTT	Oral glukoz tolerans testi
PON1	Paraoksonaz 1
SOD	Süperoksit dismutaz
STZ	Streptozotosin
TAS	Total Antioxidant Status
TBARS	Tiyobarbitürik Asit Reaktif Madde
TOS	Total Oksidant Status
TURDEP	Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması

ŞEKİLLER

Şekil 2.1.	Çalışmada kullanılan soğan türü	35
Şekil 3.1.	Sıçanların Deney Başlangıcı ve Deney Bitimindeki Canlı Vücut Ağırlıkları	41
Şekil 3.2.	Grupların Deney Boyunca Açlık Kan Şekeri Değişim Grafiği	44
Şekil 3.3.	Gruplara ait ortalama total kolesterol değerleri	46
Şekil 3.4.	Gruplara ait ortalama HDL kolesterol değerleri	46
Şekil 3.5.	Gruplara ait ortalama LDL kolesterol değerleri	47
Şekil 3.6.	Gruplara ait ortalama trigliserid değerleri	48
Şekil 3.7.	Gruplara ait ortalama insülin değerleri	50
Şekil 3.8.	Gruplara ait ortalama TOS değerleri	51
Şekil 3.9.	Gruplara ait ortalama TAS değerleri	51
Şekil 3.10.	Gruplara ait ortalama PON1 aktivite değerleri	52

ÇİZELGELER

Çizelge 1.1.	Diabetes Mellitus tanı kriterleri	5
Çizelge 1.2.	Diabetes Mellitus'un etiyolojik sınıflaması	7
Çizelge 1.3.	Soğanın besin ögesi içeriği	23
Çizelge 2.1.	Deney grupları ve uygulama ile ilgili özellikler	30
Çizelge 2.2.	Çalışmada kullanılan standart rat yemi içeriği	34
Çizelge 3.1.	Grupların deney başlangıcı-bitimindeki canlı vücut ağırlıklarının ve çalışma süresince yem tüketimlerinin ortalamaları	40
Çizelge 3.2.	Gruplar arası açlık kan glikoz değerlerinin zamana bağlı değişimi	43
Çizelge 3.3.	Gruplara ait ortalama Total Kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid değerleri	45
Çizelge 3.4.	Gruplara ait ortalama insülin, TAS, TOS değerleri ve PON1 aktivite düzeyleri	49

1. GİRİŞ

Diyabet prevalansı ülkemizde de tüm dünyada olduğu gibi hızla artmaktadır. Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-2 sonuçlarına göre diyabet prevalansı ülkemizde %13,7 olarak belirlenmiştir (Satman ve ark., 2011). 2040 yılında dünyada diyabet prevalansının %10,7' ye yani 663 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir (IDF, 2015). Ayrıca her iki diyabetli bireyden biri diyabetli olduğunu ve kendisinde diyabete ilişkin komplikasyonlar geliştiğini bilmemektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Birleşmiş Milletler (BM) tarafından salgın hastalık olarak ilan edilen diyabetin önlenmesine yönelik sağlık politikaları çok önemli hale gelmiştir.

Diyabet tedavisinin en temel taşlarından birisinin Tıbbi Beslenme Tedavisi olduğu göz önüne alındığında doğru beslenme alışkanlıkları, doğru besinlerin seçimi ve seçilen besinlerin doğru hazırlama ve pişirme yöntemleriyle tüketilmesi önemlidir. Bu çalışmada ülke mutfagımızda çok önemli bir yeri olan soğanın farklı ısıt işlemlerle kurutulmuş formlarının diyabet varlığında bazı biyokimyasal parametrelere etkilerinin belirlenmesi amacıyla planlanmış ve yürütülmüştür.

1.1. Diabetes Mellitus' un Tanımı ve Tarihçesi

Diabetes mellitus (DM) insülin sekresyonu ya da etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinden yeterince yararlanamadığı, hiperglisemi ile karakterize kronik metabolik bir hastalıktır. Milattan önce 1500 yılına ait Mısır papirüslerinde diyabetten söz edilmekle birlikte, Hint hekimleri, bu hastaların idrarlarına karınca ve sineklerin üşüşüğünü görerek bu hastalığı tatlı idrar anlamına gelen “madhumeh” olarak isimlendirmişlerdir (Lakhtakia, 2013). Çok eski zamanlardan beri

bilinen bu hastalığı tanımlamakta “Diabetes” kelimesini ilk kez kullanan Roma’lı hekim Aretaeus, hastalığı tedavi etmeye çalışmış ancak bir sonuç alamamış ve “diyabetli bir hayat kısa, berbat ve acı içinde geçer” şeklinde bir tanımlama yapmıştır (Eknayan, 2006). 11. yüzyılda İbn-i Sina El-Kanun fi’l-Tıbb adlı eserinde ilk kez diyabetik kangreni tanımlamış ve zerdeçal, acı bakla ve çemenle hastalarını tedavi etmeye çalışmıştır (Dağlı, 2012). Bazı hekimler diyabet hastalarını afyon kullanarak tedavi etmeye çalışırken, bazı hekimler ise kaybedilen sıvı ve ağırlığın önlenmesi için bu hastaların fazla beslenmesi gerektiğini belirtmiştir (Maccracken ve ark., 1997). İngiliz doktor Thomas Willis diyabet hastalarının idrarının tatlı olmasından dolayı 1674 yılında “diabetes” kelimesinin yanına tatlı anlamında kullanılan “mellitus” kelimesini eklemiştir (Karamanou ve ark., 2016). 1777’ de Pool ve 1778’ de Cawley, diyabet hastalarının idrarında şeker bulunduğunu kimyasal olarak saptamış ve bu şekerin glukoz olduğunu ispat etmiştir (Yıldırım, 2015). 1837 yılında Fransız fizyolog Claude Bernard idrarda görülen şekerin karaciğerde glikojen olarak depo edildiğini keşfetmiştir (Uluslu, 2015). Diyabetik komada idrarda aseton bulunduğunu ilk kez Prag’ dan Lerch tanımlamış olup, onu 1857 yılındaki çalışmalarıyla Williams Paters izlemiştir (Oktay, 2008). 1869 yılında Paul Langerhans pankreas hücrelerinde iki farklı sistem olduğunu belirleyerek langerhans adacıklarını keşfetsede bu adacıkların fonksiyonunu tanımlayamamıştır (Maccracken ve ark., 1997). Joseph von Mering ve Oskar Minkowski 1889 yılında en önemli keşiflerini yaparak pankreatektomi yapılan köpekte diyabet geliştiğini belirtmişlerdir (Karamanou ve ark., 2016). Böylece pankreasla hastalığın ilişkisini de keşfetmişlerdir. 1921 yılında Kanada’lı Dr. Frederick Banting ve Charles Best, pankreasın belirli bölgelerinden insülin salındığını keşfederek, izole ettikleri insülini, pankreatektomi yapılmış köpeğe verdiklerinde kan şekerinin düştüğünü saptamışlardır. Aynı bilim adamları 1922 yılında Leonard Thompson adlı 14 yaşındaki diyabetik bir hastada insülini denemişler ve başarı sağlamışlardır (Simoni ve ark., 2002; White, 2014). Frederick Banting ve John Macleod insülin hormonunun keşfi nedeniyle 1923 yılında Nobel Fizyoloji ve Tıp Ödülü’nü kazanmıştır (Raju, 2006). Eli Lilly şirketi tarafından yoğun miktarlarda üretimine başlanan insülin 1923 yılından itibaren Amerika ve Avrupa’da kullanılmaya başlanmıştır (Bliss, 2013 ; Çilingiroğlu, 2012). İnsülin üretiminde bir diğer önemli gelişme ise 1926 yılında yaşanmış

ve insülin kristalize hale getirilmiştir (White, 2014). Kristalizasyon farklı etki sürelerine sahip insülin üretimine yeni bir kapı açmıştır. 1936 yılında ilk uzun etkili insülin “PZI” üretilirken, 1946 yılında ise Nordisk Insulin Laboratory tarafından bir diğer uzun etkili insülin “NPH” üretimi gerçekleştirilmiştir (White, 2014). Nova ve Leo firmaları, 1973 yılında antikor oluşturmeyen, ileri derecede saf insülini geliştirmişlerdir (Yıldırım, 2015). 1983 yılı öncesinde üretilen insülinler sığır ve domuz pankreaslarından ekstraksiyon yöntemiyle elde edilirken, 1983 yılından sonra bakteri ve mantarların DNA yapıları değiştirilerek “Recombinant DNA” teknolojisi ile tamamen sentez ürünü olan insan insülini üretilmeye başlanmıştır. Diyabet tedavisinde oral antidiyabetik ilaçların kullanımına ise 1950’li yıllarda başlanmış olup, tifo tedavisinde sülfonilürlerin etkinliğini inceleyen M.J. Janbon bazı hastaların hipoglisemiden dolayı öldüğünü farkederek bu bileşiklerin kan şekerini düşürdüğünü farketmiştir. Ancak daha sonra meslektaşı Dr. Loubtieres ile birlikte pankreatektomi yapılmış hayvanlarda yaptıkları araştırmalarla bu ilacın insülin salgısını uyardığını, insülin yerine geçmediğini ortaya koymuşlardır. Bu gelişmelerle 1954 yılında ilk oral antidiyabetik ilaç (tolbutamide) Almanya’da kullanılmaya başlanmıştır (Dailey, 2005).

1.2. Epidemiyoloji

1945 yılından beri diyabet insidansı her 20 yılda bir ikiye katlanmıştır (King ve ark., 1999). 2015 yılında yayınlanan 7. IDF Diyabet Atlasına göre dünyada erişkin nüfusta (20-79 yaş) diyabet prevalansı %8,8’dir ve 415 milyon birey diyabetle yaşamaktadır. Dünyadaki her 11 yetişkin bireyden (20-79 yaş) 1’i diyabetli olup esas çarpıcı sonuç ise her iki diyabetli bireyden biri diyabetli olduğunu ve kendisinde diyabete ilişkin komplikasyonlar geliştiğini bilmemektedir. Afrika kıtasında ise bu oran daha yüksek olup her 3 kişiden 2 si diyabetli olduğunu bilmemektedir. 2040 yılında Dünyada diyabet prevalansının %10,7’ye yani 663 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir. Avrupa kıtasında ise şu anda 59,8 milyon (%9,1) olan diyabetli birey sayısının 2040 yılında 71,1 milyona (%10,7) ulaşacağı tahmin edilmektedir. Diyabet prevalansının en yüksek olduğu

ve her 8 yetişkin (20-79 yaş) bireyden birinin diyabetli olduğu Kuzey Amerika’da ise 2040 yılında diyabet prevalansının %14,7’ye ulaşacağı tahmin edilmektedir. Çocuklarda Tip 1 diyabet prevalansı da küresel olarak artmakla birlikte Dünyada 0-14 yaş aralığında 542 000 çocuğun Tip 1 diyabetli olduğu, en yüksek oranın ise Avrupa kıtasında olduğu bildirilmiştir. Erişkin nüfusta (20-79 yaş) diyabete ilişkin mortalite rakamları incelendiğinde ise 2015 yılında Avrupa’da 627 133, dünyada ise yaklaşık 5 milyon birey diyabete ilişkin nedenlerden dolayı hayatını kaybetmiştir (IDF, 2015).

Türkiye diyabetli birey sayısına göre Almanya ve Rusya’dan sonra Avrupa’da 3. sırada yer almaktadır. TURDEP-2 sonuçlarına göre ülkemizdeki diyabet prevalansı %13,7 olarak belirlenmiştir (Satman ve ark., 2011). Bölgesel diyabet prevalansına bakıldığında ise Doğu Anadolu en yüksek (%18,2), Kuzey Anadolu ise en düşük oranlara sahiptir. Diyabet farkındalık oranları incelendiğinde ise Batı Anadolu en yüksek (bilinen diyabetlilerin toplam diyabetlilere oranı %61,6), Doğu Anadolu ise en düşük oranlara (bilinen diyabetlilerin toplam diyabetlilere oranı %47,2) sahiptir. 1988 yılında tamamlanan TURDEP-1 ve 2011 yılında yayınlanan TURDEP-2 çalışmalarının sonuçları karşılaştırıldığında ise arada geçen sürede diyabet görülme sıklığı %90 artmıştır. Türkiye’de diyabete ilişkin mortalite rakamları incelendiğinde 2015 yılında 52 094 kişi diyabete ilişkin sağlık problemleri nedeniyle hayatını kaybetmiştir. Diyabete ilişkin sağlık harcamalarına bakıldığında ise Avrupa ülkelerinde toplam sağlık harcamalarının %9’una denk geldiği görülmektedir. Türkiye’de ise diyabetli bireye özgü sağlık harcamaları kişi başına 846 USD olup bu oran Avrupa ortalamasının altındadır (IDF, 2015).

Diyabet görülme sıklığının son yıllarda bu kadar artmasının temel sebebi ise yaşam tarzının değişmesi, yüksek kalorili diyetler ve düşük fiziksel aktivitedir (Tao ve ark., 2015). Dünyada ölüm nedenleri arasında 8. sırada yer alan, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Birleşmiş Milletler (BM) tarafından salgın hastalık olarak ilan edilen diyabetin kontrol altına alınabilmesi için sağlık politikalarının geliştirilmesi ve uygulanması hız kazanmıştır.

1.3. Diabetes Mellitus'un Tanı Kriterleri

Uzun yıllar diyabet tanısı, açlık plazma glukoz (APG) düzeyi ve oral glukoz tolerans testi (OGTT) sonuçları ile konulurken günümüzde tanı kriterleri değiştirilmiştir ve dünyada yaygın olarak kullanılan güncel tanı kriterleri Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA) tarafından belirlenmektedir. 2009 yılında Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA), Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) ve Avrupa Diyabet Çalışma Birliği (EASD) HbA1c'nin tanıda kullanılmasını önermiştir (Yıldırım, 2016). ADA tarafından güncellenmiş tanı kriterleri Çizelge 1.1'de belirtilmiş olup bu kriterlerden yalnızca birinin sağlanması diyabet tanısı için yeterlidir (ADA, 2014).

Çizelge 1.1 Diabetes Mellitus tanı kriterleri

HbA1c *	$\geq \%6,5$
Açlık Plazma Glukozu **	$\geq 126 \text{ mg / dL}$ veya $\geq 7 \text{ mmol/l}$
Oral Glukoz Tolerans Testi 2. Saat plazma glukozu ***	$\geq 200 \text{ mg / dL}$ veya $\geq 11,1 \text{ mmol/l}$
Rastlantısal Plazma Glukozu + diyabet semptomları ****	$\geq 200 \text{ mg / dL}$ veya $\geq 11,1 \text{ mmol/l}$
* HbA1C, ancak uluslararası standardize edilmiş yöntemlerle ölçüm yapıldığında tanı testi olarak kullanılabilir. HbA1C testi anemi, hemoglobinopati ve gebelik varlığında tanı testi olarak kullanılamaz. ** Kan glukozu ölçümünde referans yöntem olarak venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi kullanılmalıdır ve ölçüm için en az 8 saatlik açlık gereklidir. *** OGTT, 75 g oral glukozun suda çözülmesiyle ve Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımladığı şekilde yapılmalıdır. **** Rastlantısal plazma glukozu, gıda alımına bağlı olmaksızın günün herhangi bir saatinde ölçülebilir	

ADA açlık plazma glukoz seviyesinin 100-125 mg/dL (5,6–6,9 mmol/L) aralığında olmasını Bozulmuş Açlık Glukozu olarak tanımlamaktadır. Bozulmuş Açlık Glukozu değerleri tek başına diyabet tanısı için yeterli olmayıp bu kişilere OGTT uygulanması gereklidir. OGTT uygulaması sonucunda 2. saat plazma glukoz seviyesinin 140-199 mg / dL (7,8-11,0 mmol/L) aralığında olması Bozulmuş Glukoz Toleransı (BGT) olarak tanımlanır ve bu kişilere prediyabet tanısı konulur. DSÖ ve bazı komiteler ise açlık

plazma glukoz seviyesinin 110-125 mg/dL (6,1-6,9 mmol/L) aralığında olmasını Bozulmuş Açlık Glukozu (BAG) olarak tanımlamakta ve bu kişilerin OGTT uygulaması sonucunda 2. saat plazma glukoz seviyesinin 140-199 mg/dL (7,8-11,0 mmol/L) aralığında olması durumunda “prediyabet” tanısı konulması gerektiğini belirtmektedir. Ülkemizde Ulusal Diyabet Kongresi Konsensus Grubu tarafından hazırlanan Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberine göre 45 yaş üzeri bireylerde 3 yılda 1 kez, diyabet için ek risk faktörü olan bireylerde (Beden Kütle İndeksi 25 kg/m² veya üzerinde olanlar, fiziksel olarak inaktif bireyler, birinci derece akrabalarında diyabet olanlar, 4 kg veya üzerinde bebek doğuranlar ve gestasyonel diyabet tanısı alanlar, hipertansif bireyler, HDL kolesterol seviyesi 35 mg/dL ’nin altında olan bireyler ve trigliserit düzeyi 250 mg/dL ’nin üzerinde olan bireyler) ise daha sık tarama yapılması önerilmektedir.

1.4. Diabetes Mellitus Sınıflandırması

DM uzun dönemli hiperglisemi ile karakterize bir grup metabolik hastalığın genel adı olup, hiperglisemiye neden olan fizyopatolojik mekanizmalar farklılık gösterir. Bazı diyabet türlerinde insülin etkinliğini veya salınımını etkileyen genetik bir kusur söz konusu iken bazı türlerinde temel problem insüline karşı direnç olmasıdır (Köseoğlu, 2015; Seino ve ark., 2010). Diyabete ilişkin ilk sınıflama 1980 yılında DSÖ tarafından yapılmıştır. Yapılan ilk sınıflamada “insüline bağımlı diyabet” ve “insüline bağımlı olmayan diyabet” şeklinde tedaviye dayalı bir sınıflandırma yöntemi kullanılmıştır (Alberti ve ark., 1998). Güncel olarak ise Tip 1 DM, Tip 2 DM, Gestasyonel DM ve Diğer Spesifik Türler olmak üzere 4 sınıfa ayrılmıştır (Olgun ve ark., 2011). İdeal diyabet sınıflamasının ise klinik tanımlayıcı kriterlere dayalı diyabet evrelerini ve etiyolojik gruplamayı içermesi önerilmektedir. Bütün diyabet tiplerindeki genel özellik olan hipergliseminin patogenezinin belirlenerek hastalığın doğru sınıflandırılması, hastaya özgü koruyucu veya tedaviye yönelik stratejilerin geliştirilmesi için önemlidir (Canivell ve Gomis, 2014). ADA’ ya göre Diabetes Mellitus’un etiyolojik sınıflaması Çizelge 1.2’de verilmiştir (ADA, 2014).

Çizelge 1.2 Diabetes Mellitus'un etiyolojik sınıflaması

1. Tip 1 Diyabet (Genellikle mutlak insülin eksikliğine sebep olan beta (β) hücre yıkımı vardır)	
A. Otoimmün	
B. İdiopatik	
2. Tip 2 Diyabet (İnsülin direncinin ön planda olduğu rölatif insülin eksikliği veya salınım defektinin ön planda olduğu insülin direnci)	
3. Diğer Spesifik Tipler	
A. Beta Hücre Fonksiyonunun Genetik Defektleri A1. MODY 3 A2. MODY 1 A3. MODY 2 A4. MODY'nin diğer nadir formları (MODY4, MODY6, MODY7) A5. Geçici Neonatal Diyabet A6. Kalıcı Neonatal Diyabet A7. Mitokondriyal DNA A8. Diğerleri B. İnsülin Aktivitesindeki Genetik Defektler B1. Tip A İnsülin Direnci B2. Leprekonizm B3. Rabson-Mendelhall Sendromu B4. Lipoatrofik Diyabet B5. Diğerleri C. Ekzokrin Pankreas Hastalıkları C1. Pankreatit C2. Travma / Pankreatektomi C3. Neoplazi C4. Kistik Fibrozis C5. Hemokromatozis C6. Fibrokalküloz pankreatopati C7. Diğerleri D. Endokrinopatiler D1. Akromegali D2. Cushing Sendromu D3. Glukagonoma D4. Feokromasitoma D5. Hipertroidizm D6. Somatostatinoma D7. Aldosteronoma D8. Diğerleri	E. İlaç ve kimyasal madde ile indüklenen E1. Vakor E2. Pentamidin E3. Nikotinik asit E4. Glukokortikoidler E5. Troid hormonu E6. Diazoksit E7. Beta adrenerejik agonistler E8. Tiazidler E9. Dilantin E10. Alfa İnterferon E11. Diğerleri F. Enfeksiyonlar F1. Konjenital rubella F2. Sitomegalovirüs F3. Diğerleri G. İmmün diyabetin nadir formları G1. Stiff-man sendromu G2. Anti-insülin reseptör antikorları G3. Diğerleri H. Diyabetle ilişkili diğer genetik sendromlar H1. Down sendromu H2. Klinefelter sendromu H3. Turner sendromu H4. Wolfram sendromu H5. Friedreich ataksisi H6. Huntington köresi H7. Laurence-Moon-Biedl sendromu H8. Miyotonik distrofi H9. Porfiria H10. Prader-Willi Sendromu H11. Diğerleri
4. Gestasyonel Diyabet	

1.5. Diabetes Mellitus Tipleri

1.5.1. Tip 1 Diyabet

Tip 1 diyabet, genetik ve çevresel risk faktörlerinin varlığında, pankreas beta hücrelerinin otoimmün veya otoimmünite dışı nedenlerle haraplanmasıyla gelişen, insülin eksikliği ile karakterize, komplikasyonlarla seyreden, kronik metabolik bir hastalıktır (Barrett ve ark., 2009; Atkinson ve ark., 2014). ADA, Tip 1 diyabeti otoimmünitenin varlığına göre Tip 1a ve Tip 1b olmak üzere ikiye ayırırken, olguların %90'ını otoimmün kökenli Tip 1a oluşturur (Devendra ve ark., 2004). Polidipsi, poliüri, açıklanamayan ağırlık kaybı, bazı enfeksiyonlara karşı artmış hassasiyet ve güçsüzlük gibi klinik semptomlarla kendini gösteren Tip 1 diyabet kontrol altına alınamadığı takdirde kronik mikrovasküler (retinopati, nefropati) ve makrovasküler (hipertansiyon, miyokard infarktüsü, iskemik kalp hastalığı, ateroskleroz, inme ve felç gibi serebrovasküler ataklara) komplikasyonlara neden olur. Diyabetik nöropati ve diyabetik ayak ise diyabetin yol açtığı diğer kronik komplikasyonlardandır (Fowler, 2008; Kilpatrick ve ark., 2008). Tip 1 diyabetli bireylerde görülebilecek ve hayatı ciddi olarak tehdit edebilecek akut komplikasyonlar ise diyabetik ketoasidoz (DKA), hiperglisemik hiperozmolar nonketotik sendrom ve hipoglisemidir (Altuntaş, 2003).

Tip 1 diyabet her yaş grubunda ortaya çıkabilse de en fazla puberte döneminde ortaya çıkmaktadır. Pubertal yıllardan sonra, insidans hızı önemli ölçüde azalsa da 29-35 yaş arasındaki erkeklerde nispeten yüksek kalmaktadır (Soltesz ve ark., 2007). Geniş katılımlı bazı prospektif çalışmalar (EURODIAB, DIAMOND) son yıllarda dünyanın birçok bölgesinde, özellikle genç yaş grubunda Tip 1 diyabet insidansının arttığını belirtmektedir (Patterson ve ark., 2012). Tip 1 diyabet görülme sıklığındaki bu artışın yanı sıra görülme yaşının da giderek 5 yaşın altına indiği bildirilmektedir (Büyükgebiz ve ark., 2007). Çocuklarda ve adölesanlarda en fazla görülen kronik hastalıklardan biri olan Tip 1 diyabet en fazla İskandinav ülkelerinde, en az ise Çin'de görülmektedir (Wojcik, 2015).

Analitik epidemiyolojik çalışmalar Tip 1 diyabet insidansında artan eğilime katkıda bulunabilecek çevresel risk faktörlerini; gebelik dönemindeki enteroviral enfeksiyonlar (konjenital rubella), yüksek maternal yaş (39-42), preeklampsi, gebelik döneminde steroid tedavisi, sezaryen doğum, yüksek doğum ağırlığı, yumurta ve inek sütü proteinlerine erken maruziyet, yüksek postnatal büyüme oranları olarak belirtmiştir (Soltesz ve ark., 2007; Rewers ve Ludvigsson, 2016). Maternal diyetle yüksek D vitamini alımının, gebeliğin son dönemlerindeki maternal serum D vitamini konsantrasyonunun yeterli olmasının, yaşamın erken dönemlerindeki optimal D vitamini takviyesinin ve omega 3 yağ asitlerinin ise koruyucu olabileceği belirtilmiştir (Rewers ve Ludvigsson, 2016).

Diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi Tip 1 diyabette de genetik risk faktörleri olsa da, Tip 1 diyabet hastalarının %85-90'ının ailesinde diyabet hikayesi bulunmamaktadır (Altınova ve Yetkin, 2011). Fakat bazı çalışmalarda Tip 1 diyabetli bireylerin birinci derece akrabalarında diyabet görülme riskinin 15-20 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (Büyükgebiz ve ark., 2007; Haller ve ark., 2005). PTPN22, HLA, insülin (INS), IL2Ra, ve CTLA4 genetik yatkınlık oluşturduğu düşünülen genlerdir (Arslan ve ark., 2013).

Tip 1 diyabetli bireylerde mutlak veya göreceli insülin eksikliği olduğu için, bu bireylerde büyüme ve gelişmenin fizyolojik süreçte olmasını sağlamak, yaşam kalitesini artırmak, kan glikoz regülasyonunu sağlamak, diyabete ilişkin sekonder komplikasyonları önlemek ve ilerlemesini durdurmak, enfeksiyon sıklığı ve şiddetini azaltmak için eksojen insülin desteği uygulanır. Eksojen insülin desteğinde en sık kullanılan yöntem ise subkutan insülin enjeksiyonundan ziyade insülinin bir pompa aracılığıyla vücuda gönderilmesidir. Amerikan Gıda ve İlaç Kurumu (FDA) tarafından onaylanarak 2006 yılının başlarında üretilmeye başlanan insülinin solunum yoluyla (inhalasyon yoluyla) kullanılan formu (Exubera) ise ekonomik olmaması nedeniyle 2007 yılının Ekim ayında üretici firma tarafından piyasadan çekilmiştir (Siekmeier ve Scheuch, 2008). Güncel dijital sağlık metodları ışığında geliştirilen “biyonik pankreas” cihazının hem insülin

hemde glukagon hormonlarını bazı akıllı telefonlarla belirli bir algoritma içerisinde salgılamasıyla kan şekeri kontrolünde etkili olduğu belirtilmiştir. Biyonik pankreas sisteminin diyabete ilişkin komplikasyon riskini mevcut diğer yöntemlere göre daha fazla azaltılabileceği belirtilse de bu sistemin yaygın olarak kullanılabilmesi için daha fazla geliştirilmesi gerekmektedir (Russell ve ark., 2014).

1.5.2. Tip 2 Diyabet

“İnsüline bağımlı olmayan diyabet” olarak adlandırılan Tip 2 DM, insülin salgısında ve/veya etkisindeki anormallikler ile karakterize, yaşam süresini ve kalitesini önemli ölçüde azaltan kronik bir hastalıktır (Ali ve ark., 2010). Polidipsi, polifaji, ağırlık kaybı gibi semptomlarla seyreden Tip 2 DM bazen asemptomatik olarak ilerleyebilir (Beagley ve ark., 2014). Yüksek kalorili diyetler ve sedanter yaşama bağlı olarak özellikle gelişmiş ülkelerde Tip 2 DM insidansı çok daha hızlı oranlarda artmakla beraber bu ülkelerde tanı konulan diyabet vakalarının %87-91’ini Tip 2 DM vakaları oluşturur (IDF, 2015). Gelişmiş ve gelişmekte olan 7 ülkedeki (Kolombiya, İngiltere, İran, Meksika, İskoçya, Tayland ve Amerika Birleşik Devletleri) veriler değerlendirildiğinde Tip 2 DM hastalarının %24-62 arasında değişen oranlarının hastalığının farkında olmadığı belirtilmiştir (Gakidou ve ark., 2011). Düşük ve orta gelirli ülkelerde ise tanı konulmamış diyabet vakaları çok daha yüksek oranlardadır. Tanı konulmamış diyabet vakalarının %83,8’i düşük ve orta gelirli ülkelere aittir (Beagley ve ark., 2014). Dünyada diyabet hastalarının % 45,8’inin (174.8 milyon birey) hastalığının farkında olmadığı belirtilirken ülkemizde ise diyabet farkındalık oranı %54,5’tir (Satman ve ark., 2011).

Pandemik bir hastalık olarak nitelendirilen Tip 2 DM prevalansındaki anormal artışların kontrol altına alınabilmesi ve hastalığa ilişkin farkındalığın artırılabilmesi için hastalığa ilişkin risk faktörlerine sahip kişilerin belirlenmesi ve takip edilmesi önemlidir. Tip 2 DM’ye ilişkin risk faktörleri değiştirilebilir ve değiştirilemez risk faktörleri olmak üzere 2’ye ayrılır. Etnik köken, ailede Tip 2 DM öyküsü, yaş, cinsiyet, gestasyonel diyabet

öyküsü ve polikistik over sendromu değiştirilemez risk faktörleriyken; fazla kiloluluk ve obezite, sedanter yaşam tarzı, bozulmuş açlık glikozu (BAG) ve bozulmuş glikoz toleransı (BGT) öyküsü, hipertansiyon, düşük HDL kolesterol düzeyi, artmış trigliserit düzeyi değiştirilebilir risk faktörlerindendir (Alberti ve ark., 2007). Düşük doğum ağırlığı da yaşamın ileriki dönemlerinde Tip 2 DM görülme riski açısından önemli bir risk faktörü olup değiştirilebilir risk faktörlerindendir (Alberti ve ark., 2007). Tip 2 DM gelişiminde yalnızca çevresel faktörler etkili olmayıp genetik faktörlerde etkili olmaktadır ve bu nedenle Tip 2 DM multifaktöriyel bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Tip 2 diyabetik bireylerin birinci derece yakınlarında Tip 2 DM gelişme riskinin genel popülasyona göre daha fazla olması, monozigotik ikizler arasındaki %41-55 konkordansın dizigotik ikizlerdeki %10-15 konkordansa göre oldukça yüksek olması hastalığın patogenezindeki genetik bileşenlerin rolünü desteklemektedir (Arıkoğlu ve Kaya, 2015).

