

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

**DENEYSEL DİYABET OLUŞTURULAN SIÇANLARDA
Vitis vinifera L .(ÜZÜM) MEYVE VE ÇEKİRDEK EKSTRAKTLARININ
İYİLEŞTİRİCİ ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HAZIRLAYAN: Semra ADIYAMAN
DANIŞMAN: Prof. Dr. İsmail ÇELİK

VAN-2017

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

**DENEYSEL DİYABET OLUŞTURULAN SIÇANLARDA
Vitis vinifera L. (ÜZÜM) MEYVE VE ÇEKİRDEK EKSTRAKTLARININ
İYİLEŞTİRİCİ ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HAZIRLAYAN: Semra ADIYAMAN

Bu çalışma Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı tarafından 2015-FBE-YL062 No'lu proje olarak desteklenmiştir.

VAN-2017

KABUL VE ONAY SAYFASI

Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı'nda Prof. Dr. İsmail ÇELİK danışmanlığında, Semra ADIYAMAN tarafından sunulan “Deneysel Diyabet Oluşturulan Sıçanlarda *Vitis vinifera* L. (üzüm) Meyve ve Çekirdek Ekstraktlarının İyileştirici Etkilerinin Araştırılması” isimli bu çalışma Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili hükümleri gereğince 29/11/2017 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile başarılı bulunmuş ve Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan: Prof. Dr. İsmail ÇELİK

İmza:

Üye: Doç. Dr. Mehmet Salih KAYA

İmza:

Üye: Yrd. Doç. Dr. Bedia BATI

İmza:

Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun/....../..... tarih vesayılı kararı ile onaylanmıştır.

İmza

.....

Enstitü Müdürü

TEZ BİLDİRİMİ

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

(İmza)

Semra ADIYAMAN



ÖZET

DENEYSEL DİYABET OLUŞTURULAN SIÇANLARDA *Vitis vinifera* L.(ÜZÜM)MEYVE VE ÇEKİRDEK EKSTRAKTLARININ İYİLEŞTİRİCİ ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

ADİYAMAN, Semra

Yüksek Lisans Tezi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. İsmail ÇELİK

Kasım2017, 104 sayfa

Bu çalışmada, deneysel diyabet oluşturulan sıçanlarda (*Wistar albino*), Van'ın üzüm çeşidinin (*Vitis vinifera* L.) meyve ve çekirdek ekstraktlarının farklı dozlarda diyabet komplikasyonları üzerine iyileştirici etkileri araştırıldı. Deneysel muamele öncesi, üç gün boyunca, olmak üzere tek dozda (2000 mg/kg vücut ağırlığı) üzüm çekirdeği ve meyve ekstresi akut toksisite testi için uygulandı ve ölüm tespit edilmedi. 49 adet sıçan her grupta 7 adet olacak şekilde 7 gruba ayrıldı. Deneysel sıçanlar rasgele gruplandırıldı; NK (NK), diyabet kontrol (DK), diyabetik+akarboz (doz 20 mg/kg) (DA), diyabetik+üzüm meyvesi ekstresi 100 mg/kg (DM1), diyabetik +üzüm meyvesi ekstresi 200 mg/kg (DM2), diyabetik+üzüm çekirdeği ekstresi 100 mg/kg (DÇ1) ve diyabetik+üzüm çekirdeği ekstresi 200 mg/kg (DÇ2) olarak gruplandırıldı. Ekstraktlar gavaj yoluyla verildi. Deneysel diyabet streptozotosin (STZ) [55 mg/kg, intra peritoneal (i.p)] ile oluşturuldu. 21 günlük deneme sürecinde 7 günde bir sıçanların kan şekeri düzeyleri ve canlı ağırlıkları kaydedildi. Muameleler sonunda; aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), laktat dehidrogenaz (LDH) serum enzim seviyeleri, lipid profili [trigliserit (TG), total kolesterol (TC), HDL-kolesterol (HDL-c)], kreatin (CRE), üre ile total kanda glikozillenmiş hemoglobin (HbA1c) değerleri tespit edildi. Bunun yanı sıra eritrosit, beyin, böbrek ve karaciğer dokusu örneklerinde katalaz (CAT), süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GSH-Px), glutatyon S-transferaz (GST), glutatyon redüktaz (GR) aktiviteleri ve redükte glutatyon (GSH) ile malondialdehit (MDA) düzeyleri ve ince bağırsakta α -glukozidaz enzim değerleri belirlendi.

Elde edilen sonuçlara göre; bütün grupların canlı ağırlıklarında anlamlı ($p \geq 0.05$) bir değişiklik saptanmadı. DK grubunun NK grubuna ve ekstrakt takviyesi yapılan diyabetik grupların (DM1, DM2, DÇ1 ve DÇ2) DK ve NK gruplarına göre AST, ALT ve LDH düzeylerindeki önemli ($p \leq 0.05$) artış tespit edildi. Biyokimyasal parametreler ile ilgili olarak; DK grubunun NK grubuna göre glukoz ve HbA1c seviyelerinde artış tespit edilirken, TC ve HDL-c değerlerinde ise diyabetik ve diyabetik ekstrakt verilen gruplarda NK'ya göre anlamlı ($p \leq 0.05$) azalış kaydedildi. Diyabetik ekstrakt gruplarının dokularındaki antioksidan savunma unsurları NK ve DK grupları ile kıyaslandığında dalgalanmalar kaydedildi.

Sonuç olarak; üzüm çeşidinin meyve ve tohum ekstraktı antioksidan etkilere sahip olabilirken, diyabetik komplikasyonlara karşı iyileştirici etkileri için kesin bir sonuç bulunmamaktadır.

Anahtar kelimeler: Antidiyabetik, Antilipidemik, Antioksidan, Sıçan, Şeker hastalığı, Üzüm, Üzüm çekirdeği,



ABSTRACT**INVESTIGATION OF HEALING EFFECTS OF GRAPE (*Vitis vinifera* L.) FRUIT AND SEED EXTRACTS ON EXPERIMENTALLY DIABETIC INDUCED RATS**

ADİYAMAN, Semra
M. Sc. Thesis, Molecular Biology and Genetic Department
Supervisor: Prof. Dr. İsmail ÇELİK
October 2017, Pages 104

In this study, the healing effects of Van's grape variety (*Vitis vinifera* L.) fruit and seed extracts on diabetic complications were investigated in experimental diabetes rats (*Wistar albino*) at different doses. Prior to the experimental treatment, a single dose (2000 mg/kg body weight (bw) of fruit and seed extracts of the grape variety were administered for three days to test for acute toxicity and no mortality was determined. 49 rats were divided into 7 groups with each group containing seven rats. Experimental rats were randomly grouped as below; groups were named as normal control (NK), diabetic control (DK), diabetic+acarbose 20 mg/kg bw (DA), diabetic+grape fruit extract 100 mg/kg bw (DM1), diabetic+grape fruit extract 200 mg/kg bw (DM2), diabetic+grape seed extract 100 mg/kg bw (DÇ1) and diabetic + grape seed extract 200 mg/kg (DÇ2). The extract supplement were treated orally via gastric gavage. Experimental diabetes was induced by intraperitoneal administration of streptozotocin (STZ) (55 mg/kg bw). Blood sugar levels and live weights of rats were recorded every 7 days during the 21day experimental period. At the end of the treatments; AST, ALT, LDH serum enzyme levels, lipid profile (TG, TC, HDL-c), creatinine (CRE), urea (URE) in serums and HbA1c levels in total blood were determined. On the other hands, activities of CAT, SOD, GSH-Px, GST, GR, GSH and MDA levels in erythrocytes, brain, kidney and liver tissue samples and α -glucosidase enzyme levels in the small intestine were determined

According to the results obtained; no significant change ($p \geq 0.05$) was found in live weights of all groups. Changes in AST, ALT and LDH levels were found to be statistically significant ($p \leq 0.05$) in extract-given and diabetic groups compared to NK ($p \leq 0.05$), and generally significant ($p \leq 0.05$) in extract group compared to DK group. Changes in glucose, urea, TC, TG, HDL-c and HbA1c values were significantly ($p \leq 0.05$) higher in diabetic and extract groups than in NK. Significant decrease ($p \leq 0.05$) and increase ($p \leq 0.05$) of

antioxidant enzyme activity levels were found in the tissues of the extract groups when compared to the NK and DK groups.

As a result; the fruit and seed extract of grape varieties may have antioxidant effects whereas there are no definitive healing effects against diabetic complications.

Keywords: Antidiabetic, Antilipidemic, Antioxidant, Rat, Diabetes mellitus, Grape, Grape seed.



ÖN SÖZ

Yüksek Lisans eğitimim boyunca bana her zaman yol gösteren, bilgi ve tecrübelerini benden hiçbir zaman esirgemeyen, bana akademik bilgi, tecrübe ve çalışma disipliniyle birlikte hayata dair pek çok şey katan, benim için bir danışmanın ötesinde olan, değerli danışmanım ve hocam Prof. Dr. İsmail ÇELİK'e,

Katkı ve yardımlarından dolayı Yrd. Doç. Dr. Necati ÖZOK'a, Yrd. Doç. Dr. Abdulahad DOĞAN'a, Yrd. Doç. Dr. Fazlı ÖZTÜRK'e, Yrd. Doç. Dr. Yıldırım BAŞBUĞAN'a, Dr. Elif Ebru ALKAN'a, Araş. Gör. Neşe ERAY'a, Derya KARTAL'a Abdullah TURAN'a, Abdulbaki DEMİR'e ve İnan GÜNEŞ'e, Biyoloji Bölümü ile Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü'nün tüm öğretim elemanlarına,

Manevi desteklerini her zaman yanımda hissettiğim Hülya TALAY'a, Harun ALDAŞOĞLU'na, Fuat KAFKASLIOĞLU'na, Ayşenur TAN'a, Ebru KILINÇARSLAN'a, Sefa İLLİ'ye,

Hayatım boyunca her zaman yanımda olan aileme, özellikle benim için her türlü fedakârlığı yapan sevgili annem Ayşe ADIYAMAN'a teşekkür ederim.

2017

Semra ADIYAMAN



İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	i
ABSTRACT	iii
ÖN SÖZ	v
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELER LİSTESİ	xi
ŞEKİLLER LİSTESİ	xii
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ	xv
1. GİRİŞ	1
1.1. Oksidatif Stres	2
1.2. Antioksidan Savunma Sistemleri	3
1.2.1. Endojen (doğal) kaynaklı antioksidanlar	3
1.2.1.1. Enzim olan endojen kaynaklı antioksidanlar	3
1.2.1.1.1. Süperoksit dismutaz (SOD)	4
1.2.1.1.2. Glutasyon peroksidaz (GSH-Px)	4
1.2.1.1.3. Katalaz (CAT)	5
1.2.1.1.4. Glutasyon S-transferazlar (GST)	6
1.2.1.1.5. Glutasyon redüktaz (GR)	6
1.2.1.2. Enzimatik olmayan (nonenzimatik) antioksidanlar	7
1.2.1.2.1. Glutasyon	7
1.2.1.2.2. Melatonin	8
1.2.1.2.3. Miyogloblin ve hemogloblin	9
1.2.1.2.4. Sistein	9
1.2.2. Eksojen antioksidanlar	9
1.2.2.1. Vitamin eksojen antioksidanlar	9
1.2.2.2. Gıdalarda bulunan eksojen antioksidanlar	10
1.2.2.3. İlaç olarak kullanılan eksojen antioksidanlar	10
1.3. Serum Enzimleri	10
1.3.1. Transaminazlar (Aspartat amino transferaz (AST) ve alanin amino transferaz (ALT)	10
1.3.2. Laktat dehidrogenaz (LDH)	11

1.4. Serbest Radikaller	11
1.5. Reaktif Oksijen Türleri	12
1.5.1. Süperoksit radikali	13
1.5.2. Hidrojen peroksit.....	13
1.5.3. Hidroksil radikali	14
1.5.4. Singlet oksijen.....	14
1.5.5. Perhidroksil radikali	15
1.5.6. Nitroksit radikali	15
1.6. Serbest Radikallerin Hasar Yapıcı Etkileri	16
1.6.1. Nükleik asit ve DNA'ya etkileri	16
1.6.2. Proteinlere etkileri.....	16
1.6.3. Karbonhidratlara etkileri	17
1.6.4. Lipidlere etkileri ve lipid peroksidasyonu.....	17
1.7. Serbest radikallerin kaynakları.....	18
1.8. Diyabetes Mellitus (DM) tanı kriterleri	19
1.8.1. Tip 1 diyabet	21
1.8.2. Tip 2 diyabet	23
1.9. Serbest radikallere bağlı hastalıklar	24
1.10. Vitis Vinifera bitkisiyle ilgili genel bilgiler ve sistematığı	26
1.10.1. Vitistürlerinden izole edilen maddeler ve sağlık açısından önemleri	27
1.11. Araştırmanın Amacı	28
2. KAYNAK BİLDİRİŞLERİ.....	29
3. MATERYAL VE YÖNTEM	33
3.1. Deneylerde Kullanılan Materyaller.....	33
3.2. Bitki Ekstraktlarının Hazırlanması.....	33
3.3. Deney Hayvanları.....	34
3.3.1. Toksisite testi	34
3.3.2. Streptozotosin (STZ) ile deneysel diyabet oluşturulması	34
3.3.3. Deney gruplarının oluşturulması.....	34
3.4. Kan ve Doku Örneklerinin Alınması	36
3.5. Eritrosit Paketinin Hazırlanması	36
3.6. Doku Süpernatantların Eldesi	37
3.7. Analizlerde Kullanılan Cihazlar ve Malzemeler.....	37

3.8. Analizlerde Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	38
3.9. Analizlerin Yapılması	38
3.9.1. Serum parametrelerin belirlenmesi	38
3.9.2. Katalaz (CAT) enzim tayini	38
3.9.3. Süperoksid dismutaz (SOD) enzim tayini.....	40
3.9.4. Glutatyon peroksidaz (GSH-Px) enzim tayini	41
3.9.5. Glutatyon S-transferaz (GST) enzim tayini.....	43
3.9.6. Lipid peroksidasyon (MDA) tayini	43
3.9.7. Redükte glutatyon (GSH) tayini.....	45
3.9.8. Glutatyon redüktaz (GR) Enzim Tayini.....	46
3.9.9. İnce bağırsakta α -glukozidaz spesifik enzim aktivite tayini	46
3.10. İstatistikî Analizler	48
4. BULGULAR	49
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	60
KAYNAKLAR	75
ÖZ GEÇMİŞ	86



ÇİZELGELER LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 1.1. Serbest radikal kaynakları (Kehrer,1993: Wickens, 2001; Baz, 2014).....	18
Çizelge 1.2. Diabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri	20
Çizelge 1.3. Serbest radikallerin sebep olduğu hastalıklar	25
Çizelge 3.1. CAT fosfat tamponun hazırlanışı (pH:7,5).....	39
Çizelge 3.2. CAT fosfat tampon solüsyonların karıştırılarak hazırlanması	39
Çizelge 3.3. CAT tampon ve örneklerin küvete pipetlenmesi.....	39
Çizelge 3.4. Küvete SOD ayıraçların pipetlenmesi	41
Çizelge 3.5. GSH-Px ayıraçların küvete pipetlenmesi	42
Çizelge 3.6. GST aktivitesi ölçümünde kullanılan çözelti ve numune oranları	43
Çizelge 3.7. GR aktivitesi ölçümünde kullanılan numune ve çözelti miktarları.....	46
Çizelge 3.8. Kit solüsyonları ile örneklerin 96 kuyucuklu plaklara bırakılması	47
Çizelge 4.1. Denemenin farklı günlerinde ratların canlı ağırlıkları	49
Çizelge 4.2. Ektraktların muamelesinden sonra farklı saatlerdeki kan glukoz değerleri	50
Çizelge 4.3. Denemenin farklı günlerinde ratların kan glukoz değerleri	50
Çizelge 4.4. Deneysel diyabet oluşturulmuş ratlarda serum AST, ALT, LDH ve ince bağırsak α -Glikozidaz değerleri	51
Çizelge 4.5. Deneysel diyabet oluşturulmuş ratlarda lipid profili (TG, TC, HDL-c), HbA1c (%), URE ve CRE değerleri	52
Çizelge 4.6. Deneysel diyabet oluşturulmuş ratlarda çeşitli dokularında CAT düzeyleri	53
Çizelge 4.7. Deneysel diyabet oluşturulmuş ratlarda çeşitli dokularında GR düzeyleri	54
Çizelge 4.8. Deneysel diyabet oluşturulmuş ratlarda çeşitli dokularında GSH düzeyleri	55

Çizelge 4.9. Deneysel diyabet oluşturulmuş ratlarda çeşitli dokularında GSH-Px düzeyleri	56
Çizelge 4.10. Deneysel diyabet oluşturulmuş ratlarda çeşitli dokularında GST düzeyleri	
Çizelge 4.11. Deneysel diyabet oluşturulmuş ratlarda çeşitli dokularında MDA düzeyleri	58
Çizelge 4.12. Deneysel diyabet oluşturulmuş ratlarda çeşitli dokularında SOD düzeyleri	59



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 1.1. Glutasyonunun redüksiyonu (Gürbüz, 2008)	7
Şekil 1.2. İndirgenmiş glutasyon yapısı (GSH)	8
Şekil 1.3. Yükseltgenmiş glutasyon yapısı (GSSG)	8
Şekil 1.4. Diyabetik ketoasidoz (Baynes ve Dominiczak, 2009)	22





SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

Simgeler	Açıklama
β	Beta
$^{\circ}\text{C}$	Santigrat derece
cm	Santimetre
dk	Dakika
dL	Desilitre
Fe^{+2}	2 değerlikli demir
Fe^{+3}	3 değerlikli demir
g	Gram
gr	Gram
H	Hidrojen
KDa	Kilodalton
kg	Kilogram
L	Litre
mg	Miligram
ml	mililitre
mL	Mililitre
M	Molar
mM	Milimolarite
mmol	Milimol
nmol	nanomol
nM	nanomolarite
O ₂	Oksijen
rpm	Devir/dakika
sn	Saniye
U	Ünite, bir enzim birimi
μL	Mikrolitre