Tip 2 DM’de en önemli risk faktörü olarak obezite kabul edilmekte ve obeziteyi önlemeye yönelik girişimlerin Tip 2 DM insidansını azaltmada etkili olduğu belirtilmiştir (Alberti ve ark., 2007). Prediyabetik bireylerde Tip 2 DM gelişimini önlemek için yapılan çalışmalarda fiziksel aktivite ve doğru beslenme uygulamalarının etkili olduğu birçok çalışmada belirtilmiştir (Eriksson ve Lingärde, 1991; Lindström ve ark., 2001; Pan ve ark., 1997; Tuomilehto ve ark., 2001). Tip 2 DM’li bireylerde glisemik kontrolün sağlanmasıyla akut komplikasyon gelişim riski azaltılabileceği gibi kronik mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların gelişiminde önlenabilir (Dinççağ, 2011). Ayrıca diyabetli bireylerde depresyon, alkol ve madde bağımlılığı, anksiyete bozuklukları ve yeme bozuklukları gibi psikiyatrik hastalıkların oranının genel popülasyona göre daha yüksek olduğu (Özdemir ve ark., 2011) göz önüne alınırsa Tip 2 DM’yi önlemeye yönelik girişimlerle bu hastalıklarında önüne geçilebilir. Tip 2 DM’li bireylerde yeterli ve dengeli beslenme ve yaşam tarzı değişiklikleri ile sağlanabilecek glisemik kontrolle akut ve kronik komplikasyon gelişim riski azaltılabileceği gibi diyabete ilişkin sağlık harcamaları (küresel sağlık harcamalarının %12’si) ve mortalite (yılda 5 000 000) oranları da azaltılabilir (IDF, 2015; Zhang ve ark., 2010).

Tıbbi beslenme tedavisi ve yaşam tarzı değişikliği ile plazma glukozu ayarlanamazsa glisemik kontrolün sağlanması için farmakolojik tedavi gerekebilir. Tip 2 DM tedavisinde kullanılan oral antidiyabetik ilaçlar etki mekanizmalarına göre pankreastan insülin salgısını artıranlar, karaciğer ve periferde insülin duyarlılığını iyileştirenler ve glukoz emilimini azaltanlar olarak gruplandırılır (Kaya, 2004). Tıbbi beslenme tedavisi, yaşam tarzı değişiklikleri ve oral antidiyabetik ilaçlarla plazma glukoz seviyesi kontrol altına alınamazsa insülin tedavisine geçilir. Fakat klinik olarak tanı konmadan 9-12 yıl önce başladığı kabul edilen Tip 2 DM'de (Harris ve ark., 1992), hastalık tanısı konulduğunda hastaların büyük bir kısmında Tip 2 DM'ye ilişkin bazı komplikasyonların (%15-20'sinde retinopati, %5-10'unda proteinüri) geliştiği göz önüne alındığında (Ersoy ve ark., 2006) hastalığın gelişimini önlemeye yönelik girişimlerin önemi anlaşılabılır.

1.5.3. Spesifik Nedenlere Bağlı Diyabet

Ekzokrin pankreas hastalıkları (Pankreatit, Neoplazi v.b.), ilaçlar (Glukokortikoidler, Beta Adrenerjik Agonistler v.b.), enfeksiyonlar (Konjenital Rubella, Sitomegalovirüs v.b.), endokrinopatiler (Akromegali, Cushing Sendromu v.b.), insülin aktivitesindeki veya β -hücre fonksiyonundaki defektler ve bazı genetik sendromlar (Down Sendromu, Klinefelter Sendromu v.b.) sonucu görülen diyabet tipidir (Stein ve ark., 2014). Tüm diyabet olgularının %2-5'ini oluşturur (Scwitzgebel, 2014). β -hücre fonksiyonundaki ve insülin aktivitesindeki genetik anomaliler sonucu gelişen tipleri monogenik diyabet olarakta adlandırılır (Thomas ve Philipson, 2015). Monogenik diyabet yaşamın ilk 6 ayında görülebileceği gibi (neonatal diyabet), 25 yaşın altındaki genç bireylerde de görülebilir (Grulich-Henn ve ark., 2010; Shields ve ark., 2010). Geçici ve kalıcı olmak üzere ikiye ayrılan neonatal diyabetin görülme sıklığı 1/400 000- 500 000 olup olguların yaklaşık yarısından KCNJ11, ABCC8 ve INS genlerinde mutasyonlar sorumludur (Aydın ve ark., 2012). İntrauterin büyüme geriliği ve düşük doğum ağırlığıyla ilişkili olabileceği düşünülen neonatal diyabette Tip 1 diyabetin aksine adacık hücre

antikoru yoktur (Ashcroft ve Rorsman, 2012). β -hücre fonksiyonunu değiştiren tek gen mutasyonuna bağlı olarak görülen, gençlikte ortaya çıkan erişkin tip diyabette (MODY) bugüne kadar farklı kromozomlarda yer alan 6 lokusta defektlerin hastalığa neden olduğu belirtilmiştir (Stein ve ark., 2014). Monogenik diyabet hastalarının %94'ü poligenik diyabet (Tip 1 diyabet, Tip 2 diyabet) olarak yanlış tanı almakta ve bu hastaların %76'sı yanlış tedavilere maruz kalmaktadırlar (Pihoker ve ark., 2013). Monogenetik diyabette kuşkuyla gen mutasyonu taraması yapılarak tanı konulmalıdır.

Ekzokrin pankreas hastalıklarına bağlı olarak görülen diyabet, pankreatojenik diyabet veya Tip 3c DM olarak adlandırılır ve tüm diyabet vakalarının %0,5-1,15'ini oluşturur (Hardt ve ark., 2008). Önceden parsiyel pankreatektomi geçirenler, kalsifik hastalığı olanlar, kistik fibrozisli bireyler ve alkolik kronik pankreatitli bireyler Tip 3c diyabet için risk faktörlerine sahiptir. Pankreatojenik diyabetli bireyleri doğru bir şekilde sınıflandırmak için yaygın olarak kabul edilmiş tanı kriterlerinin belirlenmesi gerekse de Fekal Elastaz-1 Testi, Patolojik Pankreatik Görüntüleme (EUS, MRG, BT) ve Tip 1 DM ile ilişkili otoimmün belirteçler belirlenerek tanı konulur (Arpacı ve ark., 2014).

İnsülin etkisini antagonize eden büyüme hormonu, kortizol, glukagon, epinefrin gibi hormonların aşırı salgılanması (Akromegali, Cushing Sendromu v.b.) ve bazı enfeksiyonlar (Konjenital rubella, Sitomegalovirüs) diyabet gelişimine neden olabilir (Tanrıverdi ve ark., 2013). İnsülin sekresyonunu, aktivitesini etkileyen veya β -hücre hasarına neden olan bazı kimyasal maddeler ve ilaçlarda (Vakor, Pendamidin, Nikotinik asit, Glukokortikoid) diyabet gelişimine neden olur. Ayrıca seyrek rastlanan bazı otoimmün nörolojik hastalıklar “Stiff-man Sendromu” (Katı kişi sendromu) ve bazı genetik sendromlar (Down Sendromu, Klinefelter Sendromu) diyabet gelişimi için risk faktörleri olup bu hastalıkların varlığında diyabet gelişebilir (Özbek, 2010; Vila ve ark., 2016).

1.5.4. Gestasyonel Diyabet

Gestasyonel diyabet (GDM) ilk kez gebelikte (genellikle 2. veya 3. trimester) tanı alan değişken derecelerdeki glukoz tolerans bozukluğudur (Law ve Zhang, 2017). Gebelikte en sık görülen metabolik problemlerden birisi olan gestasyonel diyabetin, farklı popülasyonlardaki prevalansı %2-18 olarak bildirilmiştir (Marchetti ve ark., 2017). Anne ve bebek açısından ciddi sağlık problemlerine neden olan GDM prevalansı da diğer diyabet türleri gibi her yıl artmaktadır. 7. IDF Atlas verilerine göre her 7 doğumdan biri (21,4 milyon canlı doğum) gestasyonel diyabet tanısı almış anneler tarafından yapılmaktadır (IDF, 2015).

GDM, annede, hipertansiyon, preeklampsi, diyabetik nefropati ve retinopati gibi komplikasyonlara neden olabileceği gibi yaşamın ileriki dönemlerinde görülebilecek kardiyovasküler hastalıklar ve Tip 2 diyabet görülme riskini de artırır (Güdücü ve ark., 2013; Chiefari ve ark., 2017). Ayrıca gestasyonel diyabet tanısı almış annelerin çocuklarında, yaşamın ileriki dönemlerinde obezite, hipertansiyon, insülin direnci, bozulmuş glukoz toleransı, dislipidemi, Tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık görülme riski daha yüksektir (Chiefari ve ark., 2017; Tam ve ark., 2008; West ve ark., 2011).

Gestasyonel diyabete ilişkin risk faktörleri değiştirilebilir ve değiştirilemez risk faktörleri olmak üzere ikiye ayrılır. Gebelik öncesi yüksek Beden Kütle İndeksi ($>25 \text{ kg/m}^2$), düşük diyet kalitesi, sedanter yaşam tarzı, D vitamini eksikliği, Polikistik Over Sendromu (PKOS), 1. trimesterde yüksek serum safra asidi değiştirilebilir risk faktörleriyken, yüksek maternal yaş (>25), ailede diyabet öyküsü, etnisite, çoğul gebelikler ve genetik yatkınlık değiştirilemez risk faktörleridir (Chiefari ve ark., 2017). Bu risk faktörlerinden herhangi birisine sahip olmayan ve daha önce GDM öyküsü olmayan kadınların gebeliğin 24-28. haftalarında, bu risk faktörlerinden biri veya daha fazlasına sahip olan kadınların ise en kısa sürede (ilk prenatal vizitte) taranması önerilmektedir.

Uluslararası örgütler GDM taraması ve tanısı için tek aşamalı ve iki aşamalı olmak üzere 2 farklı öneride bulunmaktadır. Türkiye’de ise Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneğinin hazırladığı Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu (2017)’na göre, gebe kadınlara günün herhangi bir saatinde 50 g glukoz ile ön tarama testi yapılır. 1 saat sonraki plazma glukozu 180 mg/dL ve üzerinde olan kadınlara GDM tanısı konulurken, 140-180 mg/dL arasında olanlara kesin tanı için 75 g glukozlu 2 saatlik OGTT yapılır. Açlık plazma glukoz düzeyi, 1. ve 2. saat plazma glukoz düzeylerinden iki veya daha fazla değerin eşik değerleri (APG $\geq$ 95 mg/dl, 1.st PG $\geq$ 180 mg/dL, 2.st PG $\geq$ 155mg/dL) aşması durumunda GDM tanısı konulur.

1.6. Diabetes Mellitus’ un Komplikasyonları

1.6.1. Diabetes Mellitus’un Akut Komplikasyonları

Diyabetin akut komplikasyonları; hipoglisemi, hiperglisemik hiperosmolar nonketotik koma (HHNK), diyabetik ketoasidoz ve laktik asidozdur.

1.6.1.1. Hipoglisemi

Plazma glukoz konsantrasyonunun semptomlara (dudakta ve dilde karıncalanma, solukluk, titreme, soğuk terleme, halsizlik, çarpıntı v.s.) neden olacak kadar düşmesi ile karakterize bir sendromdur. Hipoglisemide klinik tanı için farklı öneriler olsa da genellikle ‘‘Whipple Triadı’’ (kan şekerinin 40 mg/dL’ nin altında olması , hipoglisemi belirti ve bulguları, semptomların verilen glikozla düzelmesi) ile tanılanmaktadır. Gereğinden fazla insülin yapılması, öğün atlanması, yetersiz karbonhidrat alımı, aşırı egzersiz, ve fazla oral antidiyabetik ilaç kullanımı hipoglisemiye neden olan faktörlerdir (Sequist ve ark., 2013). Hipoglisemiye ilişkin risk faktörleri; yaşlılık, uzun diyabet süresi, yüksek kreatinin

seviyesi, düşük BKİ, düşük kognitif kapasite, oral antidiyabetik ilaç veya insülin kullanımı, alkol ve sigara kullanımı olarak belirtilmiştir (Zoungas ve ark., 2010). Diyabet hastalarının %24-60'ının ciddi olmayan hipoglisemik semptomları yaşadığı belirtilirken, Tip 1 DM'li hastaların %2-4'ü hipoglisemiden dolayı hayatını kaybetmektedir (Brod ve ark., 2011; Laing ve ark., 1999). Hafif ve orta derecedeki hipoglisemi hasta tarafından tedavi edilebilse de ağır hipoglisemide parenteral tedavi gerekir.

1.6.1.2. Hiperglisemik Hiperosmolar Nonketotik Koma (HHNK)

Diyabetin akut metabolik komplikasyonlarından birisidir ve genellikle Tip 2 DM'li bireylerde bozulmuş insülin sekresyonuna bağlı olarak görülür. Ketoasidoz olmaksızın, şiddetli hiperglisemi (plazma glukoza > 600 mg/dL), hiperosmolarite (plazma ozmolaritesi >320 mOsm/L), dehidratasyon ve mental değişikliklerle karakterize bir sendromdur (Morales ve Rosenbloom, 2004). Mukoz membranlarda kuruluk, deri turgorunda azalma, taşikardi, tremor ve bilinç düzeyinde dalgalanma gibi semptomlarla görülen HHNK'nın temel nedeni artmış hepatik glukoz yapımına karşın, azalmış periferik glukoz kullanımıdır. Hiperglisemiye bağlı acil vakaların %5-15'ini oluşturan HHNK, son yıllarda artan obezite ve Tip 2 DM insidansına bağlı olarak adolesanlarda ve çocuklarda da görülmeye başlamıştır (Venkatraman ve Singhi, 2006). Literatürdeki verilere göre HHNK'ya bağlı mortalite oranları (%5-20) oldukça yüksek olup (Kitabchi ve ark., 2009), tanının gecikmesi ve dehidratasyon derecesi ölüm riskini artırır. Tedavide temel amaç hiperglisemi, dehidratasyon, ve elektrolit dengesizliğinin giderilmesidir.

1.6.1.3. Diyabetik Ketoasidoz (DKA)

İnsülin dozunun az yapılması veya atlanması, tanılanmamış diyabet, enfeksiyon ya da başka bir hastalık nedeniyle görülen DKA, bulantı, kusma, kussmaul solunum ve nefeste aseton kokusu gibi semptomlarla karakterizedir. İnsülin eksikliği veya

yetersizliğinden dolayı karbonhidratların kullanılamaması sonucu vücut ihtiyacı olan enerjiyi yağlardan sağlar ve karaciğerde keton üretimi artar ve bu durum hiperketonemi ve metabolik asidoza neden olur. Genellikle Tip 1 DM’li hastalarda görülse de travma, enfeksiyon ve ameliyat gibi artmış katabolik stres durumlarına bağlı olarak Tip 2 DM’li bireylerde de görülebilir (Kitabchi ve ark., 2009). Tip 1 DM’li çocuk ve adölesanlarda ölüm nedenleri arasında 1. sırada yer alan DKA’ya ilişkin mortalite oranları %5-20 civarındadır (Kitabchi ve ark., 2009). Senelik 2,4 milyar dolarlık sağlık harcamasına neden olan DKA, acil insülin ve intravenöz sıvı tedavisi gerektirir. Tedavideki temel amaç HHNK’da olduğu gibi hiperglisemi, dehidratasyon, ve elektrolit dengesizliğinin giderilmesidir.

1.6.1.4. Laktik Asidoz

Diyabetin yanında sekonder ciddi bir hastalığı bulunan bireylerde görülebilen metabolik asidoz tablosudur. Dokulara oksijen dağılımı ve kullanımındaki yetersizliğe bağlı olarak plazma laktat konsantrasyonunun 4-5 mmol/L seviyesini aşması durumunda oluşur. Plazma laktat konsantrasyonundaki artış miktarı hastalığa bağlı mortalite riskini artırır. Tedavide temel amaç 48 saat içerisinde plazma laktat konsantrasyonunu 3 mmol/L altına düşürmektir (Tüzün, 2015).

1.6.2. Diyabetes Mellitus’un Kronik Komplikasyonları

Diyabetik bireylerin uzun süre hiperglisemiye maruz kalmaları retinopati, nefropati gibi mikrovasküler komplikasyonların, koroner kalp hastalığı, periferik damar hastalığı ve serebrovasküler hastalıklar gibi makrovasküler komplikasyonların gelişmesine neden olur. Glikozun insülininden bağımsız olarak hücre içine girdiği kalp, sinir sistemi ve küçük kan damarları gibi dokularda komplikasyonlar daha sık gelişir (Parmaksız, 2011). İleri glikasyon son ürünlerinin yapımının artması, Protein Kinaz C

aktivasyonunun artması, sorbitol yolu aktivitesinin artması ve aşırı oksidan oluşumu diyabetik bireylerdeki uzun dönemli hipergliseminin kronik komplikasyonlara neden olma sebepleridir (Güzey, 2009).

1.6.2.1. Diyabetin Makrovasküler Komplikasyonları

Diyabette hiperglisemi, artmış plazma lipid konsantrasyonu, obezite, insülin direnci ve hipertansiyona bağlı olarak makrovasküler komplikasyonların gelişme riski ve buna bağlı olarak aterosklerotik kalp hastalıkları, periferik arter hastalıkları ve serebrovasküler hastalıkların görülme riski daha yüksektir (Keskin ve Balcı, 2011). Diyabetik bireylerdeki yaşam kalitesi ve tedavi masraflarında önemli bir etkisi olan makrovasküler komplikasyonlar, kalbe ve beyine giden damarlarda oluşan değişiklikler sonucunda görülür. Makrovasküler komplikasyonlar diyabetik hastalarda mortalite ve morbiditenin en sık görülen nedenidir. Diyabet varlığında koroner arter hastalığı ve inme riski yaklaşık 1,5-4 kat artarken, diyabetik bireylerde ölümlerin birincil nedeni kardiyovasküler hastalıklardır (Fowler, 2008). Periferik arter hastalıkları ve serebrovasküler hastalık riskinde de önemli bir artışa neden olan diyabetin, süresi ve şiddetine bağlı olarak bu hastalıklara bağlı ölüm oranları artarken, iyileşme süreleri uzayabilir (Kiyohara, 2007).

1.6.2.2. Diyabetin Mikrovasküler Komplikasyonları

1.6.2.2.1. Diyabetik Nefropati

Diyabetli hastalarda başka bir hastalığa bağlı olmaksızın, böbreklerde gelişen yapısal ve fonksiyonel anormalliklere bağlı olarak 300 mg/gün üzerinde albüminin atılması olarak tanımlanır. Diyabetli olguların %40'ında nefropati gelişir ve bu durum

ileriki dönemlerde son dönem böbrek yetmezliğine neden olabilir. Diyabetik nefropati gelişmiş bireylerde glisemik kontrolün sağlanması, proteini ayarlanmış diyet, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri ve antihipertansif tedavi ile hastalığa ilişkin komplikasyonlar azaltılabilir ve mevcut mikroalbuminürinin klinik proteinüriye dönüşmesi engellenebilir (Gross ve ark., 2005).

1.6.2.2.2. Diyabetik Nöropati

Diyabetin en sık görülen mikrovasküler komplikasyonu olan nöropati; uzun dönemli hiperglisemiye bağlı olarak hem periferik hem de otonom sinir sisteminde oluşan bozukluklarla karakterizedir. Diyabetli bireylerin %50'sinde periferik nöropati görülürken, periferik nöropati gelişen hastaların %50'sinde ağrılı semptomlarda görülür (Hershey, 2017). Sıkı glisemik kontrol ile diyabetik nöropati gelişim riski %60 oranında engellenebilir, hastalığın progresyonu azaltılabilir. Komplikasyonları en aza indirmek ve yaşam kalitesini artırmak için diyabetli hastalar her yıl mevcut tarama testleriyle (Birleşik Krallık Tarama Testi, Michigan Nöropati Tarama Testi) taranmalı ve tedavi edilmelidir (Hershey, 2017).

1.6.2.2.3. Diyabetik Retinopati

Uzun süreli hiperglisemi retinal mikrovasküler lezyonlara, retina üzerinde yeni kan damarlarının oluşmasına ve buna bağlı olarak dolaşımın bozulmasına yol açabilir. Bu durum bazı görme problemlerine ve körlüğe neden olur. Dünyada körlüğün önde gelen nedenlerinden biri olan retinopatinin görülme oranı oldukça yüksek olup, dünyada yaklaşık 93 milyon kişide diyabete bağlı retinopati geliştiği belirtilmiştir (Casanova ve ark., 2014). Tip 2 diyabetik bireylerde klinik tanı almadan yaklaşık 7 yıl önce gelişmeye başladığı düşünülen retinopati uzun yıllar semptomsuz bir şekilde gelişebilir. Hastalığın

erken teşhisi terapötik müdahalelerin etkinliği açısından önemlidir. Glisemik kontrol diyabetik retinopati gelişim riskini azaltır.

1.6.2.2.4. Diyabetik Ayak

Periferik nöropati ve periferik arter hastalığına bağlı basınç artışı ve bu duruma enfeksiyonunda katılımıyla ortaya çıkan ciddi klinik tablodur. Alt ekstremitte amputasyonlarının %50-70'i diyabetle ilişkili olup, diyabetli bireylerde görülme riski diyabetik olmayan bireylere göre 20 kat daha yüksektir. Non-travmatik ayak ampütasyonlarının %50'sinin diyabete bağlı olduğu belirtilmiştir (Örmen ve ark., 2007). Diyabetik ayak ülserlerinin ve enfeksiyonlarının önlenmesi, nöropatinin erken saptanması ve iyi glisemik kontrol ve hasta eğitimi ile görülme riski azaltılabilir.

1.7. Diyabette Tıbbi Beslenme Tedavisi ve Diyabet Tedavisinde Kullanılan Bitkiler

Diyabetik bireylerde diyabetin kontrol ve yönetimine ilişkin en temel unsurlardan birisi beslenme alışkanlıklarının düzenlenmesidir. Amerikan Diyetisyenler Birliği ve ADA, Tip 1 ve Tip 2 diyabetli bireylerin tanıyı takip eden ilk 1 ay içerisinde diyabet ekibinde bulunan bir diyetisyene sevk edilmesini önermektedir. Kontrolsüz kan glikoz düzeylerinin akut ve kronik metabolik komplikasyonlara hatta bazen ölüme neden olduğu göz önüne alınırsa, tıbbi beslenme tedavisi ve beslenme eğitimi ile kan glikoz düzeylerinin kontrol altına alınması ve diyabete ilişkin gelişen komplikasyonların minimuma indirilmesi mümkün olabilir. Diyabetik bireylerde tıbbi beslenme tedavisi kişiye özel olarak düzenlenmeli, bireyin günlük yaşam koşullarına uygun olmalı, beslenme eğitimi programı ile yürütülmeli ve eğitim sonunda birey kendi kendini yönetebilecek duruma gelmelidir. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu tarafından hazırlanan Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı,

Tedavi ve İzlem Kılavuzu'na (2017) göre diyabetli bireylere uygulanan tıbbi beslenme tedavisi birbirini izleyen 4 aşamadan oluşur. İlk aşamada antropometrik ölçümler, sosyal yaşam anamnezi, besin tüketim kaydı ve tıbbi tedavi bireysel olarak değerlendirilerek birey için uygun enerji ve makronutrient düzeyleri hesaplanır ve tedaviye başlanır. İkinci aşama eğitim aşaması olup basit ve ayrıntılı eğitim için diyabetli bireyle yapılan görüşmeleri içerir. Üçüncü aşamada diyabetli birey ve diyetisyen ulaşılabilir hedefleri ve uygulanabilir spesifik davranışları (uygun biyokimyasal değerler, vücut ağırlığı, öğün düzeni v.s.) belirler. Son aşama ise uygulamaların, uyumun ve klinik sonuçların değerlendirilme aşaması olup, bu aşamada varsa mevcut sorunların saptanması ve çözümüne odaklanılması gerekir.

Tıbbi beslenme tedavisinde bireyin enerji ve besin öğeleri gereksinimini karşılamak kadar, diyabette fonksiyonel etkinliği bulunan besinlerin de diyetle yer alması önemlidir. Tip 1 diyabet tedavisinde insülin tedavisi alternatifsiz olsada, Tip 2 DM tedavisinde kullanılan ilaçların organlarda (özellikle karaciğer ve böbreklerde) meydana getirdiği toksisite nedeniyle alternatif tedavi yöntemleri önem kazanmıştır (Kılınçaraslan, 2015). Bu bağlamda doğal kaynakların diyabet tedavisinde kullanılması 20. yüzyılın ilk çeyreğinde başlamış olup (Aslan ve Orhan, 2010), günümüzde 400'den fazla bitki ve 120'den fazla doğal kaynaklı ürün diyabet hastalarında tedaviye destek amacıyla kullanılmaktadır (Karaman ve Cebe, 2016).

Çemen otu (*Trigonella foenum-graecum*), acı badem (*Amygdalus communis*), tarçın (*Cinnamomum verum*), soğan (*Allium cepa*), sarımsak (*Allium sativum*), çörek otu (*Nigella sativa*), karadut (*Morus nigra*), yaban mersini (*Vaccinium myrtillus*), kimyon (*Cuminum cyminum*), fesleğen (*Ocimum sanctum*), yer elması (*Helianthus tuberosus*), pırasa (*Allium porrum*) ve ısırgan otu (*Urtica dioica*) Türkiye'de yetişen ve diyabet tedavisinde etkili olduğu düşünülen bitkilerdendir (Karaman ve Cebe, 2016).

1.8. Diabetes Mellitus Varlığında Soğanın (*Allium Cepa* L.) Fonksiyonel Etkileri

Soğan, Bitkiler Alemi, Çiçekli Bitkiler Şubesi, Tek Çenekliler Sınıfı, Asparagales Takımı, *Alliaceae* Familyası, *Allium* cinsi içerisinde yer alır. En önemli türleri; *Allium cepa* L. var. *cepa* (Mutfak soğanı, adi soğan), *Allium cepa* L. var. *aggregatum* Don. (Şalot ve patates soğanı) ve *Allium cepa* L. var. *viviparum* Metz (Tepe soğanı) 'dır. Çok eski çağlardan beri birçok hastalığın geleneksel tedavisinde kullanılan soğan, dünyada en çok üretilen ve tüketilen sebzelerden birisidir. Dünyada en fazla kuru soğan üretimi Çin, Amerika Birleşik Devletleri, Hindistan gibi ülkelerde yapılsa da, Türkiye yıllık 2 120 581 ton kuru soğan üretimiyle önde gelen ülkelerden birisidir (TÜİK, 2017). Türk mutfağında çok önemli bir yeri olan soğan, çorba, salata, yahnı, kebab, köfte, börek, dolma ve birçok etli sebze yemeğinin yapımında kullanılır. Taze soğan (yeşil soğan), arpacık soğan, kırmızı soğan, yazlık soğan (beyaz soğan) ve kışlık soğan en fazla kullanılan çeşitleridir.

Soğan Türk Mutfağının vazgeçilmezi olmasının yanı sıra besinsel flavonoidlerin de en zengin kaynaklarından birisidir. Soğandaki başlıca flavonoidler flavonoller olup, kuercetin mono- ve diglukozitler soğanda en fazla bulunan flavonollerdir. Farklı renklerdeki soğanların flavonoid içeriği de farklı olup en fazla flavonoid ve fenolik madde içeriğine sahip olan kırmızı renkli soğanlardır (Sharma ve ark., 2015). Soğan kükürtlü bileşikler açısından da oldukça zengindir. Ağırlıklı olarak sisteinden türetilen bu kükürtlü bileşikler allinaz enziminin substratı olarak işlev görürler (Ikechukwu ve Ifeanyi, 2016). Bu kükürtlü bileşiklerin başlıcaları; S-allil sistein sülfoksit, S-metil sistein sülfoksit, dialil trisülfid, dimetil trisülfid, propenil propil disülfid, dipropil disülfid, propenil metil disülfid, metil propil trisülfid ve dipropil trisülfittir (Islam ve Choi, 2008). Soğandaki kükürtlü bileşiklerin hücreleri mutasyon ve oksidasyona karşı koruduğu belirtilmiştir (Chiu ve ark., 2016). Soğanda ayrıca karbonhidrat (sakkaroz, glikoz, fruktoz), yağ, organik asitler, mineraller (fosfor, kalsiyum, magnezyum) ve vitaminler (folik asit, B, C) (Çizelge 1.3) bulunur (Suleria ve ark., 2015 ; Akash ve ark., 2014).

Çizelge 1.3 Soğanın besin ögesi içeriği

Besin Ögesi	Miktar
Su	89,11 g
Karbonhidrat	9,34 g
Diyet Lifi	1,7 g
Protein	1,1 g
Yağ	0,1 g
Tiamin (B ₁ Vitamini)	0,046 mg
Riboflavin (B ₂ Vitamini)	0,027 mg
Niasin (B ₃ Vitamini)	0,116 mg
B ₆ Vitamini	0,12 mg
C Vitamini	7,4 mg
E Vitamini	0,02 mg
Kalsiyum	23 mg
Demir	0,21 mg
Magnezyum	0,129 mg
Fosfor	29 mg
Potasyum	146 mg
Sodyum	4 mg
Çinko	0,17 mg
Folat	19 µg
K Vitamini	0,4 µg

Literatürde soğanın fonksiyonel etkinliğine yönelik çalışmalar incelendiğinde birçok çalışmada hipoglisemik, fibrinolitik, antihiperlipidemik, antitrombotik, antioksidan ve antibakteriyel etki gösterdiği sonucuna ulaşılmıştır (Ikechukwu ve Ifeanyi, 2016 ; Kabrah ve ark., 2016 ; Yamada ve ark., 2004 ; Yamamoto ve ark., 2005). Alloksan veya streptozotosin ile deneysel diyabet oluşturulmuş ratlarda yeme ilave edilen soğan tozunun hipoglisemik etki gösterdiği belirtilmiştir (Akash ve ark., 2014; Bang ve ark., 2009; El-Demerdash ve ark., 2005). Soğan hipoglisemik etkisini, içeriğindeki S-Metil Sistein gibi kükürtlü bileşikler ve kuersetin gibi flavonoidlerin karbonhidrat metabolizmasında görevli bazı enzimlerin aktivitelerini düzenlemesi (Heksokinaz, Glukoz 6-Fosfataz ve Hidroksi 3-Metil Glutaril Koenzim A Redüktaz), insülin sekresyonu ve duyarlılığını artırması ve NADP⁺ ve NADPH aktivitelerini artırmasıyla

gösterir (Akash ve ark., 2014). Kuercetin ayrıca α -glukozidaz enzimini inhibe ederek oligosakkarit ve disakkaritlerden D-glukoz oluşumunu engeller ve glukozun bağırsaklardan emilimini geciktirir (Kim ve ark., 2011). Diyabetik ratlarda farklı dozlarda soğan uygulamasıyla oral antidiyabetik bir ilaç olan glibenklamide'in etkinliğinin karşılaştırıldığı bir çalışmada 200 mg/kg dozunda soğan uygulamasının açlık glukoz düzeylerini %62,9 oranında, 2,5 mg/kg glibenklamide'in ise %76,4 oranında azalttığı belirtilmiştir (Echi ve ark., 2011). Oral antidiyabetik ilaçlarla S-Metil Sistein uygulamasının hipoglisemik etkinliğinin karşılaştırıldığı çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir (Thomas ve ark., 2015). Soğanın ayrıca insülin direnci, hiperfaji, hiperinsülinemi modeli olarak deneysel çalışmalarda kullanılan ve serum insülin düzeyi normalden 10-20 kat yüksek olan Zucker tipi ratlarda insülin direncinin azalmasını sağladığı ve açlık kan şekeri düzeylerinde iyileşme sağladığı belirtilmiştir (Yoshinari ve ark., 2012).

Diyabet varlığında soğan tüketiminin süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) gibi antioksidan enzim seviyelerine olan etkilerinin incelendiği çalışmalarda soğan tüketimin bu enzimlerin seviyelerini artırdığı görülmüştür (Babu ve Srinivasan, 1997; Ogunmodede ve ark., 2012; Pal ve ark., 2013). Bu çalışmalarda ayrıca soğanın lipid hidroperoksitlerinin yıkımı ile oluşan malondialdehit (MDA) gibi biyoaktif aldehit düzeylerini azalttığı sonucuna ulaşılmıştır.

Soğanla ilgili yapılmış olan klinik çalışmalarda benzer yararlı sonuçlar elde edilse de, soğana uygulanan ısıtma işlemleri soğanın fonksiyonel etkinliğindeki muhtemel değişimleri incelemeye yönelik herhangi bir klinik çalışma yapılmamıştır. Soğanla ilgili yapılmış olan in vitro çalışmalarda ise genellikle uygulanan ısıtma işlemleri ile ilişkili flavonoid ve askorbik asit miktarlarındaki değişimler incelenmiştir. Liyofilize edilerek kurutma yöntemiyle soğandaki flavonol ve antosiyanin içeriğindeki değişiminin incelendiği bir çalışmada, liyofilize soğanın aynı miktardaki çiğ soğana göre flavonol içeriğinin %32, antosiyanin içeriğinin ise %25 daha fazla olduğu sonucuna ulaşılmıştır (Pérez-Gregorio ve ark., 2011). Suda haşlama, kızartma (mısır yağı ve tereyağı) ve mikrodalgada pişirme

yöntemleriyle soğandaki flavonoid ve askorbik asit miktarlarındaki değişimin incelendiği bir çalışmada bütün pişirme yöntemlerinde pişirme süresinin uzamasıyla askorbik asit düzeylerinde anlamlı kayıplar yaşandığı görülmüştür. Aynı çalışmanın sonuçlarına göre flavonoid miktarında en fazla kayıp oranının ise suda haşlama yönteminde olduğu, pişirme süresinin uzaması ile flavonoid kayıplarının arttığı sonucuna ulaşılmıştır. Kullanılan yağ türünün ise flavonoid kayıplarına anlamlı bir etkisi gözlenmemiştir (Ioku ve ark., 2001). Farklı sıcaklıklarda pişirme ile (80°, 100°, 120° ve 150°) flavonoid miktarlarındaki değişimin incelendiği bir çalışmada sıcaklık derecelerindeki artışla flavonoid miktarlarında doğrusal bir değişiklik meydana gelmemiştir. *Allium* familyasına ait farklı sebzelerin antioksidan aktivitelerinin tiyobarbiturik asit reaktif madde (TBARS) değerindeki değişimlerle tayin edildiği bir çalışmada, sıcaklığın artmasıyla (65 °C sıcaklıktan 100 °C sıcaklığa) antioksidan aktivite kapasitesinin de düştüğü gözlenmiştir (Yin ve Cheng, 1998).

Literatürde soğana uygulanan ısı işlemlerin soğanın flavonoid içeriğine ve antioksidan aktivite yeteneğine olan etkisinin incelendiği çalışmalar bulunsa da kükürtlü bileşik içeriğine olan etkilerinin incelendiği çalışmaya rastlanmamıştır. Soğanın fonksiyonel etkinliğinde flavonoidler gibi kükürtlü bileşiklerinde etkisi bulunmaktadır. Soğanın fonksiyonel etkinliğinde önemli bir yeri olan kükürtlü bileşiklerinde ısı işlem uygulamalarından nasıl etkilendiğinin belirlenmesi önemlidir. Ayrıca toplumumuzda soğanın genellikle yüksek sıcaklıklara maruz bırakılarak tüketildiği göz önüne alınırsa, tüketilen bu formlarının benzer yararlı etkileri gösterip göstermediğinin belirlenebilmesi önemlidir.

1.9. Diabetes Mellitus Varlığında C Vitamininin Fonksiyonel Etkileri

Askorbik asit olarakta bilinen C vitamini insanlarda sentezlenmeyen, eksojen olarak alınması gereken, suda çözünen antioksidan bir vitamindir. En önemli kaynakları limon, portakal mandalina gibi turuncgiller ve kivi, çilek, kuşburnu, domates, yeşil biber

gibi taze sebze ve meyvelerdir. Kronik metabolik bir bozukluk olan DM varlığında artmış oksidatif stres riski göz önüne alındığında C vitamini gibi antioksidan vitaminlerin kullanımının tamamlayıcı tedavide önemli bir yeri olabileceği düşünülmektedir.

Tip 2 DM’li bireylerde C vitamini takviyesinin glikozile hemoglobin (HbA_{1c}) ve glutatyon (GSH) düzeylerine etkilerinin belirlenmesi amacıyla yapılmış olan bir çalışmada günlük 1000 mg C vitaminine eşdeğer kalsiyum askorbat verilmesiyle HbA_{1c} düzeylerinin anlamlı olarak düştüğü ve GSH değerlerinin anlamlı olarak arttığı sonucuna ulaşılmıştır (Cengiz ve Cengiz, 2000). Çeşitli kimyasallar aracılığıyla oksidatif stresin artırıldığı bazı çalışmalarda C vitamini takviyesinin oksidatif stresi azalttığı sonucuna ulaşılmıştır (Milošević ve ark. 2017 ; Santhrani ve ark., 2012). Böbrek yetmezliği gibi oksidatif stresle beraber seyreden hastalıkların varlığında C vitamini takviyesinin antioksidan kapasiteyi artırdığı ve lipid peroksidasyonunu azalttığı belirtilmiştir (Chao ve ark., 2002).

Ayrıca diyabet varlığında plazma lipid profilinin bozulması ve koroner kalp hastalığı riskinin artmış olması göz önüne alındığında C vitamini takviyesinin bu olgularda etkisinin belirlenmesi de önemlidir. Bu bağlamda yapılmış çalışmalarda C vitamininin total kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerini azaltmada etkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır (Yan ve Khalil, 2017). Ayrıca Hemodiyaliz hastalarında C vitamini takviyesiyle kardiyovasküler mortalitenin de azaldığı görülmüştür (Köken ve ark., 2004).

Santhrani ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada (2012) C vitamininin oksidatif stresi önlemede etkili olabileceği ve oksidatif stresin arttığı durumlarda kullanımının önemli olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Ayrıca diyabetli bireylerdeki C vitamini düzeylerinin, sağlıklı kişilere göre daha düşük olduğunu gösteren çalışmalar (Wilson ve ark., 2017) ve düşük C vitamini düzeylerinin insülin direnciyle ilişkili olabileceğini gösteren çalışmalar (Donin ve ark., 2016) dikkate alındığında, bu bireylerin günlük C vitamini gereksinimini eksiksiz olarak karşılamasının diyabete bağlı olarak

görülmesi muhtemel oksidatif stresi önlemede veya azaltmada etkili olabileceği düşünülmektedir.

1.10. PON1 Enzimi ve Diyabet

Arildialkilfosfataz olarakta adlandırılan paraoksonaz enzimi, Ca bağımlı 43-45 kDa molekül ağırlıklı bir ester hidrolazdır (Ekmekçi ve ark., 2004). PON1, PON2 ve PON3 olmak üzere 3 tipi vardır. PON1, PON2 ve PON3 yapısal olarak büyük benzerlik gösterse de literatürde PON1 ile ilgili çalışmalara daha fazla rastlanmaktadır. Antioksidan fonksiyona sahip, HDL yapısında yer alan, glikoprotein yapıda bir enzim olan paraoksonaz-1 enzimi karaciğerde sentezlenir ve böbrek, ince bağırsak, plasenta, pankreas dokularında ve serumda bulunur (Koç ve Kaçar, 2012). Diyet, yaş, akut faz reaktanları, gebelik, sigara kullanımı, hormonlar serum PON1 düzeyini etkileyebilir.

Koroner arter hastalığı ve diyabet gibi bazı kronik hastalıkların varlığında serum PON1 aktivitelerinin değişebileceği bildirilmiştir (Ekmekçi ve ark., 2004). Tip 1 ve Tip 2 diyabetik bireylerde serum PON1 aktivitelerinin normal bireylere göre daha düşük olduğu birçok çalışmada belirtilse de etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir (Emür, 2015).

Diyabetik bireylerde PON1 aktivitelerinin azalmasının, bu hastalarda oksidatif stresin artması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Diyabete ilişkin sekonder komplikasyonların geliştiği bazı olgularda gözlenen düşük serum PON1 aktivitesinin de, diyabetten dolayı lipid peroksidasyonuna yatkınlığın artmış olmasından kaynaklandığı belirtilmiştir (Kalmar ve ark., 2005). Paraoksonaz enziminin LDL'yi Cu iyonunun ve serbest radikallerin indüklediği oksidasyondan koruduğu, saflaştırılmış PON1'in HDL'ye eklenmesiyle HDL'de lipit peroksit ve aldehit birikiminin %95'e kadar azaldığı bildirilmiştir (Ekmekçi ve ark., 2004). PON1 enzimi, HDL ve LDL'yi oksidasyondan korumasının yanında, lipit peroksit birikimini önler ve hidrojen peroksitde dahil olmak

üzere diğer radikalleri nötralize eder. Antioksidan ve antiaterojenik aktiviteye sahip olan PON1 enzimindeki genetik polimorfizmlerin insülin direnci ile ilişkili olması (Senti ve ark., 2003), lipoprotein oksidasyonunun diyabete ilişkin mikrovasküler komplikasyonların gelişmesinde en önemli faktör olması (Hofer ve ark., 2006) gibi nedenler dolayısıyla paraoksonaz enziminin diyabet varlığında takibi önemli hale gelmiştir.

Konuya ilişkin literatür bilgilerinin sonuçları değerlendirildiğinde, soğanın diyabete karşı koruyucu rolünü gösteren birçok çalışma bulunsada, soğana ısıtma işlemi uygulanmasıyla soğanın diyabete karşı fonksiyonel etkinliğinin nasıl değiştiğini gösteren herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bu tez çalışmasında da Diabetes Mellitus'ta artmış risklere karşı fonksiyonel etkinliği birçok çalışmada kanıtlanmış olan soğanın farklı ısıtma işlemleriyle kurutulmuş formlarının fonksiyonel etkinliğinin değerlendirilmesi ve uygulanan ısıtma işlemleri soğanın fonksiyonel etkinliğinde meydana getireceği muhtemel değişimlerin incelenmesi amaçlanmıştır. Ayrıca diyabet varlığında paraoksonaz enziminin oksidatif strese karşı koruyucu rolü henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu sebeple mevcut grupların yanında antioksidan etkinliği bilinen C vitamininin verildiği bir grup oluşturularak gruplardaki oksidan ve antioksidan kapasitede meydana gelen değişimlerle PON1 seviyelerinde meydana gelen değişimlerin ayrı ayrı ele alınarak değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

“Deneyisel diyabet oluşturulmuş ratlarda farklı ısıtma işlemleriyle kurutulmuş soğanların serum paraoksonaz-1 (PON1) düzeyine ve bazı biyokimyasal parametrelere etkilerinin araştırılması” başlıklı çalışma için Ankara Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulundan onay alınmış olup (Toplantı No: 2017-3, Karar No: 2017-3-21) onay yazısı ekte sunulmuştur (EK-1). Çalışma Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (Proje No: 17L0241003) tarafından desteklenmiştir.

2.1. Deney Hayvanlarının Seçimi ve Deney Gruplarının Oluşturulması

Çalışmada 3-4 aylık, ağırlıkları 280-330 g arasında değişen 40 adet erkek Wistar-albino sıçan kullanıldı. Ankara Üniversitesi Deney Hayvanları ve Araştırma Laboratuvarından (AÜDEHAL) temin edilen sıçanların daha önce herhangi bir çalışmada kullanılmamış olmasına dikkat edildi ve bakımları Laboratuvar Hayvanları Kullanım ve Bakım Kılavuzu'na (NRC, 2010) uygun olarak yapıldı. Sıçanlar 12 saat aydınlık , 12 saat karanlıkta, 20-22 °C sıcaklıkta, üçerli olarak kafeslerde tutuldu. Su olarak çeşme suyu, yem olarak her gruba özgü pellet yem ad libidum olarak verildi. Yemler gün içerisinde saat 09.00 ile 19.00 da olmak üzere iki kez verilirken, kafeslerdeki altlıklar gün aşırı değiştirildi. Çalışma süresince tüm ratlar eşit çevresel koşullar altında tutuldu. Araştırmadan 7 gün önce gözlem altına alınan ratların deney ortamına adaptasyonu sağlandı.

Deneyde kullanılan 40 adet Wistar – albino cinsi erkek sıçan rastgele olarak (kapalı zarf usulü ile) 5 gruba ayrılarak Çizelge 2.1'deki gibi adlandırılmıştır.

Çizelge 2.1 Deney grupları ve uygulama ile ilgili özellikler

	KONTROL (K)	DİYABETİK KONTROL(DK)	DİYABET + LİYOFİLİZE SOĞAN TOZU (DL)	DİYABET + TERMAL SOĞAN TOZU (DT)	DİYABET + C VİTAMİNİ (DC)
Beslenme Şekli	Standart yem	Standart yem	Dondurularak kurutulmuş soğan tozu içerikli yem (%5)	Fırında kurutulmuş soğan tozu içerikli yem (%5)	C vitamini ilaveli yem (200 mg/kg)
Hayvan Sayısı	8 Adet	8 Adet	8 Adet	8 Adet	8 Adet
Besleme Süresi	8 hafta	8 hafta	8 hafta	8 hafta	8 hafta

Kontrol Grubu (K): Sağlıklı kontrol grubu olarak 8 adet sıçan standart rat yemi ile 8 hafta boyunca beslenmiştir. Deney öncesi ve deneyin 1., 2., 4., 6. ve 8. haftasında açlık glikoz düzeyleri ve vücut ağırlıkları ölçülmüştür. Sekiz haftalık besleme periyodunun ardından genel anestezi altında kalpten kan alınarak Total Oksidant Status (TOS), Total Antioxidant Status (TAS), Paraoksonaz 1 (PON1), insülin, açlık glukoz düzeyi, trigliserit, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve total kolesterol düzeylerine bakılmıştır.

Diyabetik Kontrol Grubu (DK): STZ enjeksiyonu (45 mg/kg) ile diyabet oluşturulan sıçanlardan rastgele 8 tanesi seçilerek “DK” grubu oluşturulmuştur. Deney süresi boyunca standart rat yemi ile beslenmişlerdir. Deney öncesi ve deneyin 1., 2., 4., 6. ve 8. haftasında açlık glikoz düzeyleri ve vücut ağırlıkları ölçülmüştür. Sekiz haftalık besleme periyodunun ardından genel anestezi altında kalpten kan alınarak TOS, TAS, PON1, insülin, açlık glukoz düzeyi, trigliserit, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve total kolesterol düzeylerine bakılmıştır.

Diyabet + Liyofilize Soğan Tozu Grubu (DL): STZ enjeksiyonu (45 mg/kg) ile diyabet oluşturulan sıçanlardan rastgele 8 tanesi seçilerek “DL” grubu oluşturulmuştur. Standart rat yemine %5 oranında liyofilizasyonla kurutulmuş soğan tozu ilave edilerek pellet hale getirilmiş ve deney süresince bu yemle beslenmişlerdir. Deney öncesi ve deneyin 1., 2.,

4., 6. ve 8. haftasında açlık glikoz düzeyleri ve vücut ağırlıkları ölçülmüştür. Sekiz haftalık besleme periyodunun ardından genel anestezi altında kalpten kan alınarak TOS, TAS, PON1, insülin, açlık glukoz düzeyi, trigliserit, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve total kolesterol düzeylerine bakılmıştır.

Diyabet + Termal Soğan Tozu (DT): STZ enjeksiyonu (45 mg/kg) ile diyabet oluşturulan sıçanlardan rastgele 8 tanesi seçilerek “DT” grubu oluşturulmuştur. Standart rat yemine %5 oranında fırında kurutulmuş soğan tozu ilave edilerek pellet hale getirilmiş ve deney süresi boyunca bu yemle beslenmişlerdir. Deney öncesi ve deneyin 1., 2., 4., 6. ve 8. haftasında açlık glikoz düzeyleri ve vücut ağırlıkları ölçülmüştür. Sekiz haftalık besleme periyodunun ardından genel anestezi altında kalpten kan alınarak TOS, TAS, PON1, insülin, açlık glukoz düzeyi, trigliserit, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve total kolesterol düzeylerine bakılmıştır.

Diyabet + C Vitamini (DC): STZ enjeksiyonu (45 mg/kg) ile diyabet oluşturulan sıçanlardan rastgele 8 tanesi seçilerek “DC” grubu oluşturulmuştur. Standart rat yemine C vitamini ilave edilerek (200 mg/kg) pellet hale getirilmiş ve deney süresi boyunca bu yemle beslenmiştir. Deney öncesi ve deneyin 1., 2., 4., 6. ve 8. haftasında açlık glikoz düzeyleri ve vücut ağırlıkları ölçülmüştür. Sekiz haftalık besleme periyodunun ardından genel anestezi altında kalpten kan alınarak TOS, TAS, PON1, insülin, açlık glukoz düzeyi, trigliserit, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve total kolesterol düzeylerine bakılmıştır.

2.2. Deneysel Uygulama ile İlgili Çalışmalar

2.2.1. Deneysel Diyabetin Oluşturulması

Çalışmada deneysel diyabet modeli oluşturmak için streptozotosin (STZ) kullanılmıştır. *Streptomyces achromogenes*'den elde edilen ve dar spektrumlu bir antibiyotik olan STZ, deney hayvanlarında deneysel diyabet oluşturmak için en fazla kullanılan kimyasal ajanlardan birisi olup, pankreasın β hücrelerinin hızlı ve geri dönüşümsüz nekrozuna neden olur. Yetişkin sıçanlarda tek doz 40-60 mg/kg STZ enjeksiyonunun insüline bağımlı diyabete neden olduğu bildirilmiştir (Kurcer ve Karaoglu, 2012).

Deneysel diyabet oluşturulmak istenen 32 sıçan enjeksiyondan önce 12 saat süreyle aç bırakılmış ve sıçanların kuyruk venlerinden 1-2 damla kan alınarak *Accu-Chek Performa Nano* marka glukometre yardımıyla açlık kan şekerleri ölçülmüştür. Sonrasında 0,1 M sitrat tamponu içerisinde (pH: 4.5) taze hazırlanmış STZ (45 mg/kg) intraperitoneal olarak enjekte edilmiştir. Kontrol grubundaki 8 sıçana ise intraperitoneal enjeksiyonla sodyum sitrat (pH: 4.5) enjekte edilmiştir. STZ' nin etkisinden dolayı hasara uğrayan β hücrelerinden insülin salınımının artmış olacağı göz önünde tutularak enjeksiyondan iki saat sonra hayvanların içme sularına 24 saat süreyle %5 oranında sukroz ilave edilmiştir. Enjeksiyondan 7 gün sonra 12 saatlik açlığı takiben kuyruk veninden alınan kandan glukometre aracılığıyla açlık kan şekeri ölçümü yapılarak, açlık kan şekeri 250 mg/dL'yi aşanlar diyabetik olarak kabul edilmiştir (Güzel ve ark., 2016).

2.2.2. Çalışmada Kullanılan Çözeltiler ve Hazırlanışları

2.2.2.1. Sodyum Sitrat Çözeltisi

Distile su ile hazırlanmış 0.1 M sitrik asit monohidrat ($C_6H_8O_7 \cdot H_2O$) ve 0.1 M tri sodyum sitrat dihidrat ($C_6H_5Na_3O_7 \cdot 2 H_2O$) kullanılarak pH: 4.5 olacak şekilde sodyum sitrat çözeltisi hazırlandı.

2.2.2.2. Streptozotosin Çözeltisi

Hazırlanan sodyum sitrat tamponunun her mililitresinde 20 mg olacak şekilde STZ çözdürüldü. STZ çözeltisi ısı ve ışıktan etkilenebileceği için enjeksiyon süresince içi buz dolu beherde muhafaza edildi ve beherin etrafı alüminyum folyo ile kapatıldı. STZ çözeltisinin hazırlanmasından hemen sonra deneysel diyabet oluşturulmak istenen 32 sıçana tek doz STZ (45 mg/kg) insülin enjektörü ile intraperitoneal (i.p) olarak enjekte edildi (Oyedemi ve ark., 2011). Kontrol grubundaki sıçanlara ise i.p olarak tek doz sodyum sitrat çözeltisinden enjekte edildi.

2.2.3. Standart Rat Yemi ve Diğer Yemlerin Hazırlanması

2.2.3.1. Standart Rat Yemi

Çalışmada kullanılan yemler Optima Besin Maddeleri San. ve Tic. A.Ş. tarafından National Research Council (NRC) standartlarına uygun olarak üretilmiş ve 20 kg'lık polipropilen torbalar içerisinde teslim alınmıştır. Sıçanların beslenmesinde kullanılan yemin çapı 12 mm olup besin ögesi içeriği Çizelge 2.2'deki gibidir.

Çizelge 2.2 Çalışmada kullanılan standart rat yemi içeriği

Enerji ve Besin Öğeleri	Birim	NRC Standartları	Yem içeriği
Ham Protein	%	15-20	23
Yağ	%	5	5.5
Ham Selüloz	%	-	3.5
NDF	%	-	11
Ham Kül	%	-	8.5
Kalsiyum (En az)	%	0,5-0,4	1
Fosfor (En az)	%	0,3-0,37	0.75
Mangan	mg/kg	10	1
Çinko	mg/kg	12-25	15
Demir	mg/kg	35-75	40
İyot	µg/kg	150	190
Lizin (En az)	%	0,92	1.05
Metiyonin+Sistin	%	0,98	1
Vit. A (En az)	IU/kg	2300	18000
Vit. D (En az)	IU/kg	1000	3500
Vit. E (En az)	mg/kg	18	70
Metabolik Enerji	kcal/kg	-	2600

2.2.3.2. Liyofilize soğan tozu içerikli yem

Çalışmada dünya genelinde ve Türkiye’de en fazla tüketilen ve en yaygın üretim alanlarına sahip olan soğan türü olması nedeniyle Şekil 2.1’de görülen kışlık soğan (sarı soğan) kullanıldı. Ankara’da yerel bir marketten temin edilen soğanların filizlenmemiş olmasına dikkat edildi. Soğanların baş ve sap kısımları ayrıldıktan sonra kabukları seramik bıçakla soyularak küp şeklinde doğrandı. Doğranmış soğanlar vakit kaybedilmeden kilitli buzdolabı poşetleri içerisinde derin dondurucuya (Operon, Güney Kore) konularak -86 °C sıcaklıkta 24 saat süreyle bekletildi. Sonrasında parşömen kağıttan zarflar yapılarak dilimlenmiş-dondurulmuş soğanlar liyofilizatöre (Labconco) yerleştirildi ve -76° sıcaklıkta 200 mtorr vakum altında kuruması beklendi. Soğanların doğranmasından liyofilizatörde kurutulmasına kadar olan süreç Ankara Üniversitesi Ziraat Fakültesi Bahçe Bitkileri Bölümü Laboratuvarı’nda tamamlandı. Rat yemlerinde kullanılacak hale getirmek için kuruyan soğanlar seramik havanda ezilerek toz haline getirildi. Toz hale

getirilen soğan tozları standart rat yemine %5 oranında katılarak Optima Besin Maddeleri San. ve Tic. A.Ş. tarafından pellet hale getirildi.

2.2.3.3. Termal soğan tozu içerikli yem

Liyofilize soğan tozu eldesinde uygulanan hazırlık işlemlerinin aynısı termal soğan tozu üretimi için de uygulanmış olup, seramik bıçakla doğranan soğanlar vakit kaybedilmeden fırına (Vestel AFB-1004, Türkiye) konuldu ve meyve-sebze kurutma moduna alınarak 80 °C sıcaklıkta kuruması sağlandı. Kurutma işleminden sonra seramik havanda ezilerek toz haline getirildi. Toz hale getirilen soğan tozları standart rat yemine %5 oranında katılarak Optima Besin Maddeleri San. ve Tic. A.Ş tarafından pellet hale getirildi.



Şekil 2.1 Çalışmada kullanılan soğan türü

2.2.3.4. C vitamini ilaveli yem

Toz formda bulunan C vitamini (Doa Kimya) standart rat yemine 200 mg/kg olacak şekilde ilave edilerek Optima Besin Maddeleri San. ve Tic. A.Ş tarafından pellet hale getirildi.

2.2.4. Kan Örneklerinin Alınması ve Biyokimyasal Analizler

Deneyisel aşamanın sonunda bir gece öncesinden yem verilmeyen sıçanlar 10 mg/kg Ksilazin ve 70 mg/kg Ketamin HCl enjeksiyonu ile anestezi altına alınmıştır. Anestezi altındaki sıçanların kalplerinden enjektörle 5-7 mL kan alındıktan sonra serum tüplerine aktarılmıştır. Yaklaşık 20 dk pıhtılaşma süresini takiben 3500 rpm' de 10 dk santrifüj edilerek üstte kalan serum pipetle çekilmiş ve ependorf tüplere aktarılmıştır. Ependorf tüpler analizler yapılana yapılana kadar -20 °C sıcaklıkta saklanmıştır. Sonrasında ise TOS, TAS, PON1, insülin, açlık glukoz düzeyi, trigliserit, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve total kolesterol düzeylerine bakılmıştır. AKŞ haricindeki biyokimyasal parametreler Rel Assay otoanalizör cihazı ile Mega Tıp Biyokimya laboratuvarında ölçülmüştür.

2.2.4.1. Açlık Glikoz Düzeyi Tayini

Deney öncesi, deneyin 1., 2., 4., 6. ve 8. haftasında sıçanların açlık glikoz düzeyleri kuyruk venlerinden 1-2 damla kan alınarak *Accu-Chek Performa Nano* marka glukometre yardımıyla ölçülmüştür. Ölçüm prensibi, ölçüm çubuğundaki *Acinetobacter calcoaceticus* enziminin kan örneğindeki glikozu glikonolaktone dönüştürmesi ve bu reaksiyon sonucu oluşan elektriksel akımın değerlendirilmesi esasına dayanır. Sonuçlar mg/dL olarak verilmiştir.

2.2.4.2. Total Antioksidan Status (TAS) Tayini

Serum örneklerinin Total antioksidan kapasite ölçümleri (Total antioksidan status: TAS), Erel'in geliştirdiği metoda göre (Erel, 2004) Rel Assay Diagnostics Total Antioxidant Status kiti kullanılarak yapılmıştır. Ölçüm prensibi hidrojen peroksit (H_2O_2) varlığında ABTS (2,2'-azinobis-3-ethylebenzothiazoline-6- sulfonate) molekülünün ABTS+ molekülüne okside olması esasına dayanmaktadır. Numunede bulunan antioksidan miktarı arttıkça ABTS+ radikalinin ABTS'ye indirgenme oranı artar ve ABTS+'nın karakteristik rengi olan koyu yeşil renk açılmaya, beyazlamaya başlar. Absorbans 660 nm'de ölçülmüş ve sonuçlar mmol/L olarak verilmiştir.

2.2.4.3. Total Oksidan Status (TOS) Tayini

Serum örneklerinin Total oksidan kapasite ölçümleri (Total oksidan status: TOS), Erel'in geliştirdiği metoda göre (Erel, 2005) Rel Assay Diagnostics Total Oxidant Status kiti kullanılarak yapılmıştır. Ölçüm prensibi numunede bulunan oksidanların, ferröz iyon komplekslerini (Fe^{+2}) okside ederek ferrik forma (Fe^{+3}) dönüştürmesi esasına dayanır. Oksidasyon sonucu konsantrasyonu artan ferrik iyonlar asidik ortamda xilenol orange ile renkli bir bileşke oluştururlar. Oluşan rengin yoğunluğu numunede bulunan oksidan maddelerin miktarına bağlı olarak değişim gösterir. Absorbans 560 nm'de ölçüldü. Sonuçlar μ mol/L olarak verilmiştir.