Kısaltmalar	Açıklama
ΔA	Absorbans değışimi
ADA	Amerikan diyabet birliği
ALP	Alkalen fosfataz
ALT	Alanin amino transferaz
APG	Açlık plazma glukozu
AST	Aspartat amino transferaz
ATP	Adenozin trifosfat
BHA	Bütillenmiş hidroksianizol
BHT	Bütillenmiş hidroksitoluen
BRK	Böbrek
BYN	Beyin
CAT	Katalaz
CDNB	1-kloro-2,4-dinitrobenzen
CM	Şilomikronlar
CO₂	Karbondioksit
DAK	Diyabet+Akarboz
dH₂O	Distile su
DK	Diyabet kontrol
DM	<i>Diabetes mellitus</i>
DNA	Deoksiribonükleik asit
DTNB	5,5'-ditiyobis-2nitrobenzoik asit
EDTA	Etilendiamintetra asetikasit
ERT	Eritrosit
ETS	Elektron taşıma sistemi
EU	Enzim ünitesi
G6PD	Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz
GR	Glutasyon redüktaz
GSH	Redükte glutasyon
GSH-Px	Glutasyon peroksidaz
GSSG	Okside glutasyon
GST	Glutasyon S-transferaz
H₂O	Su

H₂O₂	Hidrojen peroksit
Hb	Hemoglobin
HbA1c	Glikozillenmiş hemoglobin
HCl	Hidroklorik asit
HDL	Yüksek yoğunluklu lipoprotein
IDF	Uluslararası Diyabet Federasyonu
IDL	Orta yoğunluklu lipoprotein
INT	2-(-Iodophenyl)-3-(4-nitrophenol)-5-phenyltetrazolium chloride
İP	İntraperitoneal
KH₂PO₄	Potasyum dihidrojen fosfat
Kol	Kolesterol
KRC	Karaciğer
Krea	Kreatinin
LDH	Laktat dehidrogenaz
LDL	Düşük yoğunluklu lipoprotein
MA	Molekül ağırlığı
MDA	Malondialdehit
NaCl	Sodyum klorür
Na₂CO₃	Disodyum karbonat
NADP	Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
NADPH	İndirgenmiş nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
Na₂HPO₄	Disodyum hidrojen fosfat
NaH₂PO₄	Sodyum dihidrojen fosfat
NaOH	Sodyum hidroksit
NO	Nitrik oksit
NOS	Nitrik oksit sentaz
O₂•⁻	Süperoksit radikali
OD	Optik dansite
OECD	İktisadi İşbirliği ve Gelişme Teşkilatı
OGTT	Oral glukoz tolerans testi
OH•	Hidroksil radikali
RNA	Ribonükleik asit

ROOH	Lipid hidroperoksit
ROT	Reaktif oksijen türleri
SD	Standart sapma
SGOT	Serum glutamat okzalasetat transaminaz
SGPT	Serum glutamat piruvat transaminaz
-SH	Sülfidril
SOD	Süperoksit dismutaz
SSA	Sulfosalisilik asit
STZ	Streptozotosin
TBA	Tribarbütik asit
TBHQ	Tersiyer bütıl hidroksikinon
TC	Total kolesterol
TCA	Trikloraasetik asit
TG	Trigliserit
TÜİK	Türkiye İstatistik Kurumu
UV	Ultraviyole
Vit C	Vitamin C
VLDL	Çok düşük yoğunluklu lipoprotein
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
XO	Ksantin Oksidaz

1. GİRİŞ

Diabetes Mellitus, endojen insülin hormonunun yokluğu, yetersizliği veya periferik etkisizliği nedeniyle oluşan hiperglisemi, glikozüri ve bunlara eşlik eden birçok klinik ve biyokimyasal bulgu ile seyreden sistemik, kronik bir metabolizma hastalığıdır (Bennett,1994; Foster, 1998;).

Diabetes Mellitus'un metabolik özellikleri yanında kalıtsal bir temeli olduğu milattan önceki dönemlerden beri araştırmacıların dikkatini çekmiştir. Günümüzde açıkça anlaşılmıştır ki, diyabet sadece basit bir hastalık değildir, sıklıkla glukoz intoleransının görüldüğü, genetik olarak heterojen bir hastalık grubunun ortaya çıkardığı bir sendromdur. Genetik heterojenite kavramı, bu konudaki genetik analizleri belirgin şekilde etkilemektedir. Genetikçiler, diyabet genetiğini çözme yönündeki çalışmalarında birçok zorlukla karşılaşmaktadırlar. Bunların başlıcaları diyabetik olarak kabul edilen hastanın tanımlanmasındaki farklılıklar, diyabetik genotiplerin ortaya çıkışının çevresel faktörlerle etkilenmesi ve diyabet başlangıç yaşındaki farklılıklar olarak sıralanabilir. Genetik çalışmalarındaki en önemli karmaşıklık kaynaklarından biri diyabetik bireyin tanımlanmasıdır. Bazı araştırmacılar, sadece hastalığın klinik semptomları görülen kişileri diyabetik kabul ederken, diğerleri hafif derecede bozulmuş glukoz toleransı olanları dahi diyabetik kabul etmektedir. Bu konudaki tartışmalar halen devam etmektedir (Scheuner ve ark. ,1997).

Bütün bu zorluklara rağmen diyabetiklerde genetik olarak aile anamnezinin artmış olduğu uzun yıllardan beri fark edilmiştir. Son 20 yıldan bu yana Tip 1 ve Tip 2 diyabetin gelişimine zemin hazırlayan genetik özelliklerle ilişkili de birçok çalışma yapılmıştır. Özellikle yeni bilgilerin ışığı altında Tip 1 diyabetin, Tip 2 diyabet gibi ailesel geçiş oranı yüksek bir hastalık olduğu saptanmıştır (Yılmaz,1996).

Diyabet, kronik metabolik bir bozukluk olduğu gibi aynı zamanda da artmış bir oksidatif stres durumudur. Diyabette artmış serbest radikaller lipidler, proteinler ve nükleik asitlerle etkileşerek membran bütünlüğünün kaybına, proteinlerde yapısal veya fonksiyonel değişikliklere ve genetik mutasyonlara yol açmaktadır. Organizma bu zararlı radikallerin etkisiyle başa çıkabilmek için bazı enzimatik ve non enzimatik antioksidan defans sistemlerine sahiptir. Ayrıca diyabette eksojen antioksidanlar verilerek serbest radikallerin etkileriyle başa çıkılabilir (Vincent ve ark., 2004).

Oksidatif stres serbest radikaller ve antioksidanlar arasındaki dengenin serbest radikaller lehine bozulmasıdır. Bunun da diyabetin makro ve mikrovasküler komplikasyonlarına neden olduğu pek çok araştırmacı tarafından vurgulanmaktadır (Alper, 2002). Bu derlemede son yıllarda yayınlanmış literatürler ışığında diyabette oksidatif stres ve antioksidanların etkileri hakkındaki bilgileri bir araya getirmek amaçlanmıştır.

Bitkiler ve türevleri binlerce yıldır DM tedavisinde kullanılmaktadır. Sentetik olanlara karşın bitkisel ilaçlar dünya çapında uzun süredir DM tedavisinde kullanılmaktadır ve sıklıkla daha az toksik ve daha az yan etkili olduğu düşünülmektedir (Mishra ve ark., 2009; Prasad ve ark., 2009).

Ülkemizde de diyabet tedavisinde kullanılan sentetik ilaçlara alternatif olabilecek bitkilere dair bilimsel çalışmalar yapılmaktadır. Bu çalışmada halk arasında diyabet tedavisinde kullanılan *Vitis vinifera* L. (üzüm) meyve ve çekirdeğinin, antioksidatif yönünün incelenmesi yolu ile antidiyabetik etkisi araştırıldı.

1.1. Oksidatif Stres

Serbest radikaller organizmalarda sürekli olarak oluşturulan ve antioksidan savunma sistemi tarafından düzenli olarak ortadan kaldırılan moleküllerdir. Bu mekanizmada serbest radikallerin oluşumu ile bunların antioksidan sistem tarafından ortadan kaldırılması arasında bir denge söz konusudur ki bu dengeye oksidatif denge adı verilir. Oksidatif denge sağlandığı sürece organizma serbest radikallerin olumsuz etkilerinden zarar görmez. Antioksidan savunma mekanizmasının yetersiz kalması veya serbest radikal oluşumunun artması nedeniyle oksidatif dengenin serbest radikaller yönüne kayması durumunda oksidatif stres meydana gelir (Serafini ve Del Rio, 2004; Hermes-Lima ve Zenteno-Savin, 2002).

Az miktarda serbest radikal oluşumu bazı durumlarda, örneğin bakterilerin nötrofiller tarafından oksijen radikalleri ile öldürülmesi gibi, organizmaya yararlı olabilir. Bunun yanında fazla miktarda serbest radikal oluşumu sonucu oluşan oksidatif stres ile hücrede DNA, proteinler, lipidler, karbonhidratlar ve enzimlerin zarar görmesine yol açabilir (Song, 2004; Nordberg ve Arner, 2001).

1.2. Antioksidan Savunma Sistemi

Antioksidan savunma sistemi, organizmada reaktif oksijen türlerinin oluşumunu ve bunların oluşturduğu hasarı geciktiren ya da önleyen bir savunma mekanizmasıdır (İlizarov ve ark., 2001). Antioksidanlar serbest radikallere genel olarak 2 farklı şekilde etki ederler;

1. Serbest radikal oluşumunun önlenmesi

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

2. Oluşan serbest radikallerin etkisiz hale getirilmesi

- a) Toplayıcı (scavenging) etki: Serbest oksijen radikallerini etkileyerek onları tutma veya çok daha az reaktifi başka bir moleküle çevirmesidir. (Ör: Enzimler)
- b) Bastırıcı (quencher) etki: Serbest oksijen radikalleri ile etkileşerek onlara bir proton ekleyip aktivite kaybına veya inaktif hale dönüşmesine neden olmasıdır.
- c) Onarıcı (repair) etki: Serbest radikaller tarafından meydana gelen hasarın onarılmasıdır. (Akkuş, 1995).
- d) Zincir kırıcı (chain breaking) etki: Serbest oksijen radikallerini ve zincirleme reaksiyonları başlatacak diğer maddeleri kendilerine bağlayıp zincirlerini kırarak fonksiyonlarını engellenmesidir. (Ör: Hemoglobin, seruloplazmin, mineraller, A ve C vitamini) (Akkuş, 1995; Baz, 2014).