2.2.4.4. Paraoksanaz 1 (PON1) Tayini

Serum örneklerinin paraoksanaz (PON1) enzim düzeyi ölçümleri Rel Assay marka kit kullanılarak ölçülmüştür. Ölçüm prensibi numunedeki paraoksanaz enziminin reaksiyon ortamındaki paraokson substratını hidroliz etmesi esasına dayanır. Absorbans 412 nm'de ölçüldü. Sonuçlar U/L olarak verilmiştir. PON aktivitesi için 1 μ mol

paraoksonu 1 dakikada p-nitrofenol'e dönüştüren enzim aktivitesi Ünite (U) olarak tanımlanmıştır.

2.2.4.5. Total Kolesterol Tayini

Serum örneklerinin total kolesterol düzeyleri Rel Assay marka ELISA analiz kitleri kullanılarak ölçülmüştür. Ölçüm prensibi numunedeki total kolesterol düzeyinin kolesterol esteraz ve kolesterol oksidaz kullanılarak enzimatik olarak belirlenmesi esasına dayanır. Sonuçlar mg/dL olarak verilmiştir.

2.2.4.6. Trigliserid Tayini

Serum örneklerinin trigliserid düzeyleri Rel Assay marka ELISA analiz kitleri kullanılarak ölçülmüştür. Ölçüm prensibine göre öncelikle numunedeki trigliseritler lipoproteinlipazla inkübe edilir; gliserol ve yağ asitlerine ayrılır. Gliserol, gliserol kinaz tarafından, gliserol-3-fosfata ve adenzintrifosfata (ADP) dönüştürülür. Gliserol-3-fosfat ise gliserol fosfat oksidaz tarafından dihidroksiaseton fosfata (DAP) ve hidrojen peroksit (H_2O_2) dönüştür. Son reaksiyonda, peroksidaz katalizörlüğünde 4- aminoantipirin (4AAP) ve 4-klorofenol (3,5 ADPS) reaksiyona girer kırmızı renkli bileşik oluşur. Numunedeki trigliserid konsantrasyonu oluşan rengin şiddetiyle doğru orantılıdır. Sonuçlar mg/dL olarak ifade edilmiştir.

2.2.4.7. HDL Kolesterol Tayini

Serum örneklerinin HDL kolesterol düzeyleri Rel Assay marka ELISA analiz kitleri kullanılarak ölçülmüştür. Ölçüm prensibi numunedeki HDL kolesterol düzeyinin

polietilenglikol (PEG) kolesterol esterase ve PEG kolesterol oksidaz kullanılarak enzimatik olarak belirlenmesi esasına dayanır. Sonuçlar mg/dL olarak verilmiştir.

2.2.4.8. LDL Kolesterol Tayini

Serum örneklerinin LDL kolesterol düzeyleri Rel Assay marka ELISA analiz kitleri kullanılarak ölçülmüştür. Ölçüm prensibi iki aşamalı eliminasyon metoduna dayanmaktadır. İlk aşamada VLDL ve HDL özel koşullar altında elimine edilerek sadece LDL kolesterol türevi bırakılır. İkinci aşamada ise kolesterol esterase, kolesterol oksidaz ve peroksidaz enzimleri ve surfaktanlar yardımı LDL kolesterol düzeyi ölçülür. Sonuçlar mg/dL olarak verilmiştir.

2.2.4.9. İnsülin Tayini

Serum örneklerinin insülin düzeyleri Rel Assay marka ELISA analiz kitleri kullanılarak ölçülmüştür. Ölçüm sandviç ELISA yöntemine göre yapılmış ve absorbans 450 nm dalga boyunda ölçülmüştür. Sonuçlar pg/mL olarak verilmiştir.

2.3. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) programı kullanılarak değerlendirilmiştir. Verilerin ortalamaları $\pm$ standart hatalarıyla ifade edilmiştir. Elde edilen verilerin normallik testleri yapılmış ve gruplar arasındaki istatistiksel farklılıkların değerlendirilmesinde One-Way ANOVA testi ve ardından post-test olarak varyansların eşit olması durumunda Tukey testi varyansların eşit olmaması durumunda ise Dunnett's C testi kullanılmıştır. Sonuçlar %95'lik güven aralığında değerlendirilmiş ve istatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$, 0.01 ve 0.001 değerleri seçilmiştir.

3. BULGULAR

Bu bölümde sıçanların deney başlangıcı ve bitimindeki ağırlık durumlarına, yem tüketimlerine, zamana bağlı açlık kan glukoz değerlerine, gruplara ait total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid, insülin, TAS, TOS seviyelerine ve PON1 aktivite değerlerine yer verilmiştir.

3.1. Sıçanların Vücut Ağırlığı ve Yem Tüketim Durumları

Deneyin başlangıcında ve bitiminde sıçanların canlı ağırlıklarını saptamak için açlık glikoz düzeyi ölçülmeden hemen önce tartım yapılmış ve yem tüketimleri haftalık olarak takip edilmiştir. Bütün grupların deney başlangıcındaki, deney sonundaki canlı vücut ağırlıkları ve günlük ortalama yem tüketim miktarları Çizelge 3.1’de verilmiştir.

Çizelge 3.1 Grupların deney başlangıcı-bitimindeki canlı vücut ağırlıklarının ve çalışma süresince yem tüketimlerinin ortalamaları

Zaman	K $\bar{X} \pm SE$ (n=8)	DK $\bar{X} \pm SE$ (n=8)	DL $\bar{X} \pm SE$ (n=8)	DT $\bar{X} \pm SE$ (n=8)	DC $\bar{X} \pm SE$ (n=8)
Başlangıç Vücut Ağırlığı (g)	299,75±3,31	303,5±2,66	308,87±3,42	301±2,85	310,62±3,16
Bitiş Vücut Ağırlığı (g)	351,62±3,21 ^b	229,87±3,85 ^a	241,62±3,74 ^a	229,5±3,82 ^a	232,62±3,62 ^a
Tüketilen Yem Miktarı (g/gün)	17,94±0,40 ^b	21,96±0,65 ^a	20,95±0,46 ^a	21,21±0,46 ^a	22,03±0,57 ^a

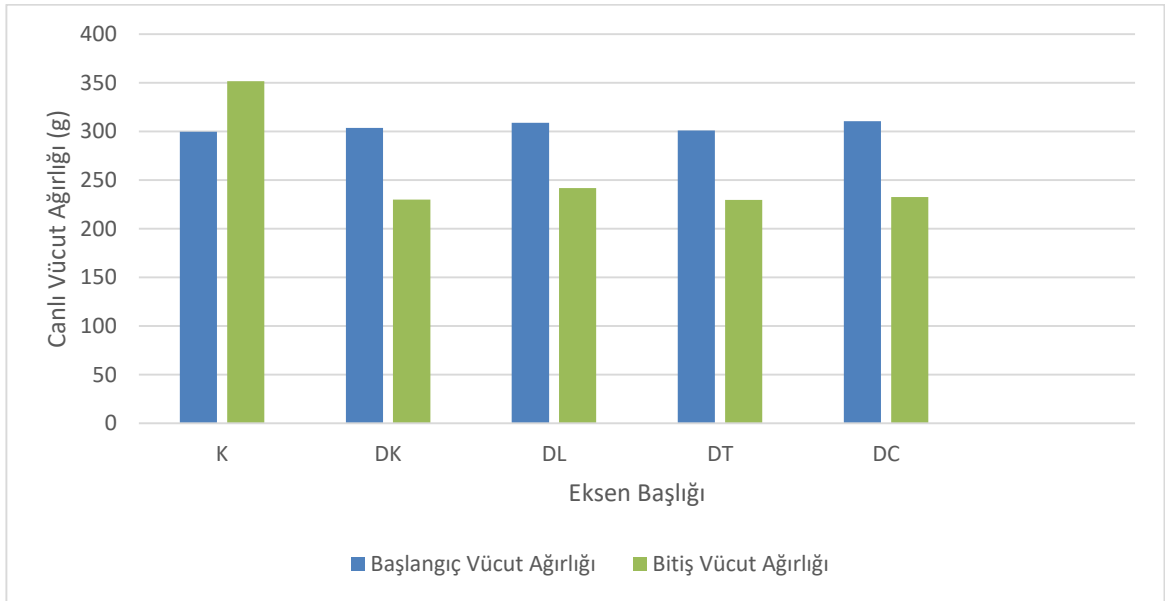
a Kontrol grubuna göre

b Diyabetik Kontrol grubuna göre istatistiksel önemliliği göstermektedir.

Sıçanların deney başlangıcındaki ortalama vücut ağırlıkları K grubunda 299,75±3,31 g, DK grubunda 303,5±2,66 g, DL grubunda 308,87±3,42 g, DT grubunda

301±2,85 g ve DC grubunda 310,62±3,16 gramdır. Deneyin başlangıcında sıçanların vücut ağırlıkları arasında anlamlı bir farklılık bulunmazken, deneyin sonunda deneysel diyabet oluşturulmuş sıçanların vücut ağırlıklarının anlamlı olarak azaldığı gözlenmiştir ($p<0.001$). Deneysel diyabet oluşturulan gruplar arasında (DK, DL, DT, DC) ise deney sonundaki vücut ağırlığına ilişkin istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Her bir grubun deney başlangıcı ve bitimindeki canlı ağırlığındaki değişim Şekil 3.1’de gösterildiği gibi olup, deney süresince kontrol grubunda vücut ağırlığındaki artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülürken ($p<0.001$), deneysel diyabet oluşturulan bütün gruplarda ise anlamlı ağırlık kaybı olduğu görülmüştür ($p<0.001$).

Sıçanların günlük yem tüketim miktarları karşılaştırıldığında deneysel diyabet oluşturulan grupların (DK, DL, DT ve DC) kontrol grubundaki sıçanlara göre anlamlı olarak daha fazla yem tükettiği görülmüştür ($p < 0.01$). Deneysel diyabet oluşturulan gruplar arasında ise yem tüketimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$), (Çizelge 3.1).



Şekil 3.1 Sıçanların deney başlangıcı ve deney bitimindeki canlı vücut ağırlıkları

3.2. Gruplar Arası Açlık Kan Glikoz Değerlerinin Zamana Bağlı Değişimi

Deneyin başlangıcında, 7. gününde, 2., 4., 6., ve 8. haftalarında sıçanların açlık kan glikoz değerleri glukometre ile ölçülerek değerlendirilmiştir (Çizelge 3.2). Sıçanların deney başlangıcındaki ortalama açlık kan şekeri düzeyleri K grubunda $87,37 \pm 2,35$ mg/dL, DK grubunda $83,12 \pm 3,10$ mg/dL, DL grubunda $90,25 \pm 2,30$ mg/dL, DT grubunda $82,5 \pm 2,43$ mg/dL ve DC grubunda ise $86,12 \pm 2,38$ mg/dL olarak belirlenmiştir. Başlangıçta ortalama açlık kan glikoz düzeylerine ilişkin olarak gruplar arasında istatistiksel açıdan herhangi bir anlamlı farklılık yoktur ($p > 0.05$). STZ enjeksiyonu yapılmış olan gruplarda (DK, DL, DT ve DC) deneysel diyabet oluşumunun değerlendirilebilmesi için enjeksiyondan 7 gün sonra bütün grupların açlık glikoz düzeyleri tekrar ölçülmüş ve ortalama AKŞ değerlerinin $349,25 \pm 6,55$ mg/dL ile $363,75 \pm 7,15$ mg/dL aralığında olduğu ve bu gruplarda deneysel diyabetin olduğu gözlenmiştir. Deneysel diyabet oluşturulan gruplar arasında 7. gün AKŞ değerlerine ilişkin istatistik olarak anlamlı bir farklılık olmadığı belirlenmiştir ($p > 0.05$).

Deneyin ikinci haftasında ortalama AKŞ değerleri incelendiğinde, deneysel diyabet oluşturulan grupların (DK, DL, DT ve DC) ortalama AKŞ değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunurken ($p < 0.001$), deneysel diyabet oluşturulan gruplar arasında istatistik olarak anlamlı farklılık görülmemiştir ($p > 0.05$). Deneyin dördüncü haftasındaki ortalama AKŞ değerleri incelendiğinde, ikinci haftada olduğu gibi deneysel diyabet oluşturulan grupların (DK, DL, DT ve DC) ortalama AKŞ değerlerinin kontrol grubundan farklılığının istatistik olarak önemli olduğu bulunmuştur ($p < 0.001$). Yine aynı haftada; DL ve DT grubunun ortalama AKŞ değerlerinin (sırası ile; $340,87 \pm 5,20$ mg/dL, $362,75 \pm 5,38$ mg/dL) DK grubuna göre ($384,12 \pm 5,16$ mg/dL) anlamlı olarak daha düşük olduğu görülmüştür ($p < 0.05$). DL ve DT gruplarının deneyin dördüncü haftasındaki AKŞ değerlerine bakıldığında da DL grubunun değerlerinin anlamlı olarak daha düşük olduğu görülmüştür ($p < 0.05$).

Deneyin 6. ve 8. haftalarındaki ortalama AKŞ değerlerine göre DL ve DT gruplarının AKŞ değerlerinin DK grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğu belirlenmiştir ($p<0.001$). Aynı haftalardaki ortalama AKŞ değerlerine ilişkin olarak DL ve DT grupları arasındaki istatistiksel farklılık incelendiğinde ise DL grubunun değerlerinin anlamlı olarak daha düşük olduğu görülmüştür ($p<0.001$).

Çizelge 3.2 Gruplar arası açlık kan glikoz değerlerinin zamana bağlı değişimi

Glikoz	K $\bar{X} \pm SE$ (n=8)	DK $\bar{X} \pm SE$ (n=8)	DL $\bar{X} \pm SE$ (n=8)	DT $\bar{X} \pm SE$ (n=8)	DC $\bar{X} \pm SE$ (n=8)
0. Gün	87,37 $\pm$ 2,35	83,12 $\pm$ 3,10	90,25 $\pm$ 2,30	82,5 $\pm$ 2,43	86,12 $\pm$ 2,38
7. Gün	84,75 $\pm$ 2,88 ^{b,c}	351,75 $\pm$ 7,28 ^a	363,75 $\pm$ 7,15 ^a	359,62 $\pm$ 6,83 ^a	349,25 $\pm$ 6,55 ^a
2. Hafta	90,5 $\pm$ 3,12 ^{b,c}	371,25 $\pm$ 6,43 ^a	351,62 $\pm$ 6,07 ^a	369,75 $\pm$ 5,97 ^a	373 $\pm$ 5,56 ^a
4. Hafta	89,12 $\pm$ 2,66 ^{b,c}	384,12 $\pm$ 5,16 ^{a,c}	340,87 $\pm$ 5,20 ^{a,b,c}	362,75 $\pm$ 5,38 ^{a,b}	383,25 $\pm$ 5,38 ^{a,c}
6. Hafta	84 $\pm$ 2,33 ^{b,c}	387,37 $\pm$ 5,24 ^{a,c}	324,37 $\pm$ 4,99 ^{a,b,c}	357 $\pm$ 4,50 ^{a,b}	381,75 $\pm$ 5,23 ^{a,c}
8. Hafta	87,5 $\pm$ 2,83 ^{b,c}	406,12 $\pm$ 7,11 ^{a,c}	316 $\pm$ 4,59 ^{a,b,c}	365,5 $\pm$ 6,93 ^{a,b}	396,5 $\pm$ 7,88 ^{a,c}

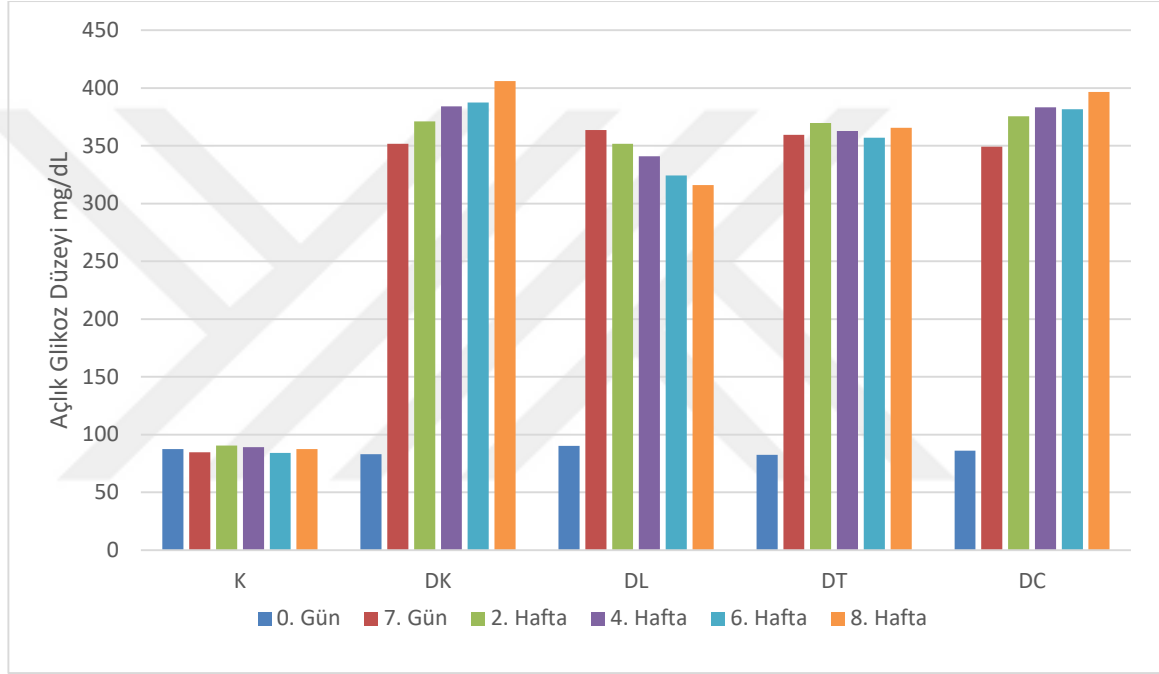
a Kontrol grubuna göre,

b Diyabetik Kontrol grubuna göre,

c Termal Diyabet grubuna göre istatistiksel önemliliği göstermektedir. Değerler ortalama $\pm$ standart hata ortalaması olarak ifade edilmiştir.

Grupların kendi içerisindeki ortalama AKŞ değişim grafiği Şekil 3.2 'de verilmiş olup kontrol grubundaki sıçanların AKŞ değerlerinde çalışmanın başlangıcına göre istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik görülmemiştir ($p>0.05$). STZ enjeksiyonu yapılan bütün grupların AKŞ değerleri ise çalışmanın başlangıcında ölçülen değerlere göre daha yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). Deneysel diyabet oluşturulan gruplarda

çalışmanın 8. haftasında ölçülen AKŞ değerleri ile çalışmanın 7. günü ölçülen AKŞ değerleri karşılaştırıldığında, DK ve DC gruplarının 8. hafta değerlerinin anlamlı olarak daha yüksek ($p<0.001$), DL grubunun değerlerinin ise daha düşük olduğu saptanmıştır ($p<0.001$). DT grubunda ise çalışmanın 7. gününde ve 8. haftasında ölçülen AKŞ değerleri arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p>0.05$).



Şekil 3.2 Grupların deney boyunca açlık kan şekeri değişim grafiği

3.3. Gruplar Arası Ortalama Plazma Lipid Profillerinin Karşılaştırılması

Çalışmadaki beş grubun total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri Çizelge 3.3’de gösterilmiştir.

Çizelge 3.3 Gruplara ait ortalama total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid değerleri

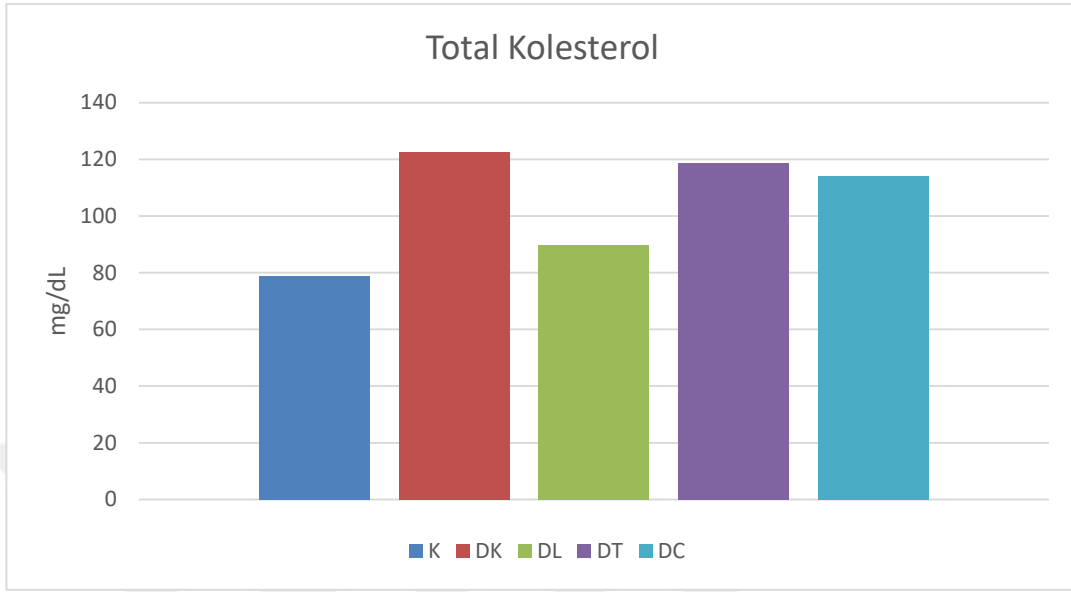
Parametre	K $\bar{X} \pm SE$ (n=8)	DK $\bar{X} \pm SE$ (n=8)	DL $\bar{X} \pm SE$ (n=8)	DT $\bar{X} \pm SE$ (n=8)	DC $\bar{X} \pm SE$ (n=8)
Total Kolesterol (mg/dL)	78,87 $\pm$ 4,18 ^{b,c}	122,5 $\pm$ 7,27 ^a	89,62 $\pm$ 5,78 ^{b,c}	118,62 $\pm$ 8,33 ^a	114,12 $\pm$ 8,27 ^a
HDL Kolesterol (mg/dL)	33,25 $\pm$ 2,92	24,87 $\pm$ 2,12	35,87 $\pm$ 2,41 ^b	27,25 $\pm$ 2,82	29,5 $\pm$ 3,08
LDL Kolesterol (mg/dL)	37,75 $\pm$ 3,22 ^{b,c}	56,37 $\pm$ 4,05 ^a	38,25 $\pm$ 2,84 ^{b,c}	52,25 $\pm$ 3,31 ^a	50 $\pm$ 3,63
Trigliserid (mg/dL)	78,37 $\pm$ 5,40 ^{b,c}	198,37 $\pm$ 13,06 ^a	99,62 $\pm$ 8,14 ^{b,c}	185,37 $\pm$ 15,16 ^a	174,37 $\pm$ 14,26 ^a

a Kontrol grubuna göre,

b Diyabetik Kontrol grubuna göre,

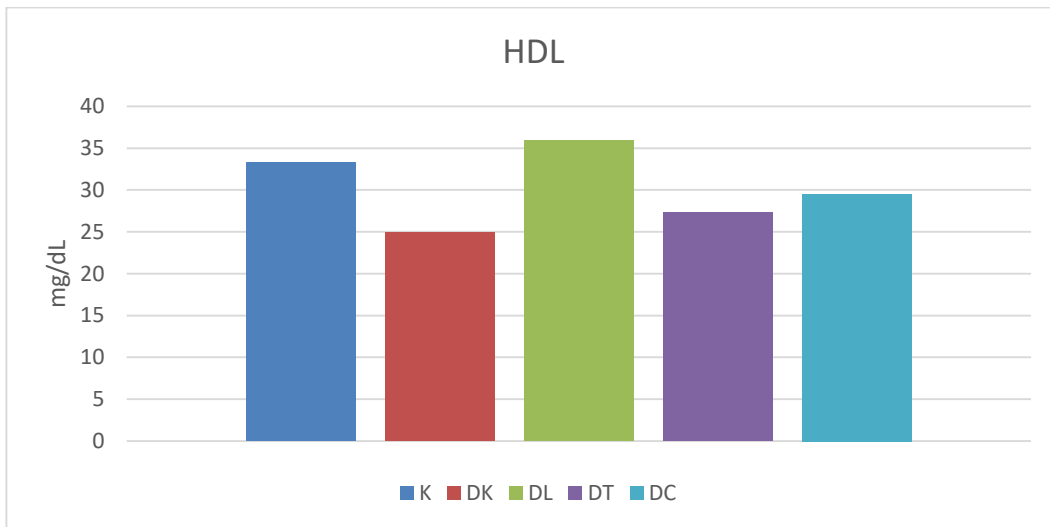
c Termal Diyabet grubuna göre istatistiksel önemi göstermektedir. Değerler ortalama $\pm$ standart hata ortalaması olarak ifade edilmiştir.

Ortalama plazma total kolesterol düzeyleri incelendiğinde (Çizelge 3.3) en yüksek düzeyin DK grubunda (122,5 $\pm$ 7,27 mg/dL) en düşük düzeyin ise kontrol grubunda olduğu (78,87 $\pm$ 4,18 mg/dL) görülmektedir. DL grubunun ortalama total kolesterol düzeyinin (89,62 $\pm$ 5,78 mg/dL) deneysel diyabet oluşturulmuş DK ve DT gruplarına göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu (p<0,05), aynı zamanda kontrol grubuyla arasında istatistiksel herhangi bir farklılığın olmadığı görülmüştür (p>0,05). DT grubunun ortalama total kolesterol düzeyi (118,62 $\pm$ 8,33 mg/dL) ile DC ve DK gruplarının ortalama total kolesterol düzeyleri arasında da (sırasıyla; 114,12 $\pm$ 8,27 mg/dL, 122,5 $\pm$ 7,27 mg/dL) istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık belirlenmemiştir (p>0.05).



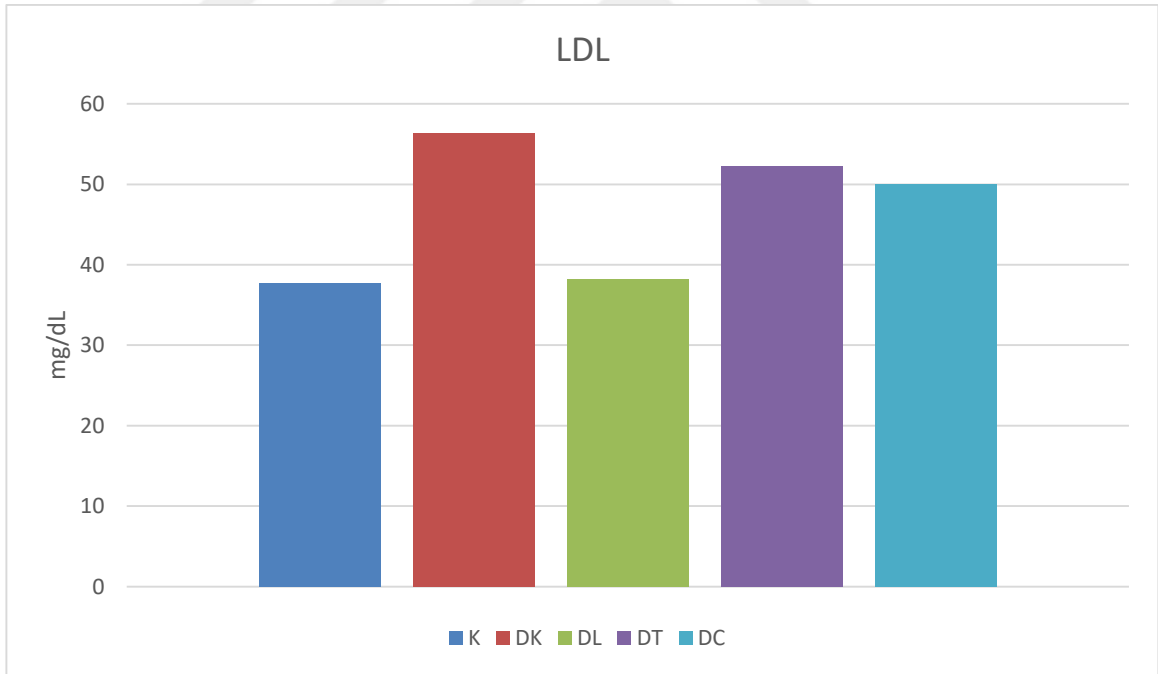
Şekil 3.3 Gruplara ait ortalama total kolesterol değerleri

Gruplara ait ortalama plazma HDL düzeyleri Şekil 3.4’ te gösterildiği gibidir. DL grubunun ortalama plazma HDL düzeylerinin ($35,87 \pm 2,41$ mg/dL) DK grubuna göre ($24,87 \pm 2,12$ mg/dL) anlamlı olarak daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($p < 0.05$). K, DK, DT ve DC grupları arasında ise istatistik olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0.05$) (Çizelge 3.3).



Şekil 3.4 Gruplara ait ortalama HDL kolesterol değerleri

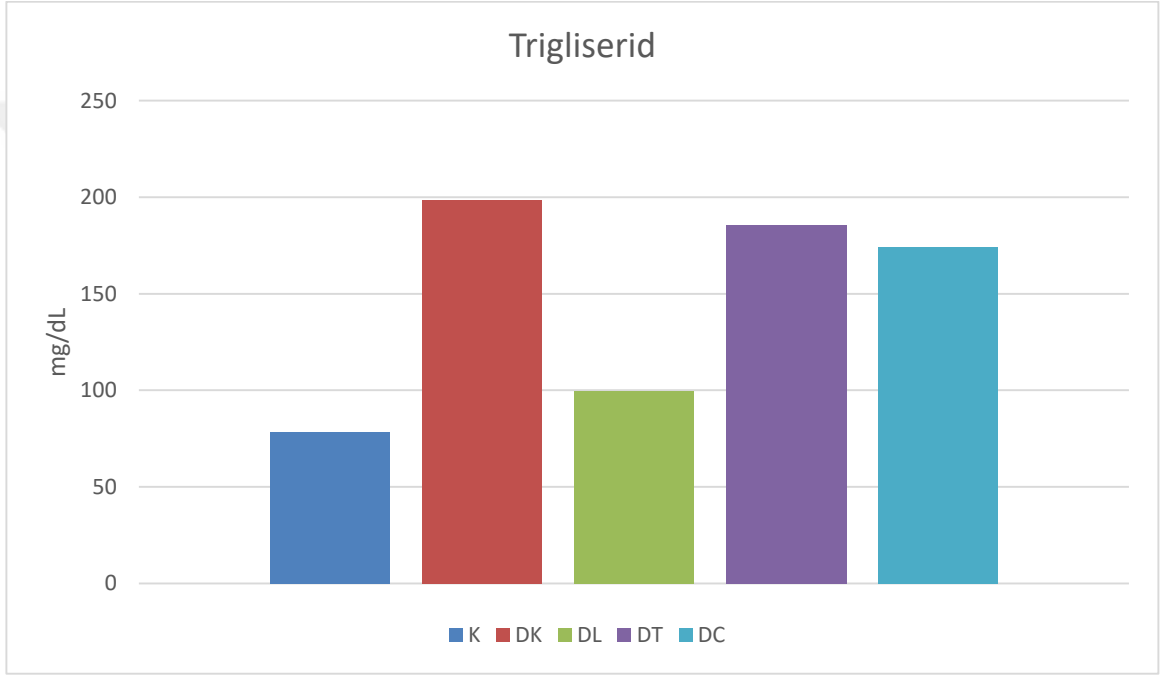
Gruplara ait ortalama plazma LDL düzeyleri Şekil 3.5'te gösterildiği gibi olup LDL düzeylerinde de gruplar arasındaki farklılığın istatistiksel olarak önemli olduğu saptanmıştır (Çizelge 3.3). Ortalama LDL seviyelerinde de total kolesterol'de olduğu gibi en yüksek değerin DK grubunda olduğu ($56,37 \pm 4,05$ mg/dL) görülmüştür (Çizelge 3.3). K ve DL gruplarının ortalama LDL kolesterol seviyelerinin (sırasıyla; $37,75 \pm 3,22$, $38,25 \pm 2,84$), DK ve DT ($52,25 \pm 3,31$ mg/dL) gruplarına göre istatistiksel olarak önemli düzeyde düşük olduğu ($p < 0.05$), DK ve DC (50 ± 3.63 mg/dL) grupları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı tespit edilmiştir ($p > 0.05$). K ve DL grupları arasında da LDL kolesterol düzeyleri açısından istatistiksel olarak önemli bir farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$).



Şekil 3.5 Gruplara ait ortalama LDL kolesterol değerleri

Ortalama plazma trigliserid düzeyleri incelendiğinde en yüksek değerin DK grubunda ($198,37 \pm 13,06$ mg/dL), en düşük değerin ise K grubunda ($78,37 \pm 5,40$ mg/dL) olduğu görülmektedir (Çizelge 3.3). Deneysel diyabet oluşturulmuş gruplara ilişkin

ortalama plazma trigliserid düzeylerine bakıldığında ise DL grubunun değerin (99,62±8,14 mg/dL), diğer gruplara göre (DK: 198,37±13,06 mg/dL, DT:185,37±15,16 mg/dL, DC:174,37±14,26 mg/dL) anlamlı olarak daha düşük olduğu belirlenmiştir (p<0.01). DT ve DC grubunun ortalama trigliserit düzeyleri, DK grubuna göre düşük olsa da aradaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı saptanmıştır (p>0.05).



Şekil 3.6 Gruplara ait ortalama trigliserid değerleri

3.4. Gruplar Arası Ortalama İnsülin, TAS, TOS Değerlerinin ve PON1 Aktivite Düzeylerinin Karşılaştırılması

Çalışmadaki beş grubun ortalama plazma insülin, TAS, TOS değerleri ve PON1 aktivite düzeylerine ait ortalama değerler ve istatistiksel analizler Çizelge 3.4’de gösterilmiştir.

Çizelge 3.4 Gruplara ait ortalama insülin, TAS, TOS değerleri ve PON1 aktivite düzeyleri

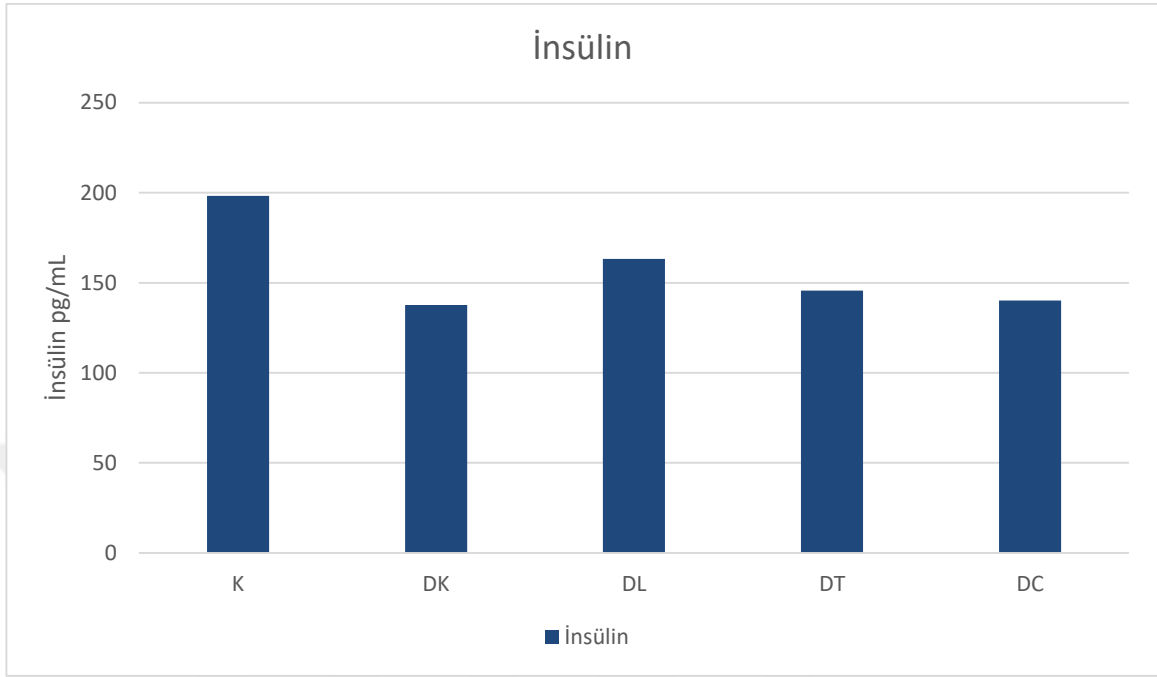
Parametre	K $\bar{X} \pm SE$ (n=8)	DK $\bar{X} \pm SE$ (n=8)	DL $\bar{X} \pm SE$ (n=8)	DT $\bar{X} \pm SE$ (n=8)	DC $\bar{X} \pm SE$ (n=8)
İnsülin pg/mL	198,25 $\pm$ 5,45 ^{b,c}	137,64 $\pm$ 5,88 ^a	163,25 $\pm$ 5,21 ^{a,b}	145,6 $\pm$ 5,55 ^a	140,21 $\pm$ 6,66 ^a
TAS (mmol/L)	1,66 $\pm$ 0,09 ^{b,c}	1,07 $\pm$ 0,07 ^a	1,42 $\pm$ 0,08 ^b	1,13 $\pm$ 0,07 ^a	1,39 $\pm$ 0,07 ^b
TOS (μmol/L)	5,52 $\pm$ 0,62 ^{b,c}	10,73 $\pm$ 0,96 ^a	6,97 $\pm$ 0,83 ^{b,c}	11,38 $\pm$ 1,03 ^a	8,77 $\pm$ 1,01
PON1 (U/L)	14,28 $\pm$ 1,28 ^{b,c}	4,75 $\pm$ 0,5 ^a	12,19 $\pm$ 1,69 ^b	7,36 $\pm$ 0,93 ^a	9,51 $\pm$ 0,98 ^b

a Kontrol grubuna göre

b Diyabetik Kontrol grubuna göre

c Termal Diyabet grubuna göre istatistiksel önemliliği göstermektedir. Değerler ortalama $\pm$ standart hata ortalaması olarak ifade edilmiştir.

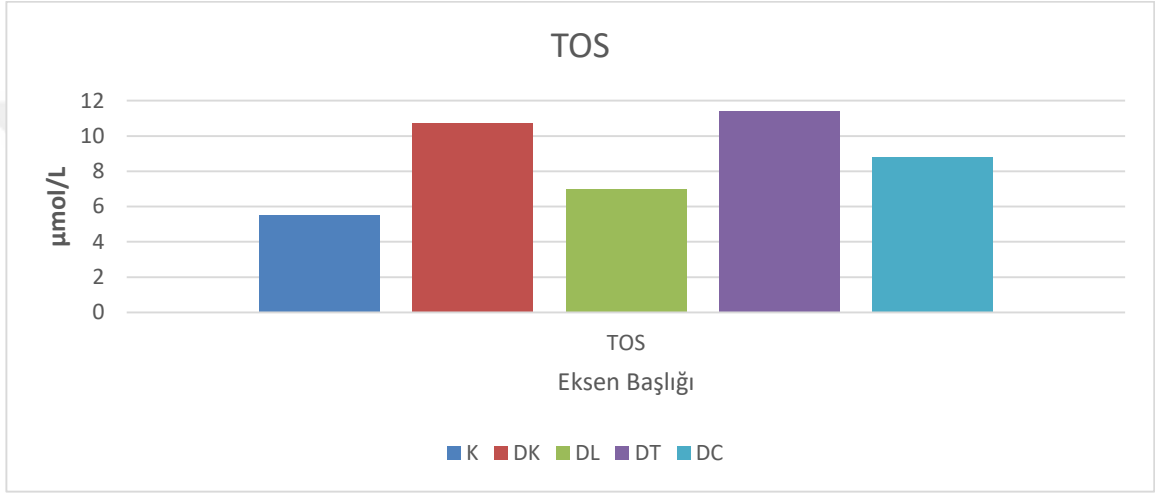
Grupların ortalama açlık plazma insülin düzeyleri Çizelge 3.4’de görüldüğü gibi olup, STZ enjeksiyonu yapılmayan tek grup olan K grubunun plazma insülin seviyesinin (198,25 $\pm$ 5,45 pg/mL) diğer gruplara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır (p<0.001). Deneysel diyabet oluşturulan gruplar arasında ortalama plazma insülin seviyeleri incelendiğinde, DL grubunun ortalama insülin seviyesinin (163,25 $\pm$ 5,21 pg/mL) diğer gruplara göre daha yüksek olduğu görülürken (DK: 137,64 $\pm$ 5,88 pg/mL, DT: 145,6 $\pm$ 5,55 pg/mL, DC: 140,21 $\pm$ 6,66 pg/mL), DK grubuna göre farklılık istatistiksel açıdan anlamlıdır (p<0.05). DT ve DC gruplarının ortalama insülin seviyeleri DK grubuna göre yüksek olsa da istatistiksel açıdan aradaki fark anlamlı değildir (p>0.05).



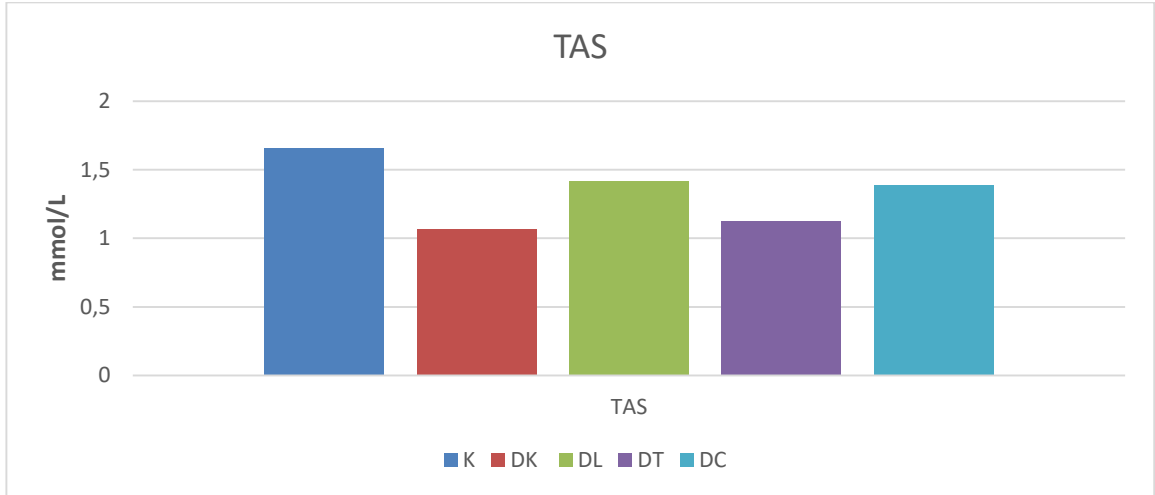
Şekil 3.7 Gruplara ait ortalama insülin değerleri

Gruplar arasındaki ortalama plazma TOS düzeyleri incelendiğinde (Çizelge 3.4) en düşük değerin K grubunda ($5,52 \pm 0,62 \mu\text{mol/L}$), en yüksek değerin ise DT grubunda ($11,38 \pm 1,03 \mu\text{mol/L}$) olduğu ve bu iki grup arasındaki farklılığın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p < 0.01$). Deneysel diyabet oluşturulan gruplar arasındaki ortalama TOS düzeylerine bakıldığında ise DL grubunun değerlerinin ($6,97 \pm 0,83 \mu\text{mol/L}$) DK ve DT grubunun değerlerine göre (sırasıyla; $10,73 \pm 0,96 \mu\text{mol/L}$, $11,38 \pm 1,03 \mu\text{mol/L}$) anlamlı olarak daha düşük olduğu görülürken ($p < 0.05$), DK ve DT grupları arasında istatistik olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$). Plazma TOS düzeylerine ilişkin olarak DC grubuyla diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmasa da ($p > 0.05$), TAS düzeylerine bakıldığında, DC grubunun değerlerinin ($1,39 \pm 0,07 \text{ mmol/L}$) DK grubunun değerlerine göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($p < 0.05$). STZ enjeksiyonu yapılmamış tek grup olan K grubunun ortalama TAS seviyesinin ($1,66 \pm 0,09 \text{ mmol/L}$) diğer gruplara göre yüksek olduğu görülürken, DK ve DT gruplarıyla (sırasıyla; $1,07 \pm 0,07 \text{ mmol/L}$, $1,13 \pm 0,07 \text{ mmol/L}$) arasındaki farklılığın istatistiksel olarak önemli olduğu belirlenmiştir ($p < 0.001$). Deneysel diyabet oluşturulmuş

gruplar arasında ortalama plazma TAS seviyelerine bakıldığında (Şekil 3.9), en yüksek değerin DL grubunda olduğu gözlenirken ($1,42 \pm 0,08$ mmol/L), DK grubuyla arasındaki farklılığın istatistiksel olarak önemli olduğu görülmüştür ($p < 0.05$). DT grubuyla DK grubunun ortalama TAS seviyeleri arasındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0.05$).

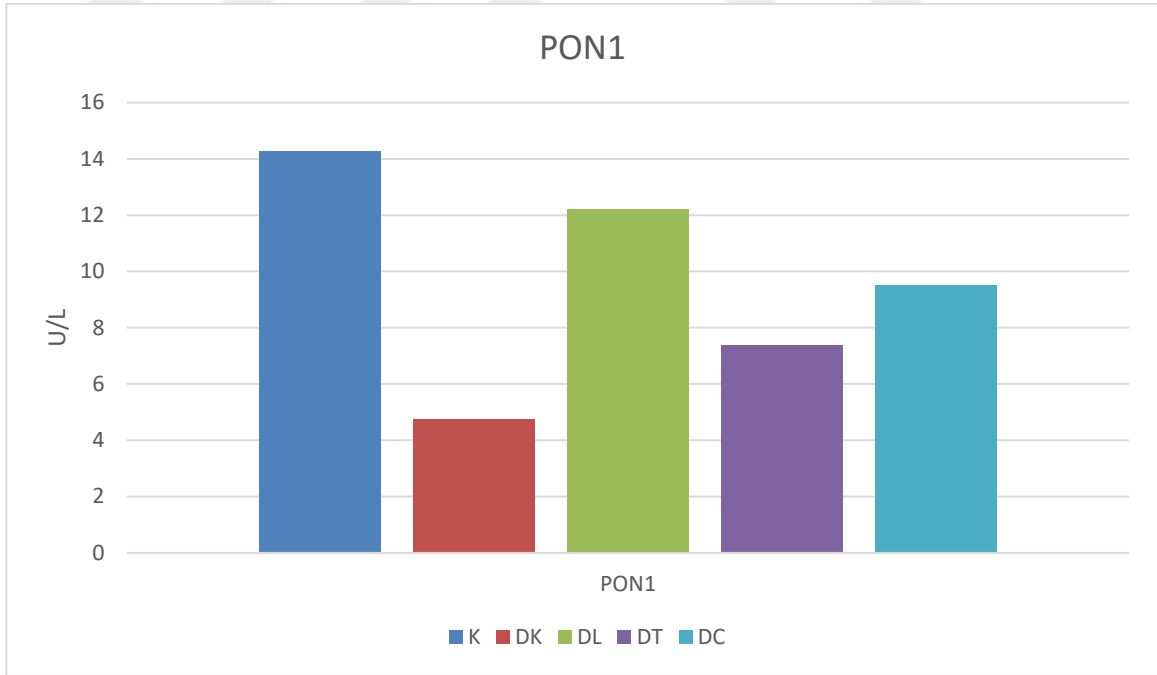


Şekil 3.8 Gruplara ait ortalama TOS değerleri



Şekil 3.9 Gruplara ait ortalama TAS değerleri

Ortalama PON1 aktivite düzeylerinde de TAS sonuçlarına benzer sonuçlar elde edilmiştir (Çizelge 3.4). Ortalama TAS seviyelerinde olduğu gibi, ortalama PON1 aktivite değerlerinde de en yüksek değerin K grubunda ($14,28 \pm 1,28$ U/L) olduğu gözlenirken, en düşük değerin ise DK grubunda ($4,75 \pm 0,5$ U/L) olduğu gözlenmiştir (Şekil 3.10). K ve DK grubu arasındaki farklılık istatistiksel açıdan önemlidir ($p < 0.001$). Deneysel diyabet oluşturulmuş gruplara ilişkin ortalama PON1 aktivite düzeyleri incelendiğinde ise en yüksek değerlerin TAS seviyelerinde olduğu gibi DL grubunda ($12,19 \pm 1,69$ U/L) olduğu görülmüştür. DL ve DK grupları arasında ortalama PON1 aktivite düzeylerine ilişkin farklılık istatistiksel açıdan önemli iken ($p < 0.01$), DT ($7,36 \pm 0,93$ U/L) ve DK grupları arasındaki farklılığın istatistiksel açıdan önemli olmadığı sonucuna ulaşılmıştır ($p > 0.05$). DC grubunun ortalama PON1 aktivite düzeyleri ($9,51 \pm 0,98$ U/L) DK grubuna göre yüksek olsa da farklılığın istatistiksel olarak önemli olmadığı sonucuna ulaşılmıştır ($p > 0.05$).



Şekil 3.10 Gruplara ait ortalama PON1 aktivite değerleri

4. TARTIŞMA

Bu çalışmada Türkiye’de ve dünyada en fazla tüketilen sebzelerden birisi olan soğan (*Allium cepa*) farklı ısıt işlemlerle kurutularak standart rat yemine ilave edilmiş ve diyabetik ratlarda meydana getirdiği biyokimyasal değişimler (TOS, TAS, PON1, insülin, açlık glukoz düzeyi, trigliserit, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve total kolesterol düzeyleri) incelenerek C vitamininin etkileriyle karşılaştırılmıştır. Ayrıca diyabet varlığının veya yokluğunun aynı biyokimyasal parametrelere etkisi incelenmiştir. Analizi yapılan bütün parametrelere etkisi olabilecek faktörlerin en aza indirilmesi için bütün gruplar aynı şartlar altında tutulmuştur.

Benzer deneysel araştırmalarda en fazla kullanılan omurgalı hayvan olması, insan biyokimyasına fizyolojik yapı benzerliği, maliyetinin alternatiflerine göre daha az olması ve istenilen parametrelere bakmak için gerekli kan miktarını karşılaması nedenleri ile sıçan tercih edilmiştir.

Deneysel diyabet modeli oluşturmak için STZ kullanılmasıın nedenleri ise; çok kısa sürede etkisini göstererek pankreasın β hücrelerinin geri dönüşümsüz nekrozuna sebep olması ve glukoza yanıtını ortadan kaldırmasıdır. STZ’nin etki kabiliyetini maksimuma çıkarabilmek için gerekli pH (4.5) ise sitrik asit monohidrat ($C_6H_8O_7 \cdot H_2O$) ve tri sodyum sitrat dihidrat ($C_6H_5Na_3O_7 \cdot 2 H_2O$) kullanılarak ayarlanmıştır.

Literatürde soğana uygulanan farklı pişirme yöntemlerinin kuersetin içeriğine olan etkisinin incelendiği çalışmalar bulunmaktadır. Crozier ve arkadaşlarının (1997) yapmış olduğu çalışmada soğanın kuersetin içeriğinin 15 dakika kaynatmayla %75, mikrodalgada 2.5 dk pişirilmeyeyle %36, ayçiçek yağında 5 dk kızartmayla ise %21 oranında azaldığı görülmüştür. Ayrıca ayçiçek yağında kızartmayla görülen kaybın daha az olmasının sebebi kuersetinin ayçiçek yağında suya göre daha fazla ekstrakte edilmesiyle açıklanmıştır. Ewald ve arkadaşlarının (1999) yaptıkları çalışmada da soğanın kuersetin

miktarında suda 3 dk haşlama ile %46, mikrodalgada 3 dk pişirmeyle %41, kolza yağında 5 dk kızartmayla %39, tereyağında 5 dk kızartmayla ise %25 kayıp görülmüştür. Bu çalışmalarda soğanın çiğ formunun kuersetin içeriğinin liyofilize edilerek kurutulmuş formunun kuersetin içeriğiyle aynı olduğu varsayılmıştır. Bir başka çalışmada ise 60 dk suda kaynatmayla soğanın kuersetin miktarında %43 azalma görülmüştür (Makris ve Rossiter, 2001). Soğana uygulanan farklı pişirme yöntemlerinin soğanın kuersetin içeriğinde meydana getirdiği değişimleri gösteren benzer çalışmalar bulunsa da, farklı ısı işlemlere maruz bırakılmış formlarının tüketimiyle canlı organizmalardaki fonksiyonel etkilerinin karşılaştırıldığı çalışmaya rastlanmamıştır. Farklı ısı işlemlerin soğanın fonksiyonel etkilerinde meydana getireceği değişimlerin incelenmesi amacıyla DL grubuna -76 °C sıcaklıkta liyofilizatörde (Labconco), DT grubuna ise +80°C sıcaklıkta fırında (Vestel AFB-1004) kurutulmuş soğan tozu verilmiştir. Soğanların kurutularak verilmesinin sebebi ise rat yemlerine katılabilir olmasından dolayıdır.

Polifaji DM' deki en temel belirti ve bulgular arasında yer alır. Çalışmada sıçanların yem tüketim profilleri incelendiğinde (Çizelge 3.1) diyabet oluşturulan grupların (DK, DL, DT, DC) kontrol grubuna oranla daha fazla yem tükettiği görülmüştür ($p<0.01$). Aynı zamanda diyabet oluşturulan gruplarda yem tüketimindeki artışa rağmen 8 haftalık besleme periyodunda ağırlık kaybı görülmüştür ($p<0.01$). Diyabet varlığında hücrelerin ihtiyaç duyduğu enerjinin karşılanabilmesi için meydana gelen lipolizis ve glikoneogenesis ağırlık kaybına neden olur. Ayrıca idrarda glikoz atılımından dolayı enerji kaybının yaşanması ağırlık kaybının diğer nedenidir (Fidan, 2007). Literatür verileri incelendiğinde STZ ile diyabet oluşturulan sıçanlarda ağırlık kaybı görülmüş olup (Ahn ve ark., 2006; Pandit ve ark., 2010; Roghani ve Baluchnejadmojarad, 2010; Zafar ve Naqvi, 2010) çalışmada elde edilen bulgular literatür verileriyle uyumludur. Soğan tozu verilen gruplarda yem tüketimi ve ağırlık kaybı açısından (Çizelge 3.1) kontrol grubuna göre istatistik olarak anlamlı farklılıklar görülse de ($p<0.001$) diğer diyabetik gruplarla arasında istatistik olarak anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0.05$). Azuma ve arkadaşlarının (2007) yapmış olduğu çalışmada da %6 liyofilize soğan tozu içerikli yemle beslenen diyabetik sıçanların kontrol grubuna göre yem tüketimlerinin anlamlı olarak

arttığı, canlı vücut ağırlıklarının ise anlamlı olarak azaldığı görülürken, diyabetik kontrol grubuyla arasında istatistik olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Çalışmada sıçanların yem tüketimi ve ağırlık değişimine ilişkin elde edilen veriler bu çalışmayla uyumludur. Elde edilen sonuçlar soğanın diyabetli sıçanların canlı ağırlığını, diyabetin proteolitik ve lipolitik etkilere karşı yeterli düzeyde koruyamadığını düşündürmektedir.

Çalışma boyunca sıçanların AKŞ değerleri düzenli olarak takip edilmiştir (Çizelge 3.2). Her ölçümde elde edilen AKŞ değerlerinin gruplara ilişkin aritmetik ortalama değerleri Çizelge 3.2’de ve Şekil 3.2’de verilmiştir. Çalışma başlangıcında grupların ortalama AKŞ değerlerine ilişkin anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p>0.05$). Deneysel diyabet oluşturulmak istenen dört grupta STZ enjeksiyonundan sonra diyabet oluştuğu gözlenmiştir. Pek çok çalışmada antihiperglisemik etki gösterdiği belirtilen liyofilize soğan tozunun (Azuma ve ark., 2007; Lee ve ark., 2013; Yoshinari ve ark., 2012; Bang ve ark., 2009) yapılan çalışmada da açlık kan glukoz düzeylerini istatistik olarak anlamlı düzeyde ($p<0.001$) düşürdüğü görülürken termal yöntemlerle kurutulmuş soğan tozunun herhangi bir etkisi belirlenmemiştir ($p>0.05$). Liyofilize soğan tozuna ilişkin elde edilen bulgular literatür verileriyle uyumlu iken termal yöntemlerle elde edilmiş soğan tozunun etkilerinin karşılaştırılabileceği bir çalışmaya rastlanmamıştır. Yapılmış deneysel çalışmalarda soğandaki başlıca biyoaktif bileşikler olan kükürtlü bileşiklerin (S-allil sistein sülfoksit, S-metil sistein sülfoksit, dialil trisülfid, dimetil trisülfid, propenil propil disülfid, dipropil disülfid, propenil metil disülfid, metil propil trisülfid ve dipropil trisülfid) antidiyabetik ve insülinotropik etki gösterdiği belirtilmiştir (Islam ve Choi, 2008 ; Kumari ve ark., 1995 ; Kumari ve Augusti, 2002 ; Sheela ve ark., 1995). Soğan hipoglisemik etkisini içeriğindeki kükürtlü bileşikler ve kuercetin gibi flavonoidlerin karbonhidrat metabolizmasında görevli bazı enzimlerin aktivitelerini düzenlemesi (Heksokinaz, Glukoz 6-Fosfataz ve Hidroksi 3-Metil Glutaril Koenzim A Redüktaz), insülin sekresyonu ve duyarlılığını artırması ve NADP⁺ ve NADPH aktivitelerini artırmasıyla gösterir (Akash ve ark., 2014). Kuercetin ayrıca α -glukozidaz enzimini inhibe ederek oligosakkarit ve disakkaritlerden D-glukoz oluşumunu engeller ve glüközün bağırsaklardan emilimini geciktirir (Kim ve ark., 2011). Soğan ve sarımsak gibi allium

grubu sebzelerde bulunan S-Metil L-Sistein gibi kükürtlü bileşiklerin izole edilerek verilmesiyle de açlık glukoz düzeylerinde anlamlı azalmalar görülmüştür (Kumari ve ark., 1995; Senthilkumar ve ark., 2013). Sonuç olarak liyofilize soğan tozunun diyabetik ratlardaki açlık kan şekereine ilişkin olumlu etkilerine karşın, termal yöntemlerle kurutulmuş soğan tozunun herhangi bir etkisinin olmayışında artmış sıcaklık değerine bağlı olarak soğanda bulunan kükürtlü bileşiklerin ve kuersetin düzeylerinin azalmasının etkili olabileceği düşünülmektedir. Beato ve arkadaşlarının (2012) yaptıkları çalışmada sarımsağın 90 °C sıcaklıkta 5 dakika haşlanmasıyla kükürtlü bileşik içeriğinin büyük ölçüde azaldığı, Sharma ve arkadaşlarının (2015) yapmış olduğu çalışmada da artmış sıcaklık değerlerine bağlı olarak kuersetin içeriğinin azaldığı sonucuna ulaşıldığı dikkate alındığında, bu sonuçların bu görüşü desteklediği düşünülmektedir.