1.2.1. Endojen (doğal) kaynaklı antioksidanlar

Enzim ve enzim olmayan endojen kaynaklı antioksidanlar olmak üzere iki gruba ayrılır.

1.2.1.1. Enzim olan endojen kaynaklı antioksidanlar

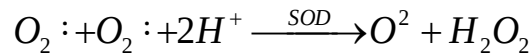
- Süperoksit Dismutaz (SOD)
- Katalaz (CAT)
- Selenyum bağımlı Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px)
- Glutasyon S- Transferaz (GST)

- Glutasyon Redüktaz (GR)

Endojen kaynaklı en iyi bilinen antioksidan enzimler SOD, CAT ve GSH sikluslu enzimlerdir (glutasyon peroksidaz, glutasyon redüktaz, glukoz-6-fosfat dehidrojenaz) (Özdem ve Şadan, 1994; Aslan ve ark., 1995). Sitokrom oksidaz solunum reaksiyonlarının son enzimi ve süperoksidi detoksifiye eden enzimdir (Akkuş, 1995).

1.2.1.1.1. Süperoksit dismutaz (SOD)

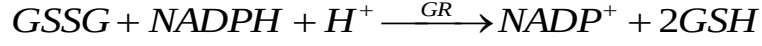
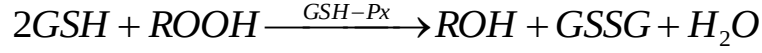
İlk kez McCord ve Fridovich tarafından 1968 yılında tanımlanan bu süperoksit radikalinin ($O_2^{\bullet-}$) hidrojen peroksit (H_2O_2) ve moleküler oksijene (O_2) dönüşümünü katalizleyen ve lipid peroksidasyonunu engelleyen bir metalloenzimdir (McCord ve Fridovich, 1969; Moscone, 1988; Murray ve ark., 1993). Antioksidan savunma sisteminin ilk basamağını SOD (E.C. 1.15.1.1) oluşturur. Normal metabolizma sırasında hücreler tarafından oksijenin kullanılması sonucu yüksek oranda süperoksit üretimi olmasına rağmen bu enzim sayesinde intrasellüler süperoksit radikal düzeyleri bir seviyenin altında tutulur. Bu sayede $O_2^{\bullet-}$ radikalinin hücreye zarar vermesi durdurulmuş olur. Oksijen tüketiminin fazla olduğu dokulardaki SOD aktivitesi, oksijen tüketiminin az olduğu dokulardaki SOD aktivitesine göre daha yüksektir. Ekstrasellüler SOD aktivitesi oldukça düşük düzeydedir (Çakır, 1997; Kaminaka ve ark., 1999).



1.2.1.1.2. Glutasyon peroksidaz (GSH-Px)

GSH-Px, ilk olarak 1957 yılında Mills tarafından hayvan eritrositlerinden izole edilmiş bir enzimdir (Arteel ve Sies, 2001). GSH-Px (glutasyon: H_2O_2 oksidoredüktaz, EC 1.11.1.9) enzimi, tetramerik yapıya sahip, 84 KDa molekül ağırlığında ve 4 selenyum atomu ihtiva eden bir moleküldür. Lipid peroksidasyonunun başlamasını ve ilerlemesini inhibe etme özelliğine sahiptir (Kılınç, 1986).

GSH-Px, reduksiyona uğrayan glutasyonu elektron kaynağı olarak kullanarak hidrojen peroksit ve organik hiperoksitlerin indirgenmesinden sorumlu bir enzimdir. Mitokondri, sitozol ve hücre membranlarında bulunur (Deaton ve Marlin, 2003).



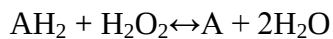
GSH-Px, oksijen tüketiminin hızla arttığı ve O₂'- oluştuğu süreçte fagositik hücrelerin zarar görmelerini engeller. Ayrıca GSH-Px, eritrositlerde de meydana gelen oksidatif strese karşı en etkili antioksidandır (Kılınç, 1986).

1.2.1.1.3. Katalaz (CAT)

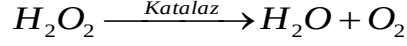
Katalaz (H₂O₂: H₂O₂ oksidoredüktaz) (EC 1.11.1.6), Sumner ve Dounce tarafından 1937 yılında sığır karaciğerinden izole edilmiştir. Molekül ağırlığı yaklaşık 240 KDa olup, aktif kısmında dört tane ferrihemgrubu (Fe³⁺ protoforfilin) ihtiva eden bir hemoproteindir. Ayrıca her alt ünite enzimi kendi substratını H₂O₂'ye karşı koruyan ve etkinliğini artıran NADPH'e sahiptir (Halliwell ve Gutteridge, 1999; Aydın ve ark., 2001; Nordberg ve Arner, 2001).

SOD aracılığıyla meydana gelen H₂O₂ radikal özelliğine sahip olmamasına rağmen, Cu ve Fe iyonlarının katalizörlüğünde Fenton reaksiyonu ile en reaktif oksijen türü olan hidroksil radikalini H₂O₂'den oluşturduğu için önemlidir (Cheung ve ark., 2001). Katalaz, katalitik fonksiyonunu H₂O₂'nin parçalanması (katalitik reaksiyon) ve alifatik alkollerin peroksidasyonu (peroksidik reaksiyon) olmak üzere iki farklı yolla gerçekleştirir (Mavelli ve Rotilio, 1984).

Katalaz, SOD'a benzer bir dismutasyon düzeneği ile H₂O₂'yi H₂O ve moleküler oksijene (O₂) parçalar ve böylece biyolojik sistemleri H₂O₂'nin zararlarına karşı korumuş olurlar (Aebi, 1984; Halliwell ve Gutteridge, 1999; Nordberg ve Arner, 2001). Katalaz enzimi, ayrıca ortamda hidrojen peroksit varlığında peroksidaz etkisi ile metanol ve etanol gibi alkoller, formaldehid ve asetaldehide oksitlemektedir (Aydın ve ark., 2001).



Katalaz enzimi insan eritrositlerinde önemli miktarda bulunur ancak H_2O_2 uzaklaştırılmasındaki temel mekanizma NADPH, glutatyon redüktaz/peroksidaz yolu olduğu düşünülmektedir (Gaetani ve ark., 1989).

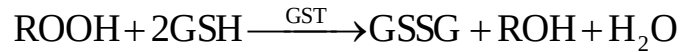


1.2.1.1.4. Glutatyon S-transferazlar (GST)

Glutatyon S-transferazlar (GST) (EC 2.5.1.18), selenyuma bağımlı olmadan glutatyon peroksidaz (GSH-Px) aktivitesini gösterip antioksidan savunmaya katılan izo enzimlerden meydana gelen bir enzim ailesidir. Dimerik bir yapıya sahip olan GST, başta lineolat hidroperoksitleri ve araşidonik asit olmak üzere lipid peroksitlerine karşı antioksidan aktivite sergilerler (Nelson ve Cox, 2000; Erat, 2002).

Katalitik ve katalitik olmayan çok sayıda fonksiyona sahip olan GST, elektrofilik substratlarla GSH'un konjugasyonunu katalizlerler ve detoksifiye yaparlar. Katalitik olarak, yabancı maddeleri GSH'daki sisteine ait $-SH$ grubu ile bağlayarak onların elektrofilik bölümlerini nötralize yaparlar ve ürünün daha fazla suda çözünür şekle gelmesine yol açarlar. Meydana gelen bu GSH'daki konjugatları bununla birlikte organizmadan uzaklaştırılabilir. Glutamat ve glisin GSH'dan koparılmasından sonra sisteinin serbest amino grubu asetillenerek merkaptürik asitlere dönüştürülür (Thomas ve ark., 1989; Canuto ve ark., 1993; Onat ve ark., 1998).