Diyabet varlığında C vitamininin oksidan-antioksidan dengeye ilişkin etkilerine yönelik literatürdeki çalışmalar benzer sonuçları işaret etse de, AKŞ değerlerine, insülin sekresyonuna, insülin direncine ve diyabetik dislipidemiye olan etkilerine ilişkin elde edilen bulgular farklılık göstermektedir. İran'da 84 Tip 2 DM'li bireyle yapılmış olan çalışmada 6 hafta boyunca 1000 mg C vitamini alımının AKŞ, trigliserid ve LDL düzeylerini anlamlı olarak düşürdüğü görülürken, total kolesterol, HDL ve insülin düzeylerine ise istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı görülmüştür (Ardekani ve Ardekani, 2007). Siavash ve Amini'nin (2014) Tip 2 DM'li bireylere 3 ay boyunca 500 mg C vitamini vererek yaptıkları çalışmada HDL kolesterol düzeylerinin anlamlı düzeyde arttığı, trigliserid, total kolesterol, LDL kolesterol ve AKŞ değerlerinde ise anlamlı düzeyde değişiklik görülmediği sonucuna ulaşılrken, Bhatt ve arkadaşlarının (2012) yine Tip 2 DM'li bireylere aynı sürede aynı dozda C vitamini vererek yapmış olduğu çalışmada AKŞ, HDL ve trigliserid düzeylerinde anlamlı değişikliklerin görülmediği; LDL kolesterol ve total kolesterol düzeylerinin ise anlamlı olarak azaldığı sonucuna ulaşılmıştır. STZ ile diyabet oluşturulmuş ratlarda 60 mg/kg dozunda C vitamini suda çözdürülerek intragastrik olarak verildiğinde, C vitamini verilen diyabetik ratların vitamin ilavesi yapılmayan diyabetik ratlara göre, HDL düzeylerinin daha yüksek olduğu; AKŞ, total kolesterol, trigliserid, VLDL ve LDL düzeylerinde ise anlamlı farklılık olmadığı

belirlenmiştir (Uslu, 2013). Yeme ilave edilen C vitamininin (200 mg/kg) bu çalışmaya benzer şekilde AKŞ, insülin, LDL kolesterol, total kolesterol düzeylerinde anlamlı farklılık oluşturmadığı, HDL düzeylerini ise artırsada farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı sonucuna ulaşılmıştır ($p>0.05$). Gözlemlenen bu farklılığın ise C vitamininin verilme yöntemi, süresi ve dozunun farklı olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Çalışmada standart yemle beslenen iki grubun (K, DK) plazma lipid profilleri incelendiğinde (Çizelge 3.3) diyabetik ratlardaki ortalama trigliserid, total kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerinin anlamlı olarak yüksek olduğu görülmektedir ($p<0.01$). HDL kolesterol düzeylerine ilişkin olarak ise K grubunun seviyesi daha yüksek olsa da istatistik olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). Bu iki grubun plazma insülin seviyeleri karşılaştırıldığında ise (Çizelge 3.4) K grubunun insülin seviyesinin anlamlı derecede daha yüksek olduğu sonucuna ulaşılmıştır ($p<0.001$). Literatürdeki veriler incelendiğinde diyabet varlığında bireylerin, normal bireylere göre total kolesterol, trigliserid ve LDL kolesterol seviyelerinin daha yüksek, HDL kolesterol seviyelerinin ise daha düşük olduğu belirtilmiştir (Smith ve Lall, 2008; Wu ve Parhofer, 2014). Aynı zamanda diyabetik hastalardaki glisemik kontrolün plazma trigliserit düzeylerini düşürmede etkili olduğu belirtilmiştir (Karatoprak ve ark., 2012). Diyabetik hastalarda serum total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid düzeylerinin artmasının sebebinin insülin eksikliği veya insensivitesine bağlı olarak lipoprotein lipaz ve hepatik lipaz aktivitelerinin değişmesinin yol açtığı belirtilmiştir (Fidan, 2007). Ayrıca insülin yetmezliği veya insensivitesine bağlı gelişen diyabetik dislipideminin hiperkolesterolemi ve hipertrigliserideminin yanında diğer karakteristik özellikleri ise HDL konsantrasyonunun düşmesi, LDL ve VLDL konsantrasyonlarının artmasıdır. Lipoprotein lipaz aktivitesi insülin eksikliği veya duyarsızlığı sonucu azalır. Bu azalmaya bağlı olarak endojen trigliseridleri taşıyan VLDL ve eksojen trigliseridleri taşıyan şilomikron katabolizması da azalır ve bu durum trigliserid seviyelerinin yükselmesine yol açar (Görpe,1997). Yine insülin eksikliği veya duyarsızlığına bağlı olarak DK grubunun plazma total kolesterol, trigliserid ve LDL kolesterol seviyelerinde meydana gelen değişimlere ilişkin elde edilen bulguların

literatürdeki benzer çalışmalarla (Büyükblebici ve Karagül, 2012; Florence ve ark., 2014; Samarghandian ve ark., 2013) uyumlu olduğu gözlenirken ve bu durumda etkili olan faktörün azalmış insülin seviyelerine bağlı olarak lipoprotein lipaz ve hepatik trigliserid lipaz aktivitelerinin azalmasının olduğu düşünülmektedir. Ancak çalışmada K grubunun HDL kolesterol seviyesi DK grubuna göre yüksek olsa da farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir. Literatürdeki bazı çalışmalarda diyabet varlığında HDL kolesterol seviyelerinde anlamlı değişiklikler görülmemiştir (Attanayake ve ark., 2014; Ünsal ve Ünsal, 2016) ve bu sonuçlar çalışmada elde ettiğimiz bulgularla uyumludur.

Diyabet varlığında standart rat yemine ilave edilen farklı ısıt işlemlerle kurutulmuş soğan tozlarının plazma lipid profiline (Çizelge 3.3) ve insülin düzeyine (Çizelge 3.4) olan etkileri incelendiğinde, soğana uygulanan farklı ısıt işlemlerin soğanın fonksiyonel etkilerinde değişime yol açtığı belirlenmiştir. DL ve DT gruplarının plazma lipid profillerine (Çizelge 3.3) ve insülin düzeylerine (Çizelge 3.4) ilişkin veriler DK grubunun verileriyle karşılaştırıldığında, DL grubunun ortalama total kolesterol, trigliserid, LDL kolesterol seviyelerinin anlamlı olarak daha düşük, insülin ve HDL kolesterol düzeylerinin ise anlamlı olarak daha yüksek ($p<0.05$) olduğu sonucuna ulaşılrken; DT ve DK grupları arasında, belirtilen bu parametrelere ilişkin istatistik olarak anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0.05$). Babu ve Srinivasan'ın (1997) yaptıkları çalışmada standart rat yemine ilave edilen %3 oranındaki liyofilize soğan tozunun LDL, trigliserit ve total kolesterol düzeylerini düşürdüğü, HDL düzeylerini ise yükselttiği görülmüştür. Bang ve arkadaşlarının (2009) yapmış olduğu çalışmada da STZ enjeksiyonuyla diyabet oluşturulmuş ratlarda yeme ilave edilen soğan tozunun (%7) trigliserid ve total kolesterol düzeylerini istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalttığı görülürken bu çalışmalarda elde edilen sonuçlarla, çalışmada elde ettiğimiz sonuçlar uyumludur. Literatürde termal yöntemlerle kurutulmuş soğan tozunun lipid profiline olan etkilerinin karşılaştırılabileceği bir çalışma ise bulunmamaktadır. Soğanın çiğ formunun tüketiminin bazı metabolik parametrelere etkilerinin incelendiği bir çalışmada, polikistik over sendromu bulunan kadınlarda 8 hafta boyunca 2x40-50 g çiğ soğan tüketimiyle total kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerinin azaldığı görülmüştür (Mamaghani ve ark., 2014). İçeriğindeki

kuersetin ve kükürtlü bileşikler sayesinde hipolipidemik etki gösterdiği düşünülen soğandaki bu aktif bileşenlerin tek başına verilmesiyle de benzer sonuçlar elde edilmiştir. Vessal ve arkadaşları (2003) diyabetik ratlara kuersetinin tek başına verilmesiyle plazma total kolesterol ve trigliserit düzeylerinin anlamlı olarak düştüğünü belirlemişlerdir. Hipolipidemik etki göstermesinde rolü olduğu düşünülen bir diğer bileşik S-Metil Sistein yüksek fruktozla beslenen ratlara yalnız başına verildiğinde total kolesterol, LDL ve trigliserit düzeylerini anlamlı olarak düşürdüğü, HDL düzeylerini ise anlamlı olarak artırdığı sonucuna ulaşılmıştır (Senthilkumar ve ark., 2013). Soğanın ve soğandaki kükürtlü bileşiklerin plazma lipid profiline olan bu etkilerini HMG-CoA Redüktaz aktivitelerini inhibe ederek ve bağırsaktan kolesterol Emilimini azaltarak gösterdiği belirtilmiştir (Hasimun ve ark., 2011). Aynı zamanda S-Metil Sistein ilavesi yapılan ratlarda feçesle kolesterol atımının 3 kat daha fazla olduğu görülmüştür (Hasimun ve ark., 2011). Liyofilize soğan tozunun yararlı etkilerinin aksine, termal soğan tozunun plazma lipid profiline ilişkin istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmayışında ise plazma insülin konsantrasyonlarında görülen istatistiksel farklılığa bağlı olarak lipoprotein lipaz ve hepatik trigliserid lipaz aktivitelerinin azalması ve artmış sıcaklık değerlerine bağlı olarak azalmış kuersetin ve kükürtlü bileşik içeriğinin olabileceği düşünülmektedir. Bütün bu sonuçlar dikkate alındığında liyofilize soğan tozunun diyabetik dislipidemiye bağlı olarak artan kardiyovasküler hastalıklara karşı yararlı etkilerinin olacağı sonucuna ulaşılmaktadır. Fakat soğana uygulanan ısı işlemler bu yararlı etkileri inhibe etmektedir. Nitekim in vitro yöntemlerle soğanın antiplatelet aktivitesinin değerlendirildiği bir çalışmada uygulanan ısı işlemlerle soğanın antiplatelet aktivitesinin kaybolduğu görülmüştür (Cavagnaro ve Galmarini, 2012).

Diyabette uzun dönemli hiperglisemi nedeniyle oksidatif hasara yol açan reaktif oksidan türlerinin (ROS) üretimi artar. Bunun yanı sıra diyabette uzamış hiperglisemi süperoksit dismutaz (SOD) gibi bazı antioksidan enzimlerin progresif glikasyonuna ve buna bağlı olarak aktivitesinde azalmaya neden olur (Koca ve ark., 2008). Sağlıklı bireylerde reaktif oksijen türleri enzimatik (süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz ve glutatyon redüktaz enzimleri) ve nonenzimatik antioksidanlar (A, C ve E

vitaminleri, glutatyon) tarafından kontrol altına alınırken, diyabette endojen antioksidanlar reaktif oksijen türlerini dengeleyemez (Hamamcıoğlu, 2017). Diyabet varlığının veya yokluğunun oksidan ve antioksidan kapasitede oluşturduğu farklılıkların incelenmesi amacıyla standart rat yemiyle beslenen K ve DK gruplarının ortalama TAS ve TOS düzeyleri incelendiğinde (Çizelge 3.4), diyabet varlığında oksidan kapasitenin arttığı ($p<0.01$), antioksidan kapasitenin ise azaldığı ($p<0.001$) görülmüştür. Bu bağlamda yapılmış olan çalışmalarda oksidatif stres ve antioksidan kapasitenin değerlendirilmesinde farklı yöntemler kullanılmıştır. Bu çalışmaların bazılarında lipid peroksidasyonunun göstergesi olarak MDA seviyelerine bakılmış ve diyabetik ratlarda MDA seviyelerinin arttığı sonucuna ulaşılmıştır. Aynı çalışmalarda antioksidan kapasite ise GSH, SOD ve CAT düzeylerine bakılarak değerlendirilmiş ve diyabetik ratlarda bu parametrelerin değerlerinin düştüğü görülmüştür (Madhuri ve Naik, 2017; Samarghandian ve ark., 2013; Vuppalapati ve ark., 2016). Bazı çalışmalarda ise bu parametrelere ilaveten oksidan kapasite tiyobarbitürik asit reaktif madde (TBARS) düzeylerine (Vuppalapati ve ark., 2016; Türk ve ark., 2002), lipid hidroperoksit (ROOH) düzeylerine bakılarak (Koca ve ark., 2008), antioksidan kapasite ise GSH-Px düzeylerine (Liu ve ark., 2017) bakılarak değerlendirilmiş olsa da diyabet varlığında oksidan-antioksidan dengesinin, oksidan kapasitenin lehine bozulduğu görülmüştür. Son yıllarda oksidatif stres ve antioksidan durumun değerlendirilmesinde bu parametrelerin yerine TOS ve TAS düzeyleri ölçülmektedir (Özgün ve ark., 2013). Aynı zamanda TAS seviyesinin ölçümünün antioksidanların tek tek ölçümüne göre daha değerli bilgi verdiği belirtilmiştir (Polat, 2015). Bu bağlamda yapılmış çalışmalarda da diyabet varlığında TAS seviyelerinin azaldığı, TOS seviyelerinin ise arttığı görülmüş olup bu sonuçlarla çalışmada elde edilen sonuçlar uyumludur (Atilla, 2014; Ünsal ve Ünsal, 2016).

Diyabet varlığında standart rat yemine ilave edilen farklı ısıt işlemlerle kurutulmuş soğan tozlarının TOS ve TAS seviyelerine olan etkilerinin değerlendirilmesi için DL ve DT gruplarının TOS ve TAS seviyeleri DK grubuyla karşılaştırıldığında (Çizelge 3.4), liyofilize soğan tozunun plazma TOS seviyelerini azaltmada ve TAS seviyelerini artırmada etkili olduğu ($p<0.05$), termal soğan tozunun ise bu parametrelere istatistiksel

olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı ($p>0.05$) sonucuna ulaşılmıştır. Azuma ve arkadaşlarının (2007) yapmış oldukları çalışmada liyofilize soğan tozu ilaveli yemle (%6) beslenen diyabetik ratların plazma TBARS düzeylerinin standart rat yemiyle beslenen diyabetik sıçanlara göre daha düşük olduğu görülmüştür. Başka bir çalışmada %3 liyofilize soğan tozu içerikli yemle beslenen ratların plazma MDA seviyelerinin standart rat yemiyle beslenen sıçanlara göre daha düşük olduğu görülmüştür (Babu ve Srinivasan, 1997). Soğan ekstraktlarının veya soğan suyunun oral gavaj olarak verildiği bazı çalışmalarda da plazma MDA, TBARS seviyelerinin azaldığı ve antioksidan enzim düzeylerinin arttığı görülmüştür (El-Demerdash ve ark., 2005; Jung ve ark., 2011; Lee ve ark., 2012). Soğandaki uçucu yağların ekstrakte edilerek oral gavaj yoluyla verilmesiyle de TBARS düzeylerinin düştüğü görülmüştür (El-Soud ve Khalil, 2010). Soğanın antioksidan etki göstermesinde etkili olduğu düşünülen biyoaktif bileşiklerden kuersetinin tek başına verilmesiyle antioksidan enzim seviyelerinin (SOD, CAT, GSH) arttığı, MDA seviyelerinin ise azaldığı tespit edilmiştir (Alam ve ark., 2014). Antioksidan etkinliğinde rolü olduğu düşünülen kükürtlü bileşiklerden S-Metil Sistein tek başına verildiğinde antioksidan kapasitenin arttığı sonucuna ulaşılsa da (Senthilkumar ve ark., 2013), kükürtlü bileşik içeriği yüksek besinlere uygulanan farklı pişirme yöntemlerinin antioksidan etkinliğini azalttığı görülmüştür (Locatelli ve ark., 2017). Harris ve arkadaşlarının (2015) yaptıkları çalışmada soğanlar üç farklı zaman aralığında (5-10-15 dk) kızartma yapılarak, fırında ve buharda pişirilerek kuersetin içeriğindeki değişim incelendiğinde, bütün ısı işlemlerde kuersetin içeriğinin azaldığı sonucuna ulaşılmıştır. Kuersetin miktarındaki kayıpların azaltılması için en ideal pişirme yönteminin ise 10 dakikanın altında olmak kaydıyla kızartma yöntemi olduğu belirtilmiştir. Çalışmada liyofilize soğan tozunun TAS ve TOS düzeylerine ilişkin literatürdeki verilerle uyumlu olumlu etkilerine karşılık, termal soğan tozunun herhangi bir etkisinin olmayışı uygulanan ısı işlemlere bağlı olarak kükürtlü bileşik ve kuersetin miktarının azalmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Sonuç olarak diyabet varlığında kronik hiperglisemiye bağlı olarak görülen oksidatif stresin, retinopati, nefropati, nöropati ve koroner arter hastalıkları gibi diyabet komplikasyonlarının görülmesinde önemli rolü olduğu göz önüne alındığında (Hamamcioğlu, 2017), soğanın oksidatif strese karşı koruyucu olabileceği

düşünülmektedir. Fakat soğan gibi kuersetin ve kükürtlü bileşik içeriği yüksek besinlere uygulanan ısıt işlemlerle kuersetin içeriğinin ve antioksidan etkinliğinin azaldığı göz önüne alınırsa (Harris ve ark., 2015; Locatelli ve ark., 2017), soğanın antioksidan etkinliğinden optimum düzeyde faydalanılması için liyofilize veya çiğ formunun tüketilmesi gereklidir.

Diyabetik ratlarda standart rat yemine ilave edilen C vitamininin (200mg/kg) oksidan ve antioksidan kapasitede meydana getirdiği değişimlerin incelenmesi için DC ve DK gruplarının ortalama TOS ve TAS düzeyleri karşılaştırıldığında (Çizelge 3.4), DC grubunun ortalama TAS seviyesinin daha yüksek, ortalama TOS seviyesinin ise daha düşük olduğu görülmüştür. Ortalama TAS seviyesine ilişkin farklılık istatistiksel olarak anlamlı iken ($p < 0.05$), ortalama TOS seviyesine ilişkin farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$). Bazı çalışmalarda C vitamini kullanımının GSH ve plazma antioksidan kapasite düzeylerini artırmada etkili olduğu, lipid peroksidasyonunu ise azalttığı belirtilmiştir (Chao ve ark., 2002; Santhrani ve ark., 2012). Tip 2 DM'li hastalarda 2 ay süresince günlük 1000 mg C vitaminine eşdeğer kalsiyum askorbat verilmesiyle plazma GSH düzeylerinin anlamlı olarak arttığı görülmüştür (Cengiz ve Cengiz, 2000). Bunun yanısıra Wilson ve arkadaşlarının (2017) yapmış olduğu çalışmada diyabetli bireylerin plazma C vitamini düzeylerinin diyabetli olmayan bireylere göre daha düşük olduğu görülmüştür. STZ ile diyabet oluşturulmuş ratlara 21 gün süresince intragastrik olarak verilen 60 mg/kg dozundaki C vitamininin plazma TAS ve TOS seviyelerinde anlamlı farklılık oluşturmadığı görülmüştür (Uslu, 2013). Başka bir çalışmada ise 21 gün süresince intragastrik olarak verilen 20 mg/kg dozundaki C vitamininin MDA düzeylerini düşürdüğü GSH düzeylerini ise artırdığı görülmüştür (Özer ve Gönül, 2006). Benzer çalışmalardaki sonuçlara göre C vitamininin uygulama dozuna, yöntemine ve süresine bağlı olarak antioksidan ve oksidan kapasitede gösterdiği etkinlik farklı olabilmektedir. Sonuç olarak literatürdeki verilere ve çalışmada elde edilen sonuçlara göre, C vitamininin diyabet varlığında bozulmuş oksidan-antioksidan dengeye karşı koruyucu olabileceğini söylemek mümkündür.

PON1 aktivite düzeyleri genetik ve çevresel birçok etkene bağılı olarak değişiklik gösterebilirken, en önemli etkenlerden biri lipid ve protein oksidan ürünlerin artması ve antioksidan enzim ve vitamin düzeylerinin azalmasıyla oluşan oksidatif stres durumudur. Lipid ve protein oksidan ürünlerin artması, antioksidan enzim ve vitamin düzeylerinin azalmasına bağılı olarak oksidatif stresin arttığı durumlarda PON1 aktivite düzeylerinin azaldığı görülmüştür (Aslan, 2012). Örneğin sigara içen bireylerde, metabolik sendromlu bireylerde, diyabetik bireylerde PON1 enzim aktivitesinin kontrol grubu bireylere göre daha düşük olduğu belirtilmiştir (Garin ve ark., 2005; Flekac ve ark., 2008; Senti ve ark., 2003). Lipit peroksitlerinin aterojenik etkilerini nötralize ederek HDL ve LDL'yi oksidasyondan koruyan PON1 enzim aktivitesinin diyabet ile ilişkisine dair çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmaların büyük çoğunluğunda PON1 enzim aktivitesinin diyabetik bireylerde sağlıklı bireylere göre daha düşük olduğu belirtilmiştir (Ferretti ve ark., 2004; Flekac ve ark., 2008; Kalmar ve ark., 2005). Tartan ve arkadaşları (2007) koroner arter hastalığı olan Tip 2 DM'li bireylerde, diyabet süresi daha kısa olan hastaların PON1 aktivitesinin, diyabet süresi uzun olan hastalara göre daha yüksek olduğunu belirlemişlerdir. PON1 enziminin lipoproteinleri serbest radikallerin indüklediği oksidasyona karşı koruması ve diyabet varlığında artmış lipoprotein oksidasyonunun diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarının gelişmesinde önemli bir faktör olması nedeniyle diyabette PON1 enziminin takibi önemlilik arz etmektedir (Hofer ve ark., 2006). Bu bağlamda diyabet varlığının veya yokluğunun PON1 aktivite düzeylerine olan etkisinin değerlendirilmesi için DK ve K gruplarının ortalama PON1 aktivite değerleri karşılaştırıldığında ( izelge 3.4), DK grubunun ortalama değerinin anlamlı olarak daha düşük olduğu sonucuna ulaşılmıştır ($p<0.001$). Elde edilen sonuçlar literatürdeki benzer çalışmalarla karşılaştırıldığında, STZ enjeksiyonu ile deneysel diyabet oluşturulmuş ratlardaki PON1 aktivite düzeylerinin, STZ enjeksiyonu yapılmayan normal ratlara göre anlamlı olarak daha düşük olduğu sonucuna ulaşılmış olup, bu sonuçlar çalışmada elde edilen sonuçlarla uyumludur ( zg n ve ark., 2016; Parmaksız ve ark., 2011).

Yeme ilave edilen farklı ısılı işlemlerle kurutulmuş soğan tozlarının PON1 aktivitesine olan etkilerinin değerlendirilmesi için DL ve DT gruplarının ortalama PON1

aktivite düzeyleri DK grubu ile karşılaştırıldığında (Çizelge 3.4), DL grubunun ortalama PON1 aktivite düzeyinin DK grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu ($p<0.01$), DK ve DT grupları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı belirlenmiştir ($p>0.05$). Liyofilizasyonla kurutulmuş soğan tozunun PON1 aktivite düzeylerini artırıcı etkisine karşılık, termal yöntemlerle kurutulmuş soğan tozunun istatistiksel olarak herhangi bir etkisinin olmayışı, bu iki farklı soğan tozunun AKŞ, TAS ve TOS düzeylerinde farklı etkinlik göstermesiyle açıklanabilir. Bir diğer ifade ile ortalama AKŞ, TAS ve TOS düzeylerinde istatistiksel farklılık oluşturan liyofilize soğan tozunun ortalama PON1 aktivite düzeylerindeki anlamlı olarak etkilediği, bu parametrelere istatistiksel olarak etkisi olmayan termal soğan tozunun ise PON1 aktivite düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturmadığı görülmüştür. Jaiswal ve Rizvi'nin yapmış olduğu çalışmada da (2014) soğan ekstratlarının verilmesiyle MDA seviyelerinin azaldığı, PON1 aktivite düzeylerinin ise arttığı görülmüş olup bu sonuç çalışmada elde ettiğimiz sonuçla uyumludur. Benzer başka bir çalışmada da 6 hafta süresince oral gavajla kuersetin verilen sıçanlarda PON1 enzim aktivitesinin anlamlı olarak arttığı sonucuna ulaşılmıştır (Hamidia ve ark., 2013).

Liyofilize soğan tozunda olduğu gibi diyabetik sıçanlarda ortalama TAS seviyelerini istatistiksel olarak anlamlı derecede artıran C vitamininin de PON1 aktivite düzeylerinin artmasında da etkili olduğu saptanmıştır ($p<0.05$). C vitamininin E vitamini ile kombine olarak verilmesiyle de PON1 aktivitesinin arttığı görülmüştür (Jarvik ve ark., 2002). Ferretti ve arkadaşlarının (2008) hemodiyaliz hastalarına haftada 3 kez 500 mg C vitaminini 6 ay boyunca vererek yapmış olduğu çalışmada, C vitamini verilen grubun verilmeyen gruba göre ortalama PON1 aktivite değerinin anlamlı olarak daha yüksek, lipid hidroperoksit düzeyinin ise anlamlı olarak daha düşük olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Elde edilen bu sonuçlar çalışmada elde edilen sonuçlarla uyumlu iken Paraoksonaz enzim aktivitesi ile oksidatif stres arasında ilişki olduğu hipotezini de desteklemektedir. Antioksidan kapasitenin arttığı oksidan kapasitenin ise azaldığı durumlarda PON1 aktivite düzeylerinin arttığı gözlenmektedir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Deneyssel diyabet oluşturulmuş ratların yemlerine %5 oranında farklı ısıl işlemlerle kurutulmuş (liyoofilizatörde -76 °C sıcaklıkta ve fırında 80 °C sıcaklıkta) soğan tozlarının ve C vitamininin (200 mg/kg) katılmasıyla;

- Her iki yöntemle kurutulmuş soğan tozlarının ve C vitamininin diyabetli ratların canlı ağırlığını, diyabetin proteolitik ve lipolitik etkilerine karşı yeterli düzeyde koruyamadığı,
- Liyoofilize soğan tozunun diyabetik sıçanların açlık kan şekeri düzeylerini Kontrol Grubu seviyesine düşüremese de, deneyssel diyabet oluşturulmuş diğer gruplarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşürdüğü,
- Fırında kurutulmuş soğan tozu verilen grubun çalışmanın 7. günü ölçülen AKŞ değerleri ile 2., 4., 6., ve 8. haftalarında ölçülen değerler arasında istatistiksel farklılığın bulunmadığı, fakat 4., 6., ve 8. haftalarda ölçülen açlık kan şekeri düzeylerinin diyabetik kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu,
- C vitamininin açlık kan şekeri düzeylerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı,
- Liyoofilize soğan tozunun total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid düzeylerini istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaltırken, HDL kolesterol düzeylerini ise anlamlı düzeyde artırdığı,
- Fırında kurutulmuş soğan tozunun ve C vitamininin ise total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve trigliserid düzeylerine istatistiksel olarak anlamlı etkisinin olmadığı,
- Liyoofilize soğan tozunun antioksidan kapasiteyi ve PON1 aktivite düzeylerini istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artırdığı, oksidan kapasiteyi ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalttığı,

- Fırında kurutulmuş soğan tozunun antioksidan-oksidan kapasiteye ve PON1 aktivite düzeylerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı,
- C vitamininin antioksidan kapasiteyi ve PON1 düzeylerini artırdığı fakat oksidan kapasiteye ilişkin anlamlı bir etkisinin olmadığı,
- Liyofilize soğan tozunun insülin düzeylerini artırdığı, C vitamininin ve fırında kurutulmuş soğan tozunun ise istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı sonucuna ulaşılmıştır.

Ayrıca standart rat yemiyle beslenen iki gruba (K, DK) ilişkin veriler karşılaştırıldığında, ratlarda STZ ile deneysel diyabet oluşturulmasıyla;

- Plazma insülin düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı, AKŞ, total kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid düzeylerinin ve günlük ortalama yem tüketiminin ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığı,
- Hayvanların istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ağırlık kaybettiği,
- Antioksidan kapasitelerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı, oksidan kapasitelerinin ise anlamlı düzeyde arttığı,
- PON1 aktivite düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı görülmüştür.

Elde edilen bulgulara göre liyofilize soğan tozunun diyabete bağlı olarak görülen hiperglisemi, dislipidemi ve oksidatif strese karşı koruyucu olabileceği düşünülmektedir. Liyofilize soğan tozunun belirtilen yararlı etkilerine karşılık, fırında kurutulmuş soğan tozunun belirtilen bu parametrelere ilişkin istatistiksel olarak herhangi bir etkisinin olmayışında uygulanan ısıl işlemlere bağlı olarak içeriğindeki flavonol ve kükürtlü bileşik oranının değişmesinin etkili olduğu düşünülmektedir.

Küresel bir sağlık problemi olan diyabetin en önemli nedenlerinden birisi insanların sağlıklı beslenme alışkanlıklarının azalması ve fast-food tarzı tüketim

alışkanlıklarının yaygınlaşmasıdır. Temel üretim faaliyetlerinin her geçen gün tarımdan endüstriye daha fazla kayması ve endüstriyel toplumlardaki mevcut yaşam tarzlarının devam edeceği göz önüne alınırsa, fast-food tarzı beslenme alışkanlığının azalmayacağı bilakis artacağı muhakkaktır. Bu bakımdan fast-food tarzı beslenme alışkanlığının artmasına paralel olarak artacak diyabet, metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalık riskleriyle yine fast-food tarzı besinlerin daha sağlıklı hale getirilmesiyle başa çıkılabilir. Bu açıdan bu hastalıklara karşı fonksiyonel etkinliği kanıtlanmış olan besinlerin doğru formlarda fast-food tarzı besinlere entegre edilmesiyle fast-food tarzı besinlerin daha sağlıklı hale getirilmesi olasıdır. Bu fonksiyonel besinlerin yanlış pişirme ve tüketim şekilleriyle yararlı etkilerinden yararlanmak mümkün değildir.

Diyabet tedavisinin temel taşlarından olan tıbbi beslenme tedavisinde, soğan gibi fonksiyonel etkinliği kanıtlanmış besinlerin doğru tüketim formlarıyla tüketim alışkanlığının kazandırılması önemli bir husustur. Bu bağlamda diyabete yönelik fonksiyonel etkileri bulunan veya olduğu düşünülen besinlerin farklı tüketim formlarının benzer çalışmalarla etkinliğinin denenmesinin yararlı olacağı düşünülmektedir.

ÖZET

Deneyisel Diyabet Oluşturulmuş Ratlarda Farklı Isıl İşlemlerle Kurutulmuş Soğanların Serum Paraoksonaz-1 (PON1) Düzeyine ve Bazı Biyokimyasal Parametrelere Etkilerinin Araştırılması

Literatürdeki birçok çalışmada hipoglisemik, hipolipidemik ve antioksidan etki gösterdiği belirtilen soğanın, uygulanacak ısıt işlemlerle fonksiyonel etkilerinde meydana gelecek muhtemel değişimlerin saptanması adına, ülkemizde en fazla üretilen ve tüketilen soğan türü olan kışlık soğan (sarı soğan) farklı ısıt işlemlerle kurutulmuş (liyofilizatörde -76 °C ve fırında 80 °C sıcaklıkta) standart rat yemlerine %5 oranında ilave edilmiş ve diyabet üzerine etkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Ayrıca antioksidan etkinliği bilinen C vitamininin belirtilen parametrelere olan etkisinin incelenerek gruplarda oksidan-antioksidan kapasitede meydana gelen değişimlerle, PON1 enzim aktivite düzeylerinde meydana gelen değişimlerin değerlendirilmesi ve PON1 enziminin diyabet varlığında oksidatif strese karşı koruyucu rolünün aydınlatılması hedeflenmiştir. Canlı ağırlıkları birbirine yakın 40 adet Wistar cinsi erkek rat her biri 8 rattan oluşan kontrol grubu (K), diyabetik kontrol grubu (DK), diyabet + liyofilize soğan tozu grubu (DL), diyabet + termal soğan tozu grubu (DT) ve diyabet + C vitamini grubu (DC) olmak üzere 5 gruba ayrılmıştır. Deneyisel diyabet oluşturulmak istenen 32 rata intraperitoneal enjeksiyonla 45 mg/kg STZ enjekte edilmiş ve sonrasında 8 hafta süreyle K ve DK grubu standart rat yemi ile, DL grubu liyofilize soğan tozu içerikli (%5) yemle, DT grubu termal soğan tozu (fırında kurutulmuş) içerikli (%5) yemle, DC grubu ise C vitamini ilaveli yemle (200 mg/kg) ad libitum beslenmiştir. Deneme süresi boyunca ratların AKŞ ve ağırlıkları düzenli olarak takip edilirken 8 haftalık deneme süresi sonunda ratlardan ketamin-ksilazin anestezisi altında intrakardiyak kan alınmış ve kan örnekleri santrifüj edilerek serum elde edilmiştir. Serum örneklerinden total kolesterol, trigliserid, LDL kolesterol, HDL kolesterol, TAS, TOS ve PON1 aktivite düzeyleri tayin edilmiştir. Analiz sonuçlarına göre liyofilize soğan tozunun AKŞ, TOS, total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid düzeylerini istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaltırken, HDL kolesterol, TAS, PON1 ve insülin düzeylerini anlamlı düzeyde artırdığı görülmüştür ($p<0.05$). Fırında kurutulmuş soğan tozu verilen grubun çalışmanın 7. günü ölçülen AKŞ değerleri ile 2., 4., 6., ve 8. haftalarında ölçülen değerler arasında istatistiksel farklılığın bulunmadığı, fakat 4., 6., ve 8. haftalarda ölçülen AKŞ düzeylerinin diyabetik kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu saptanmıştır ($p<0.05$). Aynı zamanda fırında kurutulmuş soğan tozunun TAS, TOS, total kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid, HDL kolesterol, PON1 ve insülin düzeylerine ise istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı belirlenmiştir ($p>0.05$). C vitamininin ise TAS düzeyini ve PON1 aktivite düzeylerini anlamlı düzeyde artırdığı ($p<0.05$) diğer parametrelere ise istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı sonucuna ulaşılmıştır. Ayrıca 8 haftalık besleme süresi sonunda deneyel diyabet oluşturulmuş sıçanların vücut ağırlıklarının anlamlı olarak azaldığı gözlenmiştir ($p<0.001$). Deneyel diyabet oluşturulan gruplar arasında (DK, DL, DT ve DC) ise deney sonundaki vücut ağırlığına ilişkin istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

Anahtar Sözcükler: Diyabet, Soğan, Kuersetin, Kükürlü bileşikler

SUMMARY

Research on the Effects of Onions Dehydrated with Different Heat Treatments on the Serum Paraoxonase-1 (PON1) Level and Some Biochemical Parameters in Experimental Diabetes Induced Rats

In order to determine the possible changes in the functional effects of the onion which is indicated to show hypoglycemic, hypolipidemic, and antioxidant effects in many studies in the literature, winter onion (yellow onion) is dried by different heat treatments (at -76 °C in lyophilizator and at 80 °C in oven) and added to standard rat feed (%5) and it was aimed to determine its effects on diabetes. In addition, it was aimed to evaluate the changes in the levels of PON1 enzyme activity by the changes in the oxidant-antioxidant capacity of the groups and clarify the protective role of PON1 enzyme against the oxidative stress in the presence of diabetes by examining the effect of vitamin C, which is known to have antioxidant activity on the parameters mentioned above. Forty Wistar male rats whose weights are close to each other were divided into 5 groups each of which consists of 8 rats, as the control group (K), diabetic control group (DK), diabetes + lyophilized onion powder group (DL), diabetes + thermal onion powder group (DT), and diabetes + vitamin C Group (DC). 32 male Wistar rats which were intended to induce *experimental diabetes* were injected 45 mg/kg STZ and then, K and DK groups were fed with standard rat diet, DL group was fed with %5 lyophilized onion diet, DT group was fed with %5 thermal onion diet and DC group was fed with vitamin C diet (200mg/kg) as ad libitum. At the end of the 8-week feeding period in which fasting blood glucose and weights of rats were monitored regularly, intracardiac blood was taken from the rats under ketamine-xylazine anesthesia and blood samples were centrifuged and serum was obtained. Serum total cholesterol, triglyceride, LDL cholesterol, HDL cholesterol, TAS, TOS and PON1 activity levels were determined from serum samples. According to the results of analyses, it was found that while lyophilized onion powder significantly increased HDL cholesterol, TAS, PON1 and insulin levels, it significantly decreased the levels of STD, TOS, total cholesterol, LDL cholesterol and triglyceride levels ($p < 0.05$). There was no significant difference between FBG of oven-dried onion powder-administered group measured on the 7th day of the study and the values measured at 2nd, 4th, 6th, and 8th weeks; but it was found that FBG levels measured at 4th, 6th, and 8th weeks were statistically significantly lower than of the diabetic control group ($p < 0.05$). At the same time, it was determined that there was no statistically significant effect of the oven-dried onion powder on TAS, TOS, total cholesterol, LDL cholesterol, triglyceride, HDL cholesterol, PON1 and insulin levels ($p > 0.05$). It was also found that Vitamin C significantly increased TAS level and PON1 activity levels ($p < 0.05$) while it did not have a significant effect on other parameters. In addition, body weight of experimental diabetic rats was significantly reduced at the end of the 8-week feeding period ($p < 0.001$). There was no statistically significant difference in the body weights among experimental diabetic groups (DK, DL, DT and DC) at the end of the experiment ($p > 0.05$).

Keywords: Diabetes, Quercetin, Onion, Organosulfur compounds.

KAYNAKLAR

- AHN YM, LIM SJ, HAN HK, CHOI SS (2006). Effects of Allium vegetable intake on levels of plasma glucose, lipid and minerals in streptozotocin induced diabetic rats. *Korean Journal of Nutrition*, **39**(5): 433-443.
- AKASH MSH, REHMAN K, CHEN S (2014). Spice plant Allium cepa: Dietary supplement for treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nutrition*, **30**(10): 1128-1137.
- ALAM MM, MEERZA D, NASEEM I (2014). Protective effect of quercetin on hyperglycemia, oxidative stress and DNA damage in alloxan induced type 2 diabetic mice. *Life sciences*, **109**(1): 8-14.
- ALBERTI KGMM, ZIMMET P, SHAW J (2007). International Diabetes Federation: a consensus on Type 2 diabetes prevention. *Diabetic Medicine*, **24**(5): 451-463.
- ALBERTI KGMM, ZIMMET PZ (1998). Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diabetic medicine*, **15**(7): 539-553.
- ALÍ S, STONE M, SKINNER TC, ROBERTSON N, DAVIES M, KHUNTI K (2010). The association between depression and health-related quality of life in people with type 2 diabetes: a systematic literature review. *Diabetes/metabolism research and reviews*, **26**(2): 75-89.
- ALTINOVA AE, YETKİN I (2011). Tip 1 Diabetes Mellitus'a Yatkinlıkta Rolü Olabilecek Genetik Faktörler. *Marmara Medical Journal*, **24**(2): 126-130.
- ALTUNTAŞ Y (2003). Diyabetin Akut Metabolik Komplikasyonları. *Türkiye Klinikleri Journal of Endocrinology*, **1**(3): 214-218.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (2014). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*, **37**(1): 81-90.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (2016). Standards of medical care in diabetes—2016 abridged for primary care providers. *Clinical diabetes: a publication of the American Diabetes Association*, **34**:1-3.
- ARDEKANI AM, ARDEKANI SA (2007). Effect of vitamin C on blood glucose, serum lipids & serum insulin in type 2 diabetes patients. *Indian Journal of Medical Research*, **126**(5): 471-4.
- ARIKOĞLU H, KAYA DE (2015). Tip 2 diyabetin moleküler genetik temeli; Son gelişmeler. *Genel Tıp Dergisi*, **25**:147-159.
- ARPACI D, EMİNLER AT, GÜRKAN A, USLAN Mİ, PARLAK E (2014). Ekzokrin Pankreas Hastalıkları ve Diabetes Mellitus. *Güncel Gastroenteroloji*, **18**: 249-254.
- ARSLAN MS, TOPALOĞLU O, ŞAHİN M, DELİBAŞI T (2013). Tip 1 Diabetes Mellitusta Onleme Çalışmaları Değerlendirilmesi. *Turkish Journal of Endocrinology & Metabolism*, **17**(2):38-45.
- ASHCROFT FM, RORSMAN P (2012). Diabetes mellitus and the β cell: the last ten years. *Cell*, **148**(6): 1160-1171.

- ASLAN M, ORHAN N (2010). Diyabet Tedavisinde Kullanılan Bitkisel Ürünler ve Gıda Destekleri. *Diyabet ve Obezite*, **27**:23-24.
- ASLAN R (2012). Sigara kullananlarda total antioksidan status (TAS), total oksidan status (TOS) ve paraoksonaz (PON1) düzeylerinin değerlendirilmesi. Konya Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Konya.
- ATİLLA G (2014). Streptozotocin ile diyabet oluşturulan sıçanlarda oksidatif stres, diyabet ve tnf-alfa düzeyi üzerine krom ve trigonella foenumgracum'un (fenugreek) koruyucu etkileri. Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı, Doktora Tezi, Elazığ.
- ATKINSON MA, EISENBARTH GS, MICHELS AW (2014). Type 1 diabetes. *The Lancet*, **383**(9911): 69-82.
- ATTANAYAKE AP, JAYATILAKA KAPW, PATHIRANA C, MUDDUWA LKB (2014). Antihyperglycaemic, antihyperlipidaemic and β cell regenerative effects of *Spondias pinnata* (Linn. f.) Kurz. bark extract on streptozotocin induced diabetic rats. *European Journal of Integrative Medicine*, **6**(5): 588-596.
- AYDIN M, ZENCİROĞLU A, AYCAN Z, ÇETİNKAYA S, HAKAN N, OKUMUŞ N, KARAGÖL BS, GÜNDÜZ RC (2012). Yenidoğanda diyabetes mellitus. *Türk Pediatri Arşivi*, **47**(2):137-140.
- AZUMA K, MINAMI Y, IPPUSHI K, TERAOKA J (2007). Lowering effects of onion intake on oxidative stress biomarkers in streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of clinical biochemistry and nutrition*, **40**(2): 131-140.
- BABU PS, SRINIVASAN K (1997). Influence of dietary capsaicin and onion on the metabolic abnormalities associated with streptozotocin induced diabetes mellitus. *Molecular and cellular biochemistry*, **175**(1-2): 49-57.
- BANG M, KIM HA, CHO YJ (2009). Alterations in the blood glucose, serum lipids and renal oxidative stress in diabetic rats by supplementation of onion (*Allium cepa*. Linn). *Nutrition research and practice*, **3**(3): 242-246.
- BARRETT JC, CLAYTON DG, CONCANNON P, AKOLKAR B, COOPER JD, ERLICH HA, JULIER C, MORAHAN G, NERUP J, NIERRAS C, PLAGNOL V (2009). Genome-wide association study and meta-analysis find that over 40 loci affect risk of type 1 diabetes. *Nature genetics*, **41**(6): 703-707.
- BEAGLEY J, GUARIGUATA L, WEIL C, MOTALA AA (2014). Global estimates of undiagnosed diabetes in adults. *Diabetes research and clinical practice*, **103**(2): 150-160.
- BEATO VM, SÁNCHEZ AH, DE CASTRO A, MONTAÑO A (2012). Effect of processing and storage time on the contents of organosulfur compounds in pickled blanched garlic. *Journal of agricultural and food chemistry*, **60**(13): 3485-3491.
- BHATT JK, THOMAS S, MJ N (2012). Effect of oral supplementation of vitamin C on glycemic control and lipid profile in patients with type 2 diabetes mellitus. *Age*, **63**: 57-53.
- BLISS M (2013). The discovery of insulin. *The University of Chicago Press*, **25**: 189-212.
- BROD M, CHRISTENSEN T, THOMSEN TL, BUSHNELL DM (2011). The impact of non-severe hypoglycemic events on work productivity and diabetes management. *Value in Health*, **14**(5): 665-671.
- BÜYÜKGEBİZ A, BÖBER E, ABACI A (2007). Tip 1 Diyabet. *Güncel Pediatri*, **5**: 1-10.

- BÜYÜKLEBLEBİCİ O, KARAGÜL H (2012). Streptozotosin ile deneysel olarak diyabet oluşturulan ratlarda kromun biyokimyasal etkileri. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, **18**: 21-26.
- CANIVELL S, GOMIS R (2014). Diagnosis and classification of autoimmune diabetes mellitus. *Autoimmunity reviews*, **13**(4): 403-407.
- CASANOVA R, SALDANA S, CHEW EY, DANIS RP, GREVEN CM, AMBROSIUS WT (2014). Application of random forests methods to diabetic retinopathy classification analyses. *PLoS One*, **9**(6): 98587.
- CAVAGNARO PF, GALMARINI CR (2012). Effect of processing and cooking conditions on onion (*Allium cepa* L.) induced antiplatelet activity and thiosulfinate content. *Journal of agricultural and food chemistry*, **60**(35): 8731-8737.
- CENGİZ M, CENGİZ S (2000). Tip 2 diyabetli hastalarda C vitamini uygulamasının eritrosit glutatyon ve HbA_{1c} düzeyleri üzerine etkisi. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi*, **31**(4):211-215.
- CHAO JCJ, YUAN MD, CHEN PY, CHIEN SW (2002). Vitamin C and E supplements improve the impaired antioxidant status and decrease plasma lipid peroxides in hemodialysis patients☆. *The Journal of nutritional biochemistry*, **13**(11): 653-663.
- CHIEFARI E, ARCIDIACONO B, FOTI D, BRUNETTI A (2017). Gestational diabetes mellitus: an updated overview. *Journal of Endocrinological Investigation*, **40**:899-909.
- CHIU CK, CHEN TY, LIN JH, WANG CY, WANG BS (2016). Protective effects of five allium derived organosulfur compounds against mutation and oxidation. *Food chemistry*, **197**: 829-835.
- CROZIER A, LEAN ME, MCDONALD MS, BLACK C (1997). Quantitative analysis of the flavonoid content of commercial tomatoes, onions, lettuce, and celery. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **45**(3): 590-595.
- ÇİLİNGİROĞLU EN (2012). Diyabetli hastalarda insülin uygulama özelliklerinin değerlendirilmesi. İstanbul Bilim Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul.
- DAĞLI Ş (2012). Diyabetik nefropati modeli oluşturulmuş sıçanlarda bongardia chrysogonumun etkisinin incelenmesi. Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Gaziantep.
- DAILEY G (2005). Insulin secretagogues: who, what, when, and how?. *Current diabetes reports*, **5**(5): 329-332.
- DEVENDRA D, LIU E, EISENBARTH GS (2004). Type 1 diabetes: recent developments. *BMJ: British Medical Journal*, **328**:750-4.
- DİNÇÇAĞ N (2011). Diabetes mellitus tanı ve tedavisinde güncel durum. *İç Hastalıkları Dergisi*, **18**(4): 181-223.
- DONIN AS, DENT JE, NIGHTINGALE CM, SATTAR N, OWEN CG, RUDNICKA AR, PERKIN MR, STEPHEN AM, JEBB SA, COOK DG, WHINCUP PH (2016). Fruit, vegetable and vitamin C intakes and plasma vitamin C: cross-sectional associations with insulin resistance and glycaemia in 9–10 year-old children. *Diabetic Medicine*, **33**(3): 307-315.
- MADHURI K, NAIK PR (2017). Ameliorative effect of borneol, a natural bicyclic monoterpene against hyperglycemia, hyperlipidemia and oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic Wistar rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **96**: 336-347.

- MAMAGHANI ME, ASL MS, PIROUZPANAH S, JAFARABADI MA (2014). Effects of raw red onion consumption on metabolic features in overweight or obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled clinical trial. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, **40**(4): 1067-1076.
- ECHI PC, OZOUGWU JC, EYO JE (2011). Hypoglycaemic Effects of Allium Cepa, Allium Sativum and Zingiber Officinale Aqueous Extracts on Alloxan Induced Diabetic Rattus Novergicus. *Medical Journal of Islamic World Academy of Sciences*, **19**(3): 121-126.
- EKMEKÇİ ÖB, DONMA O, EKMEKÇİ H (2004). Paraoksonaz. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi*, **35**(2):78-82.
- EKNOYAN G (2006). A history of diabetes mellitus--a disease of the kidneys that became a kidney disease. *Journal of nephrology*, **19**: 71-4.
- EL-DEMERDASH FM, YOUSEF MI, EL-NAGA NIA (2005). Biochemical study on the hypoglycemic effects of onion and garlic in alloxan-induced diabetic rats. *Food and Chemical Toxicology*, **43**(1): 57-63.
- EL-SOUD N, KHALIL M (2010). Antioxidative effects of Allium cepa essential oil in streptozotocin induced diabetic rats. *Macedonian Journal of Medical Sciences*, **3**(4): 344-351.
- EMÜR P (2015). Pediatrik diyabetik hastalarda paraoksonaz gen polimorfizm analizi. Dicle Üniversitesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Diyarbakır.
- EREL Ö (2004). A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clinical biochemistry*, **37**(2): 112-119.
- EREL Ö (2005). A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clinical biochemistry*, **38**(12): 1103-1111.
- ERIKSSON KF, LINDGÄRDE F (1991). Prevention of Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercise The 6-year Malmö feasibility study. *Diabetologia*, **34**(12): 891-898.
- ERSOY C, TUNCEL E, ÖZDEMİR B, ÖZTÜRK E, İMAMOĞLU Ş (2006). İnsülin kullanan Tip 2 diabetes mellituslu hastalarda diyabet eğitimi ve metabolik kontrol. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, **32**(2): 43-47.
- EWALD C, FJELKNER, MODIG S, JOHANSSON K, SJOHOLM I, ÅKESSON B (1999). Effect of processing on major flavonoids in processed onions, green beans, and peas. *Food Chemistry*, **64**(2): 231-235.
- FERRETTI G, BACCHETTI T, BUSNI D, RABINI RA, CURATOLA G (2004). Protective effect of paraoxonase activity in high-density lipoproteins against erythrocyte membranes peroxidation: a comparison between healthy subjects and type 1 diabetic patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **89**(6): 2957-2962.
- FERRETTI G, BACCHETTI T, MASCIANGELO S, PALLOTTA G (2008). Lipid peroxidation in hemodialysis patients: effect of vitamin C supplementation. *Clinical biochemistry*, **41**(6): 381-386.
- FİDAN FA (2007). Deneysel diyabet oluşturulmuş ratlarda diyet katılan farklı yapılarıdaki saponin içeren bitkilerin DNA hasarı, protein oksidasyonu ve lipid peroksidasyonu ile bazı biyokimyasal parametrelere etkilerinin araştırılması, Afyonkarahisar Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Afyonkarahisar.

- FLEKAC M, SKRHA J, ZIDKOVA K, LACINOVA Z, HILGERTOVA J (2008). Paraoxonase 1 gene polymorphisms and enzyme activities in diabetes mellitus. *Physiological research*, **57**(5), 717-726
- FLORENCE NT, BENOIT MZ, JONAS K, ALEXANDRA T, DÉSIRÉ DDP, PIERRE K, THÉOPHILE, D. (2014). Antidiabetic and antioxidant effects of *Annona muricata* (Annonaceae), aqueous extract on streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of ethnopharmacology*, **151**(2): 784-790.
- FOWLER MJ (2008). Microvascular and macrovascular complications of diabetes. *Clinical diabetes*, **26**(2): 77-82.
- GAKIDOU E, MALLINGER L, ABBOTT-KLAFTER J, GUERRERO R, VILLALPANDO S, RIDAURA RL, AEKPLAKORN W, NAGHAVI M, LIM S, LOZANO R, MURRAY CJ (2011). Management of diabetes and associated cardiovascular risk factors in seven countries: a comparison of data from national health examination surveys. *Bulletin of the World Health Organization*, **89**(3): 172-183.
- GARIN MCB, KALIX B, MORABIA A, JAMES RW (2005). Small, dense lipoprotein particles and reduced paraoxonase-1 in patients with the metabolic syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **90**(4), 2264-2269.
- GÖRPE U (1997). Diabetes Mellitus'ta lipid bozuklukları ve tedavisi. *İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Diabetes Mellitus Sempozyumu*, s. 39-42
- GROSS JL, DE AZEVEDO MJ, SILVEIRO SP, CANANI LH, CARAMORI ML, ZELMANOVITZ T (2005). Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes care*, **28**(1): 164-176.
- GRULICH-HENN J, WAGNER V, THON A, SCHOBERT E, MARG W, KAPPELLEN TM, HABERLAND H, RAILE K, ELLARD S, FLANGAN SE, HATTERSLEY AT, HOLL RW (2010). Entities and frequency of neonatal diabetes: data from the diabetes documentation and quality management system (DPV). *Diabetic Medicine*, **27**(6): 709-712.
- GÜDÜCÜ N, GÖNENÇ G, İŞÇİ H, YİĞİTER AB, DÜNDER İ (2013). Gestasyonel diabetes mellitus riskinin maternal yaş ve gebeliğin başlangıcındaki vücut kitle indeksi ile ilişkisi. *Dicle Tıp Dergisi*, **40**(3): 406-409
- GÜZEL D, DURSUN AD, FIÇICILAR H, TEKİN D, TANYELİ A, AKAT F, ÇELİKKAN FT, SABUNCUOĞLU B, BAŞTUĞ M (2016). Effect of intermittent hypoxia on the cardiac HIF-1/VEGF pathway in experimental type 1 diabetes mellitus. *Anatolian Journal of Cardiology/Anadolu Kardiyoloji Dergisi*, **16**(2): 76-83.
- GÜZEY FA (2009). İnsülin direnci ile serum gama glutamil transpeptidaz ve glutatyon düzeyleri arasındaki ilişki. Haydarpaşa Numune Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Biyokimya Bölümü, Tıpta Uzmanlık Tezi, İstanbul.
- HALLER MJ, ATKINSON MA, SCHATZ D (2005). Type 1 diabetes mellitus: etiology, presentation, and management. *Pediatric Clinics of North America*, **52**(6): 1553-1578.
- HAMAMCIOĞLU AC (2017). Diyabette Oksidatif Stres ve Antioksidanların Rolü. *Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi*, **1**: 7-13.
- HAMIDIA Z, NAYERI H, VESSAL, M, NADERI G, BOSHTAM M (2013). Myricetin, quercetin, kaempferol and galangin all increase serum paraoxonase activity. *Indian Journal of Fundamental and Applied Life Sciences*, **3**(1):36-43.
- HARDT PD, BRENDEN MD, KLOER HU, BRETZEL RG (2008). Is pancreatic diabetes (type 3c diabetes) underdiagnosed and misdiagnosed?. *Diabetes care*, **31**(2): 165-169.

- HARRIS MI, KLEIN R, WELBORN TA, KNUIMAN MW (1992). Onset of NIDDM occurs at least 4–7 yr before clinical diagnosis. *Diabetes care*, **15**(7): 815-819.
- HARRIS S, BRUNTON N, TIWARI U, CUMMINS E (2015). Human exposure modelling of quercetin in onions (*Allium cepa* L.) following thermal processing. *Food chemistry*, **187**: 135-139.
- HASIMUN P, SUKANDAR EY, ADNYANA IK, TIAHJONO DH (2011). Synergistic effect of curcuminoid and s-methyl cysteine in regulation of cholesterol homeostasis. *Int. J. Pharmacol*, **7**: 268-272.
- HERSHEY DS (2017). Diabetic Peripheral Neuropathy: Evaluation and Management. *The Journal for Nurse Practitioners*, **13**(3): 199-204.
- HOFER SE, BENNETTS B, CHAN AK, HOLLOWAY B, KARSCHIMKUS C, JENKINS AJ, SILINK M, DONAGHUE KC (2006). Association between PON 1 polymorphisms, PON activity and diabetes complications. *Journal of diabetes and its complications*, **20**(5): 322-328.
- IKECHUKWU OJ, IFEANYI OS (2016). The Antidiabetic Effects of The Bioactive Flavonoid (Kaempferol-3-O- β -D-6 {P-Coumaroyl} Glucopyranoside) Isolated From *Allium cepa*. *Recent patents on anti-infective drug discovery*, **11**(1): 44-52.
- INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION (2015). Seventh Edition. Erişim Adresi: [<https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas/13-diabetes-atlas-seventh-edition.html>] Erişim tarihi: 21/11/2017.
- IOKU K, AOYAMA Y, TOKUNO A, TERAOKA J, NAKATANI N, TAKEI Y (2001). Various cooking methods and the flavonoid content in onion. *Journal of nutritional science and vitaminology*, **47**(1): 78-83.
- ISLAM MS, CHOI H (2008). Effects of dietary onion (*Allium cepa* L.) in a high-fat diet streptozotocin-induced diabetes rodent model. *Annals of Nutrition and Metabolism*, **53**(1): 6-12.
- JAISWAL N, RIZVI SI (2014). Onion extract (*Allium cepa* L.), quercetin and catechin up-regulate paraoxonase 1 activity with concomitant protection against low-density lipoprotein oxidation in male Wistar rats subjected to oxidative stress. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, **94**(13): 2752-2757.
- JARVIK GP, TSAI NT, MCKINSTRY LA, WANI R, BROPHY VH, RICHTER RJ, SCHELLENBERG GD, HEAGERTY PJ, HATSUKAMI TS, FURLONG CE (2002). Vitamin C and E intake is associated with increased paraoxonase activity. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **22**(8): 1329-1333.
- JUNG JY, LIM Y, MOON MS, KIM JY, KWON O (2011). Onion peel extracts ameliorate hyperglycemia and insulin resistance in high fat diet/streptozotocin-induced diabetic rats. *Nutrition & metabolism*, **8**: 1-18.
- KABRAH MAM, FAIDAH HS, ASHSHI AM, TURKISTANI MSA (2016) Antibacterial Effect of Onion. *Scholars Journal of Applied Medical Sciences*, **4**(11D): 4128-4133.
- KALMAR T, SERES I, BALOGH Z, KAPLAR M, WINKLER G, PARAGH G (2005). Correlation between the activities of lipoprotein lipase and paraoxonase in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes & metabolism*, **31**(6): 574-580.
- KARAMAN Ö, CEBE GE (2016) Diyabet ve Türkiye’de antidiyabetik olarak kullanılan bitkiler. *Ankara Eczacılık Fakültesi Dergisi*, **40**(3): 47-61.

- KARAMANOĞU M, PROTOĞEROĞU A, TSOUKALAS G, ANDROUTSOS G, POULAKOU-REBELAKOU E (2016). Milestones in the history of diabetes mellitus: The main contributors. *World journal of diabetes*, **7**(1): 1-7.
- KARATOPRAK K, UYSAL S, AKKILIK ZS, ERCAN M, YILMAZ FM (2012). Diyabette glisemik kontrolün serum biyokimyasal parametreleri ile ilişkisi. *Abant Medikal Journal*, **1**(2): 51-54.
- KAYA A (2004). Tip 2 DM'de oral antidiyabetik tedavi. 6. *İç Hastalıkları kongresi*, **6**: 6-12.
- KESKİN Ö, BALCI B (2011). Diabetes mellitus ve kardiyovasküler komplikasyonlar. *Kafkas Tıp Bilimleri Dergisi*, **1**(2): 81-85.
- KILINÇARSLAN G (2015). Deneyisel diyabet oluşturulmuş sıçanlarda quercetin'in antioksidan sistem ve bazı kan parametreleri üzerine etkisi, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Konya.
- KILPATRICK ES, RIGBY AS, ATKIN SL (2008). A1C variability and the risk of microvascular complications in type 1 diabetes. *Diabetes care*, **31**(11): 2198-2202.
- KIM SH, JO SH, KWON YI, HWANG JK (2011). Effects of onion (*Allium cepa* L.) extract administration on intestinal α -glucosidases activities and spikes in postprandial blood glucose levels in SD rats model. *International journal of molecular sciences*, **12**(6): 3757-3769.
- KING P, PEACOCK I, DONNELLY R (1999). The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *British journal of clinical pharmacology*, **48**(5): 643-648.
- KITABCHI AE, UMPIERREZ GE, MILES JM, FISHER JN (2009). Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes care*, **32**(7): 1335-1343.
- KIYOHARA Y (2007). Cerebrovascular disease and diabetes mellitus. *Nihon rinsho. Japanese journal of clinical medicine*, **65**(4): 763-769.
- KOCA C, ALTAN N, DİNCEL AS, KOSOVA F (2008). Tip 1 ve Tip 2 Diyabetik Hasta Serumları'nda Oksidatif Stres ve Leptin Düzeylerinin incelenmesi. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*, **6**(3): 99-107.
- KOÇ HB, KAÇAR Y (2012). Paraoksonaz1 (Pon1) enzimi ve polimorfizmleri. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, **21**(1): 27-41.
- KODIKONDA M, NAIK PR (2017). Ameliorative effect of borneol, a natural bicyclic monoterpene against hyperglycemia, hyperlipidemia and oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic Wistar rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **96**: 336-347.
- KÖKEN T, KAHRAMAN A, SERTESER M, GÖKÇE Ç (2004). Hemodiyaliz ve oksidatif stres. *Kocatepe Tıp Dergisi*, **5**: 9-13.
- KÖSEOĞLU Ö (2015). Tip 2 diyabetik bireylerde beslenme eğitiminin diyabet durumu ve beslenme alışkanlıklarına etkisi. Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Ankara.
- KUMARI K, AUGUSTI KT (2002). Antidiabetic and antioxidant effects of S-methyl cysteine sulfoxide isolated from onions (*Allium cepa* Linn) as compared to standard drugs in alloxan diabetic rats. *Indian Journal of Experimental Biology*, **40**(9): 1005-9.