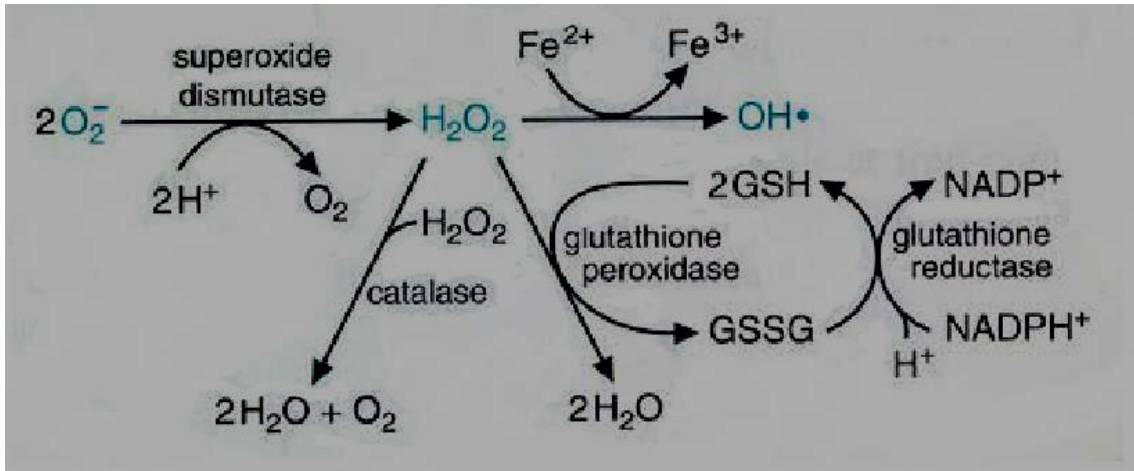
Ayrıca bir intrasellüler protein ailesi olan GST, ksenobiyotik ve karsinojenlere karşı hücrel savunmada yer alır ve taşıdığı bir elektrofilik kaynağı ve indirgenmiş GSH ile konjugasyon yoluyla daha kolay ayrıştırılabilir ve daha kolay çözünür bileşiklere dönüştürür (Mantle ve ark., 1990; Mannervik ve ark., 1992; Hayes ve Pulford, 1995).



1.2.1.1.5. Glutatyon redüktaz (GR)

GR (EC.1.8.1.7), 1951'de ilk kez tanımlanmıştır. H_2O_2 ve organik peroksitlerin redüksiyonu esnasında GR enziminin okside ettiği glutatyonun (GSSG) indirgenmesi tepkimesini katalize etmektedir (Şekilde 1.1). Bu yolla organizmada sınırlı miktarda

mevcut olan GSH tekrar kullanıma hazır duruma gelmiş olur. Ancak bu tepkimenin gerçekleşmesi için NADPH'a ihtiyaç vardır. Bu sebeple ihtiyaç duyulan NADPH'ın kaynağı pentoz fosfat yolundan sağlanmaktadır. Burada GR enzimi ile glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) enzimi arasındaki bağlantı meydana çıkar. G6PD enziminin aktivasyon göstermemesi NADPH üretimini; NADPH düzeyinin düşmesi GR aktivitesini; GR aktivitesinin düşmesi de GSH'ın meydana gelmesini etkiler (Akkus, 1995; Çiftçi ve ark., 2000; Keha ve Küfrevioğlu, 2004).



Şekil 1.1. Glutatyonunun redüksiyonu (Gürbüz, 2008).

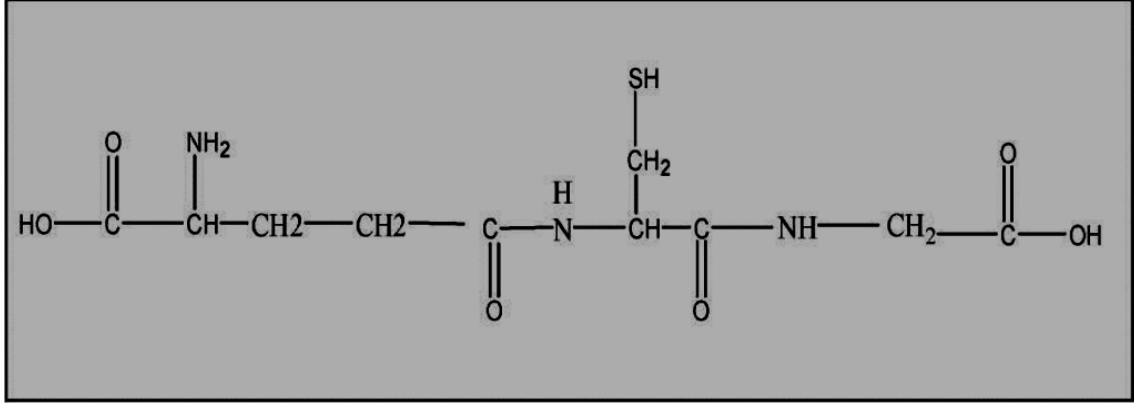
1.2.1.2. Enzimatik olmayan (nonenzimatik) antioksidanlar

Glutatyon, seruloplazmin, melatonin, transferrin, laktoferrin, miyoglobin, hemoglobin, ferritin, bilirubin, sistein, metiyonin, ürat ve albumin gibi molekül ağırlığı düşük serbest radikal antioksidanları serbest radikallerle doğrudan reaksiyona girererek onların zararlarını azaltır ve daha stabil türevlerine çevirebilir (Erenel ve ark., 1992).

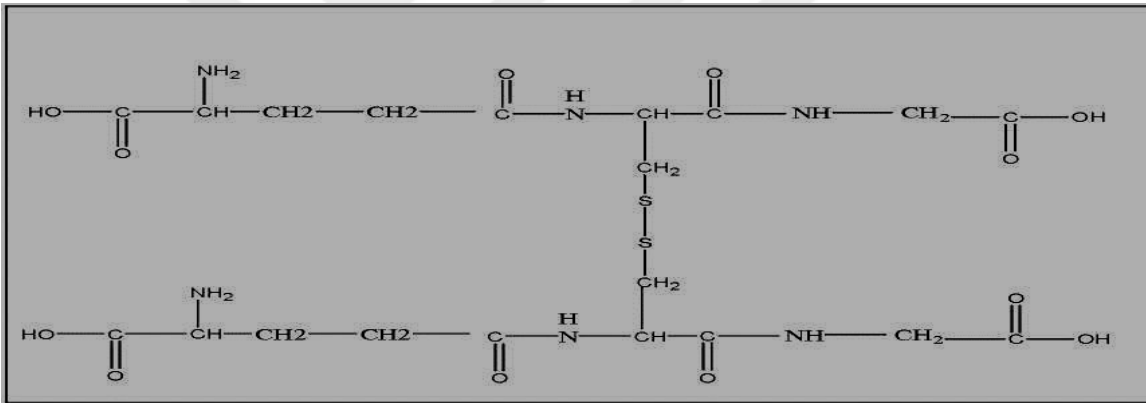
1.2.1.2.1. Glutatyon

Glutatyon, sistein, glutamik asit ve glisin aminoasitlerinden oluşmuş bir tripeptittir. Hemen hemen bütün dokularda yüksek konsantrasyonlarda bulunan bir moleküldür. Metabolizmada GSH ve GSSG olmak üzere iki farklı formu mevcuttur (Şekil 1.2 ve Şekil 1.3) (Kosower, 1976; Akkuş, 1995). Glutatyon, temel biyolojik indirgeme reaktifi olarak fonksiyon görmektedir. Önemli fonksiyonları; hücreleri reaktif oksijen türevlerinden

korumak ve hücre içi redoks dengesini ayarlamaktır. DNA replikasyonu ve aminoasitlerin taşınması gibi fizyolojik süreçlerde fonksiyon almaktadır (Çavdar ve ark., 2006).



Şekil 1.2. İndirgenmiş glutatyon yapısı (GSH).



Şekil 1.3. Yükseltgenmiş glutatyon yapısı (GSSG).

1.2.1.2.2. Melatonin

Melatonin, karanlıkta ve sirkadiyan ritimde pineal bezden salgılanır. İmmun fonksiyonun arttırılması, düz kas tonusunun ayarlanması, endokrin sistemin düzenlenmesi ve gonadal görevlerinin inhibisyonu gibi fonksiyonlara sahiptir (Arendt, 1988; Guerrero ve Reiter, 1992). Hem yağda hem de suda çözünebilir olması melatoninin hücrenin bütün organellerine ulaşabilmektedir. Bu özelliğinden dolayı melatonin, DNA'nın oksidatif hasara karşı korunmasını kolaylaştırmaktadır (Arendt, 1988; Kuş ve Sarsılmaz, 2002). Güçlü bir antioksidan olan melatonin, radikal ile tepkimeye girdikten sonra bir indolil kation radikaline dönüşerek ortamda bulunan radikalini yakalayarak antioksidan aktivite göstermektedir. Ayrıca melatoninin bir diğer antioksidan özelliği de lipofilik olmasıdır.

Melatoninin hücre çekirdeğine girerek onun DNA'yı oksidatif hasardan koruması açısından diğer antioksidanlara kıyasla daha üstün bir özelliğe sahip olur (Akkuş, 1995)

1.2.1.2.3. Miyogloblin ve Hemoglobin

Miyogloblin, iskelet ve kalp kasında bir oksijen deposu olarak ve miyositler içerisine oksijen taşınım hızını artıran bir oksijen taşıyıcısı olarak fonksiyon görmektedir (Champe ve ark., 2005).

Hemoglobin en çok akciğerlerden doku kılcallarına oksijen taşınmasından sorumlu olan eritrositlerde mevcuttur. Yetişkinlerde var olan temel hemoglobin olan hemoglobin A (HbA) 4 polipeptid zincirinden (iki alfa zinciri ve iki beta zinciri) meydana gelmiştir (Champe ve ark., 2005).

Bazı kas hasarların (Crush sendromu gibi) oluşmasından sonra vücut sıvılarında miyogloblin ve hemoglobin artar. Hemoglobinin hem molekülünün hemopeksine bağlanması ya da haptoglobine bağlanması lipid peroksidasyonunu düşürür (Çavdar ve ark., 1997).