- KUMARI K, MATHEW BC, AUGUSTI KT (1995). Antidiabetic and hypolipidemic effects of S-methyl cysteine sulfoxide isolated from *Allium cepa* Linn. *Indian journal of biochemistry & biophysics*, **32**(1): 49-54.
- KURCER Z, KARAOĞLU D (2012). The use of alloxan and streptozotocin in experimental diabetes models/Deneyisel Diyabet Modellerinde Alloxan ve Streptozotosin Kullanımı. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism*, **16**(2): 34-41.
- LAING SP, SWERDLOW AJ, SLATER SD, BOTHA JL, BURDEN AC, WAUGH NR, SMITH AWM, HILL RD, BINGLEY PJ, PATTERSON CC, QIAO Z, KEEN H (1999). The British Diabetic Association Cohort Study, II: cause-specific mortality in patients with insulin-treated diabetes mellitus. *Diabetic Medicine*, **16**(6): 466-471.
- LAKHTAKIA R (2013). The history of diabetes mellitus. *Sultan Qaboos University Medical Journal*, **13**(3): 368-370.
- LAW KP, ZHANG H (2017). The pathogenesis and pathophysiology of gestational diabetes mellitus: Deductions from a three-part longitudinal metabolomics study in China. *Clinica Chimica Acta*, **468**:60-70.
- LEE B, JUNG JH, KIM HS (2012). Assessment of red onion on antioxidant activity in rat. *Food and chemical toxicology*, **50**(11): 3912-3919.
- LEE CW, LEE HS, CHA YJ, JOO WH, KANG DO, MOON JY (2013). In vivo Investigation of anti-diabetic properties of ripe onion juice in normal and streptozotocin-induced diabetic rats. *Preventive nutrition and food science*, **18**(3): 169-174.
- LINDSTROM J, LOUHERANTA A, MANNELIN M, RASTAS M, SALMINEN V, ERIKSSON J, UUSITUPA M, TUOMILEHTO J (2003). The Finnish diabetes prevention study (DPS). *Diabetes care*, **26**(12): 3230-3236.
- LIU P, SU J, SONG X, WANG S (2017). Activation of nuclear β -catenin/c-Myc axis promotes oxidative stress injury in streptozotocin-induced diabetic cardiomyopathy. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **493**(4):1573-1580.
- LOCATELLI DA, NAZARENO MA, FUSARI CM, CAMARGO AB (2017). Cooked garlic and antioxidant activity: Correlation with organosulfur compound composition. *Food chemistry*, **220**: 219-224.
- MACCRACKEN J, HOEL D, JOVANOVIĆ L (1997). From ants to analogues: Puzzles and promises in diabetes management. *Postgraduate medicine*, **101**(4): 138-150.
- MAKRIS DP, ROSSITER JT (2001). Domestic processing of onion bulbs (*Allium cepa*) and asparagus spears (*Asparagus officinalis*): effect on flavonol content and antioxidant status. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **49**(7): 3216-3222.
- MARCHETTI D, CARROZZINO D, FRATICELLI F, FULCHERI M, VITACOLONNA E (2017). Quality of Life in Women with Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review. *Journal of diabetes research*, **2017**: 7058082
- MILOŠEVIĆ MD, PAUNOVIĆ MG, MATIĆ MM, OGNJANOVIĆ BI, SAIČIĆ ZS (2017). The ameliorating effects of selenium and vitamin C against fenitrothion-induced blood toxicity in Wistar rats. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, **56**: 204-209.
- MORALES AE, ROSENBLOOM AL (2004). Death caused by hyperglycemic hyperosmolar state at the onset of type 2 diabetes. *The Journal of pediatrics*, **144**(2): 270-273.

- NATIONAL RESEARCH COUNCIL (2010). Guide for the care and use of laboratory animals. *National Academies Press*, **8**:11-105.
- OGUNMODEDE OS, SAALU LC, OGUNLADE B, AKUNNA GG, OYEWOPO AO (2012). An evaluation of the hypoglycemic, antioxidant and hepatoprotective potentials of onion (*Allium cepa* L.) on alloxan-induced diabetic rabbits. *International journal of pharmacology*, **8**(1): 21-29.
- OKTAY Ü (2008). Tip 1 Diabetes Mellitus'ta kemik mineral yoğunluğunun değerlendirilmesi. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Diyarbakır.
- OLGUN N, YAKIN H, DEMİR HG (2011). Diyabetle mücadelede diyabet risklerinin belirlenmesi ve tanılama. *Turkish Family Physician*, **2**(2): 36-44.
- OYEDEMI SO, YAKUBU MT, AFOLAYAN AJ (2011). Antidiabetic activities of aqueous leaves extract of *Leonotis leonurus* in streptozotocin induced diabetic rats. *Journal of Medicinal Plants Research*, **5**(1): 119-125.
- ÖRMEN B, TÜRKER N, VARDAR İ, COŞKUN NA, KAPTAN F, URAL S, EL S, TÜRKER M (2007). Diyabetik ayak infeksiyonlarının klinik ve bakteriyolojik değerlendirilmesi. *İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection)*, **21**(2): 65-69.
- ÖZBEK SE (2010). Otoimmün Nörolojik Hastalıkların Neden Olduğu Hareket Bozuklukları. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, **36**(3): 127-133.
- ÖZDEMİR İ, HOCAOĞLU Ç, KOÇAK M, ERSÖZ HÖ (2011). Tip 2 diyabetes mellituslu hastalarda yaşam kalitesi ve ruhsal belirtiler. *Düşünen Adam Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi*, **24**: 128-138.
- ÖZER Ç, GÖNÜL B (2006). Diyabetik sıçanlarda askorbik asit uygulamasının karaciğerde oksidan olaylara etkisi. *Gazi Medical Journal*, **17**(4): 196-199.
- ÖZGÜN E, ÖZGÜN GS, ESKİÖCAK S, YALÇIN Ö, GÖKMEN SS (2013). Deneysel kolitte L-karnitin serum paraoksonaz, arilesteraz ve laktonaz aktivitelere ve oksidatif duruma etkisi. *Turkish Journal of Biochemistry/Turk Biyokimya Dergisi*, **38**(2): 145-153.
- PAL M, ROY UK, DATTA S, GHOSH T, HARLALKA S, BISWAS L (2013). Onion peel extracts ameliorate oxidative stress in Streptozotocin-induced diabetic rats. *Serbian Journal of Experimental and Clinical Research*, **14**(3): 101-108.
- PAN XR, LI GW, HU YH, WANG JX, YANG WY, AN ZX, HU ZX, LIN J, XIAO JZ, CAO HB, LIU PA, JIANG XG, JIANG YY, WANG JP, ZHENG H, ZHANG H, BENNETT PH, HOWARD BV (1997). Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance: the Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes care*, **20**(4): 537-544.
- PANDIT R, PHADKE A, JAGTAP A (2010). Antidiabetic effect of *Ficus religiosa* extract in streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of ethnopharmacology*, **128**(2): 462-466.
- PARMAKSIZ İ (2011). Diyabet Komplikasyonlarında İleri Glikasyon Son Ürünleri. *Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, **24**:141-8.
- PARMAKSIZ İ, ATAK PG, YAVUZ DG, ŞİRİKÇİ Ö (2011). The effects of aminoguanidine on serum paraoxanase activity in streptozotocin-induced diabetic rats. *Turkish Journal Of Biochemistry-Turk Biyokimya Dergisi*, **36**(4): 329-333.

- PATTERSON CC, GYURUS E, ROSENBAUER J, CINEK O, NEU A, SCHÖBER E, PARSLow RC, JONER G, SVENSSON J, CASTELL C, BINGLEY PJ, SCHOENLE E, JAROSZ-CHOBOT P, URBONAITÉ B, ROTHE U, KRZISNIK C, IONESCU-TIRGOVISTE C, WEETS I, KOCOVA M, STIPANČIĆ G, SAMARDZIC M, DE BEAUFORT CE, GREEN A, DAHLQUIST GG, SOLTÉSZ G (2012). Trends in childhood type 1 diabetes incidence in Europe during 1989–2008: evidence of non-uniformity over time in rates of increase. *Diabetologia*, 55(8): 2142-2147.
- PÉREZ-GREGORIO MR, REGUEIRO J, GONZÁLEZ-BARREIRO C, RIAL-OTERO R, SIMAL-GÁNDARA J (2011). Changes in antioxidant flavonoids during freeze-drying of red onions and subsequent storage. *Food Control*, 22(7): 1108-1113.
- PIHOKER C, GILLIAM LK, ELLARD S, DABELEA D, DAVIS C, DOLAN LM, GREENBAUM CJ, IMPERATORE G, LAWRENCE JM, MAYER-DAVIS SMME, RODRIGUEZ BL, STECK AK, WILLIAMS DE, HATTERSLEY AT (2013). Prevalence, characteristics and clinical diagnosis of maturity onset diabetes of the young due to mutations in HNF1A, HNF4A, and glucokinase: results from the SEARCH for Diabetes in Youth. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 98(10): 4055-4062.
- POLAT Y (2015). Streptozotosin ile diyabet oluşturulan ratlarda pikrozid 11 'nin miyokard iskemi reperfüzyon hasarı üzerine etkisi, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Ankara.
- RAJU TN (2006). A mysterious something: the discovery of insulin and the 1923 Nobel Prize for Frederick G. Banting (1891–1941) and John JR Macleod (1876–1935). *Acta Paediatrica*, 95(10): 1155-1156.
- REWERS M, LUDVIGSSON J (2016). Environmental risk factors for type 1 diabetes. *The Lancet*, 387: 2340-2348.
- ROGHANI M, BALUCHNEJADMOJARAD T (2010). Hypoglycemic and hypolipidemic effect and antioxidant activity of chronic epigallocatechin-gallate in streptozotocin-diabetic rats. *Pathophysiology*, 17(1): 55-59.
- RUSSELL SJ, EL-KHATIB FH, SINHA M, MAGYAR KL, MCKEON K, GOERGEN LG, BALLIRO C, HILLARD MA, NATHAN DM, DAMIANO ER (2014). Outpatient glycemic control with a bionic pancreas in type 1 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 371(4): 313-325.
- SAMARGHANDIAN S, BORJI A, DELKHOSH MB, SAMINI F (2013). Safranal treatment improves hyperglycemia, hyperlipidemia and oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, 16(2): 352-362.
- SANTHRANI T, MAHESWARI E, SARASWATHY GR (2012). Amelioration of carbamazepine induced oxidative stress and hematotoxicity by vitamin C. *Spatula DD-Peer Reviewed Journal on Complementary Medicine and Drug Discovery*, 2(3): 173-180.
- SATMAN İ, TURDEP 2 ÇALIŞMA GRUBU (2011). TURDEP-II Sonuçları. Erişim Adresi: [http://www.turkendokrin.org/files/file/TURDEP_II_2011.pdf] Erişim Tarihi: [23/11/17].
- SCHWITZGEBEL VM (2014). Many faces of monogenic diabetes. *Journal of diabetes investigation*, 5(2): 121-133.
- SEAQUIST ER, ANDERSON J, CHILDS B, CRYER P, DAGOGO-JACK S, FISH L, HELLER SR, RODRIGUEZ H, ROSENZWEIG J, VIGERSKY R (2013). Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 98(5): 1845-1859.

- SEINO Y, NANJO K, TAJIMA N, KADOWAKI T, KASHIWAGI A, ARAKI E, ITO C, INAGAKI N, IWAMOTO Y, KASUGA M, HANAFUSA T, HANEDA M, UEKI K (2010). Report of the committee on the classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus. *Journal of diabetes investigation*, **1**(5): 212-228.
- SENTHILKUMAR GP, THOMAS S, SIVARAMAN K, SANKAR P, BOBBY Z (2013). Study the effect of s-methyl L-cysteine on lipid metabolism in an experimental model of diet induced obesity. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, **7**(11): 2449-2451.
- SENTI M, TOMÁS M, ANGLADA R, ELOSUA R, MARRUGAT J, COVAS MI, FITÓ M (2003). Interrelationship of smoking, paraoxonase activity, and leisure time physical activity: a population-based study. *European journal of internal medicine*, **14**(3): 178-184.
- SENTI M, TOMÁS M, FITÓ M, WEINBRENNER T, COVAS MI, SALA J, MASIÁ R, MARRUGAT J (2003). Antioxidant paraoxonase 1 activity in the metabolic syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **88**(11): 5422-5426.
- SHARMA K, KO EY, ASSEFA AD, HA S, NILE SH, LEE ET, PARK SW (2015). Temperature-dependent studies on the total phenolics, flavonoids, antioxidant activities, and sugar content in six onion varieties. *journal of food and drug analysis*, **23**(2): 243-252.
- SHEELA CG, KUMUD K, AUGUSTI KT (1995). Anti-diabetic effects of onion and garlic sulfoxide amino acids in rats. *Planta Medica*, **61**(04): 356-357.
- SHIELDS BM, HICKS S, SHEPHERD MH, COLCLOUGH K, HATTERSLEY AT, ELLARD S (2010). Maturity-onset diabetes of the young (MODY): how many cases are we missing?. *Diabetologia*, **53**(12): 2504-2508.
- SIYAVASH M, AMINI M (2014). Vitamin C may have similar beneficial effects to Gemfibrozil on serum high-density lipoprotein-cholesterol in type 2 diabetic patients. *Journal of research in pharmacy practice*, **3**(3): 77-82.
- SIEKMEIER R, SCHEUCH G (2008). Inhaled insulin—does it become reality. *J Physiol Pharmacol*, **59**(6): 81-113.
- SIMONI RD, HILL RL, VAUGHAN M (2002). The discovery of insulin: the work of Frederick Banting and Charles Best. *Journal of Biological Chemistry*, **57**: 709-723.
- SMITH S, LALL MA (2008). A Study on lipid profile levels of diabetics and non-diabetics among Naini region of Allahabad, India. *Türk Biyokimya Dergisi [Turkish Journal of Biochemistry–Turk J Biochem]*, **33**(4): 138-141.
- SOLTESZ G, PATTERSON CC, DAHLQUIST G (2007). Worldwide childhood type 1 diabetes incidence—what can we learn from epidemiology?. *Pediatric diabetes*, **8**: 6-14.
- STEIN SA, MALONEY KA, POLLIN TI (2014). Genetic counseling for diabetes mellitus. *Current genetic medicine reports*, **2**(2): 56-67.
- SULERIA HAR, BUTT MS, ANJUM FM, SAEED F, KHALID N (2015). Onion: nature protection against physiological threats. *Critical reviews in food science and nutrition*, **55**(1): 50-66.
- TAM WH, MA RCW, YANG X, KO GTC, TONG PCY, COCKRAM CS, SAHOTA DS, ROGERS MS, CHAN JCN (2008). Glucose intolerance and cardiometabolic risk in children exposed to maternal gestational diabetes mellitus in utero. *Pediatrics*, **122**(6): 1229-1234.

- TANRIVERDİ MH, ÇELEPKOLU T, ASLANHAN H (2013). Diyabet ve birinci basamak sağlık hizmetleri. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*, **4**(4): 562-567.
- TAO Z, SHI A, ZHAO J (2015). Epidemiological perspectives of diabetes. *Cell biochemistry and biophysics*, **73**(1): 181-185.
- TARTAN Z, ORHAN G, KASIKÇIOĞLU H, UYAREL H, ÜNAL S, ÖZER N, ÖZAY B, ÇİLOĞLU F, CAM N (2007). The role of paraoxonase (PON) enzyme in the extent and severity of the coronary artery disease in type-2 diabetic patients. *Heart and vessels*, **22**(3): 158-164.
- TEMĐ DİABETES MELLİTUS ÇALIŞMA VE EĞİTİM GRUBU (2017). TEMĐ Diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu. Erişim Adresi: [http://www.temd.org.tr/files/DIYABET2017_web.pdf] Erişim Tarihi: 29/11/2017.
- THOMAS CC, PHİLİPSON LH (2015). Update on diabetes classification. *Medical Clinics*, **99**(1): 1-16.
- THOMAS S, SENTHILKUMAR GP, SIVARAMAN K, BOBBY Z, PANEERSELVAM S, HARICHANDRAKUMAR KT (2015). Effect of s-methyl-L-cysteine on oxidative stress, inflammation and insulin resistance in male wistar rats fed with high fructose diet. *Iranian journal of medical sciences*, **40**(1): 45-50.
- TUOMİLEHTO J, LINDSTROM J, ERIKSSON JG, VALLE TT, HAMALAINEN H, ILANNE-PARİKKA P, KEINANEN-KIUKAANNIEMI S, LAAKSO M, LOUHERANTA A, RASTAS M, SALMINEN V, AUNOLA S, CEPAITIS Z, MOLTCHANOV V, HAKUMÄKI M, MANNELİN M, MARTİKKALA V, SUNDVALL J, UUSİTUPA M (2001). Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *New England Journal of Medicine*, **344**(18): 1343-1350.
- TÜİK (2017). Bitkisel üretim istatistikleri. Erişim Adresi: [http://www.tuik.gov.tr/PreTablo.do?alt_id=1001] Erişim Tarihi: 21/11/2017.
- TÜRK HM, SEVİNÇ A, CAMCI C, CİGLİ A, BÜYÜKBERBER S, SAVLİ H, BAYRAKTAR N (2002). Plasma lipid peroxidation products and antioxidant enzyme activities in patients with type 2 diabetes mellitus. *Acta diabetologica*, **39**(3): 117-122.
- TÜZÜN D (2015). Diyabetes Mellitusun Akut Komplikasyonları. *Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, **10**(2): 32-36.
- ULUSLU ŞC (2015). Diyabetik ayak komplikasyonu olan ve olmayan diyabet hastalarının yaşam kalitesinin değerlendirilmesi. İstanbul Medipol Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul.
- USLU H (2013). Streptozotocin ile diyabet oluşturulmuş ratlarda oksidatif stres ve lipid profili üzerine alfa lipoik asit ile c vitamini ilavesinin etkileri, Kafkas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Kars.
- ÜNSAL C, ÜNSAL H (2016). Tip I Diyabetik Sıçanlarda Yüzme Egzersizinin Lipid Profili ve Oksidan-Antioksidan Duruma Etkisi. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Tıp Dergisi*, **30**(3):119-123.
- VENKATRAMAN R, SINGHI SC (2006). Hyperglycemic hyperosmolar nonketotic syndrome. *Indian journal of pediatrics*, **73**(1): 55-60.
- VESSAL M, HEMMATI M, VASEI M (2003). Antidiabetic effects of quercetin in streptozocin-induced diabetic rats. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, **135**(3): 357-364.

- VILA G, GESSL AW, RIEDL M, LUGER A (2016). Other specific types of diabetes. *Wiener klinische Wochenschrift*, **128**: 208-11.
- VUPPALAPATI L, VELAYUDAM R, AHAMED KN, CHERUKURI S, KESAVAN BR (2016). The protective effect of dietary flavonoid fraction from *Acanthopora spicifera* on streptozotocin induced oxidative stress in diabetic rats. *Food Science and Human Wellness*, **5**(2): 57-64.
- WEST NA, CRUME TL, MALIGIE MA, DABELEA D (2011). Cardiovascular risk factors in children exposed to maternal diabetes in utero. *Diabetologia*, **54**(3): 504-507.
- WHITE JR (2014). A brief history of the development of diabetes medications. *Diabetes Spectrum*, **27**(2): 82-86.
- WILSON R, WILLIS J, GEARRY R, SKIDMORE P, FLEMING E, FRAMPTON C, CARR A (2017). Inadequate vitamin C status in prediabetes and Type 2 Diabetes Mellitus: Associations with glycaemic control, obesity, and smoking. *Nutrients*, **9**(997): 1-15.
- WOJCIK M, SUDACKA M, WASYL B, CIECHANOWSKA M, NAZIM J, STELMACH M, STARZYK JB (2015). Incidence of type 1 diabetes mellitus during 26 years of observation and prevalence of diabetic ketoacidosis in the later years. *European journal of pediatrics*, **174**(10): 1319-1324.
- WU L, PARHOFER KG (2014). Diabetic dyslipidemia. *Metabolism*, **63**(12): 1469-1479
- YAMADA K, NAEMURA A, SAWASHITA N, NOGUCHI Y, YAMAMOTO J (2004). An onion variety has natural antithrombotic effect as assessed by thrombosis/thrombolysis models in rodents. *Thrombosis research*, **114**(3): 213-220.
- YAMAMOTO Y, AOYAMA S, HAMAGUCHI N, RHI GS (2005). Antioxidative and antihypertensive effects of Welsh onion on rats fed with a high-fat high-sucrose diet. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*, **69**(7): 1311-1317.
- YAN MKW, KHALIL H (2017). Vitamin supplements in type 2 diabetes mellitus management: a review. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, **11**:589-595.
- YILDIRIM HM (2016). Oral antidiyabetik ilaç kullanan Tip 2 diyabetli bireylerde ara öğün seçeneklerinin metabolik kontrol ve kan lipid profili üzerine etkilerinin incelenmesi. Akdeniz Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Yüksek Lisans Tezi, Antalya.
- YILDIRIM İ (2015). Tip 1 diabetes mellituslu çocuklarda DNA hasarı ve oksidatif metabolizmanın değerlendirilmesi. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Şanlıurfa.
- YIN MC, CHENG WS (1998). Antioxidant activity of several *Allium* members. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **46**(10): 4097-4101.
- YOSHINARI O, SHIOJIMA Y, IGARASHI K (2012). Anti-obesity effects of onion extract in zucker diabetic fatty rats. *Nutrients*, **4**(10): 1518-1526.
- ZAFAR M, NAQVI SNUH (2010). Effects of STZ-Induced Diabetes on the Relative Weights of Kidney, Liver and Pancreas in Albino Rats: A Comparative Study. *International Journal of Morphology*, **28**(1): 135-142.

ZHANG P, ZHANG X, BROWN J, VISTISEN D, SICREE R, SHAW J, NICHOLS G (2010). Global healthcare expenditure on diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes research and clinical practice*, **87**(3): 293-301.

ZOUNGAS S, PATEL A, CHALMERS J, DE GALAN BE, LI Q, BILLOT L, WOODWARD M, NINOMIYA T, NEAL B, MACMAHON S, GROBBEE DE, KENGNE AB, MARRE M, HELLER S (2010). Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *New England Journal of Medicine*, **363**(15): 1410-1418.



EKLER

Ek-1. Ankara Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Raporu



T.C.
ANKARA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU KARARI

TOPLANTI TARİHİ : 01/02/2017
TOPLANTI NO : 2017-3
DOSYA NO : 2017-4
KARAR NO : 2017-3-21

Yürütücülüğünü Üniversitemiz Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü öğretim üyelerinden Prof.Dr.Funda Pınar Çakıroğlu'nun yaptığı; araştırmacı olarak Arş.Gör.Taha Gökmen Ülger ve Uzm.Vet.Hek.Atilla İşgören'in katıldığı; "Deneysel Diyabet Oluşturulmuş Ratlarda Farklı Isıl İşlemlerle Kurutulmuş Soğanların Serum Paraoksonaz-1 (PON1) Düzeyine ve Bazı Biyokimyasal Parametrelere Etkilerinin Araştırılması" başlıklı araştırma Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulunun 18/01/2017 tarih ve 2017-2-14 sayılı kararında onaylanmıştır. 31/01/2017 tarih ve 2984 sayılı Dilekçe ile Kurulumuza yapılan başvuruda, söz konusu dilekçede belirtilen gerekçelerden ötürü çalışmanın geçerlilik süresinin "01.07.2017-01.07.2018" olarak değiştirilmesi talep edilmiştir. Söz konusu dilekçe Kurulumuzca incelenmiş olup, Üniversite senatosunun 12/2/2016 tarihli toplantısında 430/3642 sayılı kararı ile kabul edilen ve Hayvan Deneyleri Merkezi Etik Kurulu'nun 19/2/2016 tarih ve 42 sayılı kararı ile onaylanan "Ankara Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesi"ne göre değerlendirilerek aşağıda belirtilen kapsamda yapılmasına oybirliği ile karar verilmiştir.

Hayvan Türü : Sıçan
Hayvan Sayısı : 40
Geçerlilik Süresi : 01/07/2017-01/07/2018

ETİK KURUL ÜYELERİ				
Ünvanı / Adı / Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İmza
Prof.Dr.M.Taner KARAOĞLU (Başkan)	Viroloji Anabilim Dalı	Veteriner Fakültesi	E	
Prof.Dr.Tanju ÖZÇELİKAY (Başkan Vekili)	Farmakoloji Anabilim Dalı	Eczacılık Fakültesi	E	
Prof.Dr.Nuri YİĞİT (Üye)	Zooloji Anabilim Dalı	Fen Fakültesi	E	
Prof.Dr.Fatin CEDDEN (Üye)	Hayvan Yetiştirme Anabilim Dalı	Ziraat Fakültesi	E	
Prof.Dr.Mine KIRKAĞAÇ (Üye)	Su Ürünleri Mühendisliği Bölümü	Ziraat Fakültesi	K	

ÖZGEÇMİŞ

I-Kişisel Bilgiler

Adı-Soyadı: Taha Gökmen ÜLGER

Doğum yeri ve tarihi: 31.05.1988

Uyruğu: T.C.

Medeni durumu: Evli

İletişim adresi: Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Aktaş Mah. Plevne cd. Aktaş Kavşağı No: 5 Altındağ/Ankara

II-Eğitimi

Yüksek Lisans (2015-Halen): Ankara Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü

Lisans (2013): Erciyes Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü

Yabancı dili: İngilizce

III-Mesleki Deneyimi

Hacettepe Üniversitesi / Diyetisyen, 2013-2014.

3. Kolordu Komutanlığı / Yedek Subay, 2014-2015.

Hacettepe Üniversitesi / Diyetisyen, 01.02.2015 - 01.04.2015

Abant İzzet Baysal Üniversitesi / Araştırma Görevlisi, 01.04.2015 – 15.01.2016

Ankara Üniversitesi / Araştırma Görevlisi, 2016-Halen.

IV. Bilimsel İlgili Alanları

Yayınlar:

1. YILMAZ HÖ, ÜLGER TG (2016). Gıda ışınlamanın besinlere etkisi. *Ankara Sağlık Bilimleri Dergisi*, (1-2-3): 1-16.
2. ÜLGER TG., ÇAKIROĞLU FP. (9 Mayıs-12 Mayıs). Acı baklanın fonksiyonel özellikleri ve sağlık üzerine etkileri/Konya. (Özet Bildiri/Poster Sunum)
3. AÇIK M., ÇAKIROĞLU FP., ÜLGER TG., ALTAN M. (29 Haziran-1 Temmuz 2017). Üniversite Öğrencilerinde Beslenme Alışkanlıklarının Saptanması. I. Uluslararası Sağlık Bilimleri Kongresi, Adnan Menderes Üniversitesi/Aydın. (Özet Bildiri/Sözel Sunum)
4. ÜLGER TG., ÇAKIROĞLU FP. (27 Ağustos-30 Ağustos 2017). Fetal Exposure to Maternal High Fat Diet Increases Obesity and Metabolic Syndrome Risks in Later Life/Uppsala. (Özet Bildiri/Poster Sunum)
5. ÜLGER TG., ÇAKIROĞLU FP. (27 Ağustos-30 Ağustos 2017). Omega 3 Fatty Acid Intake and Risk of Type 2 Diabetes Mellitus/Uppsala. (Özet Bildiri/Poster Sunum)

V. Bilimsel Etkinlikleri

Devam Eden Projeler:

1. Deneysel diyabet oluşturulmuş ratlarda farklı ısıtma işlemleriyle kurutulmuş soğanların serum Paraoksonaz-1 (PON1) düzeyine ve bazı biyokimyasal parametrelere etkilerinin araştırılması (Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Lisansüstü Tez Projesi, Proje Yürütücüsü: Prof. Dr. Funda Pınar ÇAKIROĞLU, Araştırmacı: Taha Gökmen ÜLGER)

VI. Diğer Bilgiler

Katıldığı Konferans ve Sempozyum v.b:

1. Onkoloji Diyetisyenliği Kursu, Başkent Üniversitesi (2012)
2. Nutrisyonda Güncel Yaklaşımlar Eğitimi, 19 Mayıs Üniversitesi (2015)
3. Mikrobiyota ve İnsan Sağlığı Sempozyumu, TÜBA (2017)
4. 1. Uluslararası Tıbbi ve Aromatik Bitkiler Kongresi, TABKON (2017)
5. 15th Euro Fed Lipid Congress, Uppsala, Euro Fed Lipid e.v. (2017)