1.2.1.2.4. Sistein

Sisteinin, yan zinciri birçok enzimin aktif yerinin önemli bir kısmı olan sülfidril grubuna (-SH) sahiptir. Proteinlerde iki sisteinin -SH grupları okside olarak, disülfid bağı (-S-S-) denilen kovalent bir çapraz bağ içeren sistin dimerini meydana getirir (Champe ve ark. 2005). Sistein artıkları üzerindeki tiyol (-SH) grubu pek çok endojen makromolekülde (DNA, RNA, enzimler gibi) bulunduğu moleküllerle kovalent bağ kurarak toksisite gösterebilirler (Sies, 1997).

1.2.2. Eksojen antioksidanlar

1.2.2.1. Vitamin eksojen antioksidanlar

- Vitamin A
- Vitamin C

- Vitamin E

1.2.2.2. Gıdalarda bulunan eksojen antioksidanlar

- Tersiyer bütıl hidroksikinon (TBHQ)
- Bütillenmiş hidroksianizol (BHA)
- Bütillenmiş hidroksitoluen (BHT)
- Propilgalat
- Sodyum benzoat

1.2.2.3. İlaç olarak kullanılan eksojen antioksidanlar

- Ksantin oksidaz inhibitörleri (Allopürinol, Oksipürinol, Pterin aldehit, Tungsten)
- NADPH oksidaz inhibitörleri (Adenozin, Lokal anestezikler, Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar)
- Endojen antioksidan aktiviteyi arttıranlar (GSH-Px aktivitesini arttıran ebselan ve asetil sistein)
- Rekombinant süperoksit dismutaz
- Trolox (Vitamin E analogu)
- Nonenzimatik serbest radikal toplayıcılar (Mannitol, Albumin)
- Demir şelatörleri ve Sitokonlardır (Bayramoğlu, 2008).

1.3. Serum Enzimleri

1.3.1. Transaminazlar (Aspartat amino transferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT))

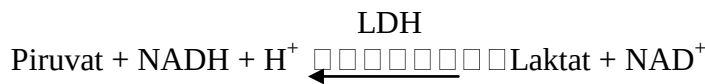
Bu enzimler glutamati meydana getirmek için aspartatın ya da alaninin amino gruplarının sırayla α -ketoglutarata taşınmasını gerçekleştirirler. Kofaktörleri piridoksal fosfattır. ALT'nin yarılanma ömrü 27 saat iken, AST'nin 17 saattir. Karaciğerin yanı sıra kalp ve iskelet kası dokularındada AST bulunmaktadır. ALT de böbrek ve karaciğerde bulunmaktadır.

AST'nin %80 karaciğer hücrelerin mitokondrilerinde yerleşmişken, ALT karaciğer hücrelerinin ektramitokondrial kısmında yerleşmiştir. Mitokondriyal zarın sağlam olduğu ve hafif karaciğer hasarının olduğu fakat hücre zarının bütünlüğü bozulmuşsa sitoplazmik AST ve ALT seruma salınmaktadır. Ancak karaciğer hasarı ileri derecede olmuşsa ve hem mitokondriyal hem de sitoplazmik zar hasar gördüyse mitokondriye ait AST kana salınmakta ve AST/ALT oranında artış meydana gelir (Adam ve Ardıçoğlu, 2002).



1.3.2. Laktat dehidrogenaz (LDH)

Anaerobik glikolizin son enzimi olan LDH, piruvatın laktata dönüşümünü katalizler. Vücut sıvılarının ve hücrelerinin hepsinde bulunmasının yanısıra eritrositler, kalp kası, iskelet kası, böbrek, akciğer ve karaciğerde yaygın olarak bulunur. LDH'nin bulunduğu bu dokulardaki oluşabilecek harabiyetler durumunda kandaki seviyesi artmakta ve bu durum teşhis koymada kolaylık sağlar. LDH aşağıdaki tepkimeyi katalize eder (Mehmetoğlu, 2002).



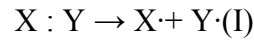
1.4. Serbest Radikaller

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

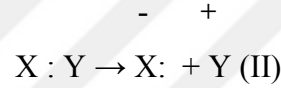
doymamış bağları ile reaksiyona girerler ve nükleik asitlere saldırarak canlı için önemli molekülere hasar verecek reaksiyonları başlatabilirler (Aliyev, 2005; Kuru, 2007).

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

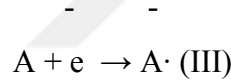
Homolitik Parçalanma İle Radikal Oluşumu: Kovalent bağlı normal bir molekülün parçalarının her birinde ortak elektronlardan birisinin kalmasıyla homolitik bölünmesi



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



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



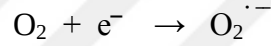
1.5. Reaktif Oksijen Türleri

Biyolojik sistemlerdeki en büyük radikal kaynağı oksijen ve azottur. Serbest radikaller reaktif oksijen ve azot türlerinden oluşmaktadır. Reaktif oksijen türleri ise metabolik kaynaklı ve dış kaynaklı olabilirler. Bunlardan metabolik kaynaklı olanlar elektron transport sistemi, oksidasyon reaksiyonları ve bazı enzimatik reaksiyonlar iken, dış kaynaklı olanlar ise UV ışınları, hava kirliliği, radyasyon, ilaçların yan etkileri, sigara ve kanserojen maddelerdir (Aksoy, 2002; Gulcin, 2003). Organizmada bulunan önemli reaktif oksijen türleri arasında $O_2^{\cdot-}$ (Süperoksit anyon radikali), H_2O_2 (Hidrojen peroksit), $OH^{\cdot}$ (Hidroksil radikali), $NO^{\cdot}$ (Azot oksit radikali), $HOCl$ (Hipoklorik asit), $HO_2^{\cdot}$ (Perhidroksil radikali), $RO^{\cdot}$ (Alkoksil radikali), $R^{\cdot}$ (Alkil radikali), $RCOO^{\cdot}$ (Organik peroksit radikali), $ROO^{\cdot}$ (Peroksil radikali), $NO_2^{\cdot}$ (Azot dioksit radikali) sayılabilir (Ayvalık, 2006).

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

1.5.1. Süperoksit radikali

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

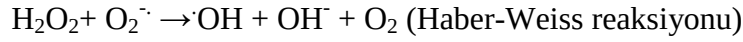
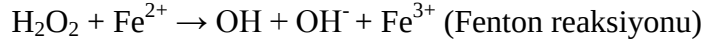


Süperoksit radikali ksantin oksidaz ve bir grup flovoenzimler tarafından oluşturulmaktadır. Süperoksit üreten diğer enzimler ise lipooksijenaz ve siklooksijenazdır. Fagositik hücrelerin NADPH bağımlı oksidaz enzim kompleksi fazla miktarda süperoksit radikalini meydana getirmektedir. İki molekül süperoksit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

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

1.5.2. Hidrojen peroksit (H₂O₂)

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

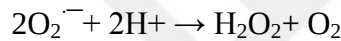


Hidrojen peroksit iki şekilde oluşur.

1. Oksijenin iki elektronla indirgenmesi sonucu H_2O_2 meydana gelir.



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



Süperoksit radikallerinin temizlendiği bu tepkimeye dismutasyon tepkimesi adı verilir. Bu reaksiyon SOD tarafından veya spontan olarak meydana gelebilir. H_2O_2 geçiş metallerinin varlığında en önemli ROT olan $\text{OH}^\bullet$ radikalının oluşmasını sağlar. H_2O_2 'nin diğer önemli bir görevi de intraselüler sinyal molekülü olarak rol oynamasıdır. H_2O_2 oluşuktan sonra katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GPx) ve peroksiredoksinler adındaki üç enzim sistemince uzaklaştırılır (Nordberg ve Arner, 2001).

1.5.3. Hidroksil radikali

Biyolojik sistemlerde bulunan en güçlü oksidan olan hidroksil radikalının yarı ömrü kısa ve reaktivitesi oldukça yüksektir. Bu nedenle moleküllerle çok hızlı reaksiyona girebilme özelliğine sahiptir. Hidroksil radikali pürin ve pirimidin bazlarıyla reaksiyona girerek DNA mutasyonlarına ve biyolojik moleküllerden H^+ atomu alarak o molekülün radikale dönüşmesine sebep olabilir (Ayvalık, 2006). Fenton ve Haber-Weiss reaksiyonları önemli iki kaynağını oluşturmaktadır. H_2O_2 Fenton reaksiyonunda Fe^{2+} ile etkileşerek, Haber-Weiss reaksiyonunda ise Fe^{2+} varlığında $\text{O}_2^{\cdot-}$ ile etkileşerek $\text{OH}^\bullet$ radikalının oluşumuna yol açar (Zhang ve Huang, 2003). Lipit peroksidasyonunu başlatabilir, DNA

iplikçiklerinde kırılmalara sebep olabilir ve hemen hemen her organik molekölü okside edebilir (McCord, 2000). OH[•] radikali canlı hücrelerde bulunan tüm moleköler ile reaksiyona girebilmektedir (Cheeseman ve Slater, 1993). Oluşması için ortamda geçiş metallerinin olması gerekir.

1.5.4. Singlet oksijen

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

1.5.5. Perhidroksil radikali (HO₂•)

Süperoksit radikali düşük pH' da bir proton alarak perhidroksil radikalini (HO₂•) oluşturmaktadır (Cheeseman ve Slater, 1993).

1.5.6. Nitrik oksit (NO•)

Nitrik oksit eşleşmemiş elektronları sayesinde radikaldir. Nitrik oksit makrofaj ve nötrofiller gibi hücreler tarafından sentezlenir. NO, süperoksit radikali ile birleşerek nitrik oksite göre daha az stabil olan peroksinitriti oluşturur. NO'nin ortamda birikmesi nöronlarda ileri derecede hasarın oluşmasına sebep olur. Yağda çözünebilen nitrik oksit biyolojik membranlardan kolaylıkla geçebilir. NO bazı durumlarda bir antioksidan gibi davranır ve lipid peroksidasyonuna karşı koruma sağlar. Bununla birlikte süperoksitle reaksiyona girerek prooksidan olarak davranır. Metabolizmada nitrik oksit sentaz (NOS) aracılığı ile üretilir (Simonian ve Coyle, 1996; Lala ve Chakraborty, 2001). Nitrik oksit eşleşmemiş elektronları sayesinde süperoksit, tiyol grupları ve nitrojen dioksit ile hızlı reaksiyonlar vermektedir. Diğer radikallerle beraber Diabetes mellitus, kalp hastalıkları, septik şok, alzheimer hastalığı ve gastrik ülserin oluşumunda rolü olduğu düşünülmektedir (Malo ve

Wilson, 2000; Iqbal ve ark, 2004). Nitrik oksitin oksijen ile reaksiyona girmesi sonucu oldukça zehirli ve çok güçlü bir oksidan olan nitrojen dioksit oluşur.

1.6. Serbest Radikallerin Hasar Yapıcı Etkileri

Serbest radikaller hücrede protein, lipid, karbonhidrat, nükleik asit ve enzim gibi yapılara etki ederek bu yapılarda hasar meydana getirebilirler. Serbest radikaller hedefteki hücrenin türüne, radikalın türüne ve oksidatif stresin şiddetine göre farklı derecelerde hasara neden olabilirler.

1.6.1. Nükleik asit ve DNA'ya etkileri

Reaktif oksijen türleri nükleik asitlere ya direk kimyasal saldırı ile ya da dolaylı olarak çeşitli mekanizmalar üzerinden etki ederler. Serbest radikaller DNA üzerine DNA çift sarmalının ayrılması, baz değişiklikleri, tek veya çift zincir kırılmaları, kromozomal değişiklikler gibi etkiler yapabilirler. Meydana gelen DNA hasarı hücre disfonksiyonuna veya hücre ölümüne neden olabilir. Oksidatif DNA hasarı kanser ve diyabet gibi hastalıklara neden olabilir (Akkuş, 1995; Siems ve ark., 2000).

1.6.2. Proteinlere etkileri

Proteinler peptid bağları veya aminoasit yan zincirleri ile reaktif oksijen türlerinin reaksiyona girmesi sonucu okside olurlar. Serbest radikaller doymamış bağ ve sülfür içeren aminoasitlerden (triptofan, tirozin, fenialanin, sistein, histidin, metiyonin) meydana gelen proteinleri kolaylıkla etkilerler. Bu tür proteinlerin serbest radikallerle tepkimeye girmesi sonucu özellikle sülfür radikalleri ve karbon merkezli radikaller oluşur. Bu reaksiyonlar sonucu fazla sayıda disülfid bağı bulunduran proteinlerin üç boyutlu yapıları bozulur ve bunun sonucunda normal görevlerini yerine getiremezler. Serbest radikaller Hem proteinlerini de etkilerler. H_2O_2 ve $O_2^{\cdot -}$ radikalleri oksihemoglobinin methemoglobine dönüşümüne neden olurlar (Freeman ve Crapo, 1982; Akkuş, 1995).

1.6.3. Karbohidratlara etkileri

Monosakkaridlerin otooksidasyonu ile H_2O_2 , peroksid ve okzoaldehid yapısında ürünler oluşur. Bu ürünlerin diyabet, kanser, sigara içimi ile ilişkili kronik hastalıklar gibi patolojik süreçlerde önemli rolleri vardır. Çift bağ içeren yağ asitleri ve karbonhidrat oksidasyonunun bir ürünü olan glioksalın hücre bölünmesini inhibe ettiği kaydedilmiştir. Okzoaldehidler RNA, DNA ve proteinlere bağlanarak aralarında çapraz bağlar oluşturur ve bundan dolayı hücre bölünmesini inhibe edici etki gösterirler. Bu nedenle kanser ve yaşlanma gibi süreçlerde rolü olduğu düşünülmektedir (Cheeseman ve Slater, 1993; Akkuş, 1995).

1.6.4. Lipidlere etkileri ve lipid peroksidasyonu

Hücrenin reaktif oksijen türevlerine karşı en hassas yapısı zar lipidleridir. Zarın yapısında bulunan doymamış yağ asitleri (çift bağ içeren karbonlar) serbest radikallerle kolaylıkla tepkimeye girerler. Çift bağ içeren yağ asitlerinin oksidatif yıkımı lipid peroksidasyonu olarak adlandırılır. Lipid peroksidasyonu son derece zararlıdır. Çünkü kendi kendisini devam ettiren bir zincir reaksiyon şeklinde devam eder ve geri dönüşümsüzdür. Lipid peroksidasyonu ürünü olan malondialdehit (MDA) ölçümü ile lipid peroksidasyonunun derecesi değerlendirilebilir (Halliwell ve Gutteridge, 1986; Akkuş, 1995). Peroksidasyon, bir metilen grubunun bir H atomunu bulunduğu yerden çıkartan herhangi bir serbest radikal türü ile başlayabilir. H atomu çıkartılması olayı çift bağa komşu metilen grubu üzerinde daha da kolaydır. Oksijen peroksil radikalini meydana getirmek üzere karbon radikaline dahil olur ve sonuçta diğer yağ molekülünden bir H atomu çıkararak lipid hidroperoksil oluşturur. Bunun sonucunda zincirleme reaksiyon başlar. Siklik peroksitler yeniden düzenlenme sonucunda endoperoksitlere, daha ileri oksidasyon sonucunda da malondialdehite (MDA) dönüşebilirler (Sinclair ve ark., 1990; Erenel ve ark., 1992). Lipid peroksidler sonraki aşamada MDA ve 4-hidroksi nonenal gibi yıkım ürünlerine dönüşürler. Bu yıkım ürünleri DNA veya proteinler gibi moleküller ile reaksiyona girebilir ve kanserojen etki gösterebilirler. Lipid peroksidasyon ürünlerinin meydana getirdiği diğer bir olumsuz durum da bazı vitaminlerin ve esansiyel aminoasitlerin kaybına neden olmasıdır (Bondet ve ark., 1997).

1.7. Serbest Radikallerin Kaynakları

Serbest radikaller, biyolojik sistemlerde normal metabolik aktivite esnasında oluşan oksidasyon-redüksiyon reaksiyonları sırasında oluşabildiği gibi radyasyon gibi dışarıdan gelen yabancı maddelerin metabolize edilmeleri esnasında da oluşabilir (Yıldızhan, 2016). Ayrıca yaşlanma, stres, radyasyon, gibi etmenler de serbest radikallerin meydana gelmesinde rolleri vardır (Lardinnois, 1995; Erat, 2002). O yüzden serbest radikal kaynaklarını eksojen ve endojen kaynaklar olmak üzere iki gruba ayırabiliriz:

Çizelge 1.1. Serbest radikal kaynakları (Kehrer,1993; Wickens, 2001; Baz, 2014)

Endojen Kaynaklar	Eksojen Kaynaklar
❖ Mitokondriyal elektron transport zinciri	❖ İlaç oksidasyonları(Ör. Parasetamol, CCl ₄)
❖ Kloroplast elektron transport zinciri	❖ İyonize radyasyon
❖ Oksidan enzimler:	❖ Güneş ışığı
Ksantin oksidaz	❖ X- ışınları
İndolamin dioksijenaz	❖ UV- ışınları
Tryptofan dioksijenaz	❖ Isı şoku
Galaktoz oksidaz	❖ Glutasyonu okside eden maddeler
Siklooksijenaz	❖ Ortamın havası
Lipooksijenaz	❖ Sigara dumanı
Mono aminooksidaz	❖ Ozon
❖ Fagositik hücreler:	❖ Kükürtdioksit
Nötrofiller	❖ Egzos gazları
Monosit ve makrofajlar	
Eozinofiller	
Endotelial hücreler	
❖ Oto-oksidasyon reaksiyonları (Fe ²⁺ , epinefrin)	

Serbest radikal kaynakları bunların yanı sıra biyolojik ve intrasellüler kaynaklar olarak da sınıflandırılabilir.

Biyolojik kaynaklar:

- Aktifleşmiş fagositler (bakterisidal rollerin neticesi olarak süperoksit üretirler)
- Antineoplastik ajanlar (kanser ilaçları; bleomisin, doxurobisin, adriamisin)
- Radyasyon
- Alışkanlık yapan maddeler (alkol, uyuşturucu)

- Çevresel ajanlar (hava kirliliğine yol açan pestisitler, sigara dumanı, fotokimyasallar, anestezikler, solventler, aromatik hidrokarbonlar)
- Stres (stres durumunda artan katekolamin sonucu katekolaminlerin oksidasyonu)

İntrasellüler kaynaklar:

- Küçük moleküllerin oksidasyonu (tioller, hidrokarbonlar, falvinler, katekolaminler, antibiyotikler)
- Mitokondrial ETS zinciri
- Endoplazmik retikulum ve nükleer membran transport sistemi (sitokrom P450, sitokrom b5)
- Enzimler ve proteinler (ksantin oksidaz, triptofan dehidrojenaz, hemoglobin)
- Peroksizomlar (oksidaz flavoproteinler)
- Plazma membranı (lipooksijenaz, lipid proksidasyonu, fagositlerde NADPH oksidaz, prostaglandin sentetaz)
- Oksidatif stres oluşturan durumlar (iskemi, travma, intoksikasyon)

Biyolojik ve intrasellüler kaynaklara bunlar örnek verilebilir (Montgomery ve ark., 2000; Mercan, 2004).

1.8. Diabetes Mellitus (DM) Tanı Kriterleri

DM tanısı, klinik belirtiler ve biyokimyasal bulgularla belirlenmektedir. Uluslararası Diyabet Komitesi (1979) önerileri doğrultusunda, 1985 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından kabul edilen DM tanı kriterleri, 1997 yılında Amerikan Diyabet Birliği (ADA) tarafından, 1998 ve 1999 yıllarında ise WHO tarafından yeniden gözden geçirilmiş ve öncesinde 140 mg/dL olan açlık kan şekeri düzeyi 126 mg/dL'ye çekilmiştir. ADA, WHO, JDS (Japan Diabetes Society) gibi bir çok ulusal ve uluslararası kuruluş sayesinde nerdeyse her yıl, elde edilen klinik ve literatür bilgileri taranarak, diyabetin tanı kriterlerinin güncel kalması sağlanmaktadır. Son yıllarda kabul gören tanı kriterleri aşağıda ifade edilmiştir (Kuzuya ve ark., 2002; Sever, 2006).

1. Poliüri (sık idrara çıkma), **polidipsi** (artmış susama), **polifaji** (artmış iştah) ve kilo kaybı gibi klasik klinik bulguların eşlik ettiği günün herhangi bir saatinde ölçülen plazma glukoz seviyesinin 200 mg/dL (11,1 mmol/L) veya daha üzerinde olması (The Expert Committee on the diagnosis and classification of DM, 2003).

2. En az 8 saat açlık sonrası plazma glukoz seviyelerinin 126 mg/dL (7,00 mmol/L) veya daha üzerinde olması (The Expert Committee on the diagnosis and classification of DM, 2003).

3. 75 g anhidroz glukoz kullanılarak yapılan Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) sırasında 2. saat plazma glukoz değerinin ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L) olması (Alberti ve Zimmet, 1998).

4. Açlık kan şekerinin HbA1c $\geq$ % 5.7-6.4 ise diyabet için artmış risk kategorisini ifade ederken, HbA1c $\geq$ % 6.5 ise diyabet kategorisine dâhildir denilir.

Sayılan 4 kriterden herhangi birisinin varlığı DM tanısı için yeterli bulunmuştur. Açlık plazma glukoz seviyeleri (APG) <100 mg/dL ise normal kabul edilmektedir. APG düzeyleri 100–126 mg/dL ise bozulmuş açlık glukozu olarak tanımlanmakta ve bu durumda OGTT uygulanarak tanı konulmaya çalışılır. 75 g glukoz kullanılarak yapılan OGTT ile 2. saat kan şekeri <140 mg/dL ise normal olarak kabul edilir. 140–200 mg/dL arası ise bozulmuş glukoz toleransı (BGT) olarak değerlendirilir (Sever, 2006). WHO ve ADA kriterleri dikkate alınarak diyabet tanı kriterleri Çizelge 2’de özetlendiği gibidir.

Çizelge 1.2. Diabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri

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

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

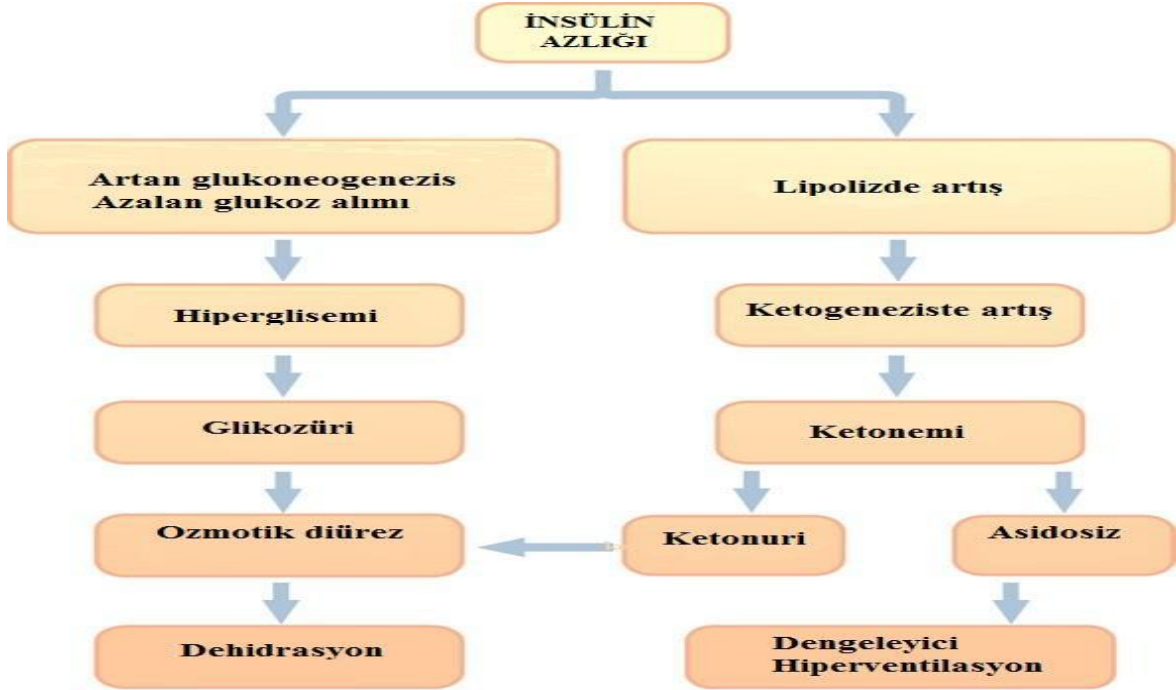
Tip 1 diyabet, tip 2 diyabet, sekonder diyabet ve gestasyonel diyabet (GDM, gebelik diyabet) diye dört ana tipi vardır. En yaygın tip 2 diyabet olup, tüm diyabetik hastaların % 90’ı tip 2 diyabet ve % 5-10 tip 1 var. Diğer iki tip diyabet ise daha nadir bulunur. Bu diyabetik tiplerinde diyabette güçlü bir genetik bileşen vardır ancak yaşam tarzı faktörleri de göz ardı edilemez. Önemlisi, bazı diyabetik hastalarda hiç bir klinik

belirti görülmez bu kişilerde tanı sadece laboratuvar temelinde yapılabilir (Baynes ve Dominiczak, 2009).

1.8.1. Tip 1 diyabet

Tip 1 diyabet genellikle pik insidansı yaşı yaklaşık 12 yıl olan, 35 yaşın altındaki kişilerde gelişmekte ve ABD’deki 10 milyon diyabetlinin yaklaşık % 10’unu oluşturmaktadır (Baynes ve Dominiczak, 2009; Champe ve ark., 2005). Bu hastalık pankreasın β hücrelerinin ağır bir otoimmün atak nedeniyle hasarlanması ve insülinin tamamen eksikliği ile karakterizedir. Bu tetikleyici neden, hala belirsiz olmakla beraber, bu viral bir enfeksiyon, çevresel toksinler ya da gıdalar olabilir. Bu otoimmün atak reaksiyonu enfeksiyona karşı sitokin tepki ile başlatılabilir. Adacık infiltrasyonu enflamatuara ek olarak, bazı hastaların kan dolaşımında β -hücresi proteinlere karşı çeşitli antikorlar olabilir. Bu durum çok daha önce belirlenebilir. İnsülin, glutamik asit dekarboksilaz ve protein tirozin fosfatazı vücutta yabancı görerek bunlara karşı otoantikorlar ürettikleri gözlenmiştir. Tip 1 diyabet hastalığı kalıtsaldır. Tip 1 diyabetik hasta bir bireyin kardeşinde 50 yaşına kadar diyabete yakalanma oranı % 10 daha fazladır.

Tip 1 diyabet’e duyarlı genler, büyük histokompatibilite kompleksine lokalize olmuş 6. kromozomda bulunmaktalar. Diyabet’e sebep olan genlerin yaklaşık % 50’si HLA genleridir. HLA genotipleri DR, DQ ve daha az olarak bilinen IDDM2 (insülin-VNTR) ve IDDM12 (CTLA-4) diyabetle bağlantılı genlerdir. HLA kompleksi içinde tespit edilen bu iki gen korumanın yanında bir risk oluşturma potansiyelleri vardır. Tip 1 şeker hastası olan hastalar 6. kromozomdaki HLA genleri diğer oto-bağışıklık hastalıkları ile ilişkili duyarlılık genleri içermesi, Graves hastalığı, Addison hastalığı ve çölyak hastalığı gibi otoimmün hastalıklara daha duyarlı olduğu bildirilmiştir. Tip 1 şeker hastalığı olan kişiler insülin tedavisi bağımlı ve ketoasidoz gelişimine eğilimliler (Baynes ve Dominiczak, 2009).



Şekil 1.4. Diyabetik ketoasidoz (Baynes ve Dominiczak, 2009).

Şekil 6’da görüldüğü gibi ketoasidoz, insülin azlığına bağlı olarak yağ asitlerinin karnitin mekiği mekanizmasının artmasına ve buna bağlı olarak β - oksidasyonunda artış ve serbest açıl CoA serbestlenmesine bağlı olarak asetoasetik asit miktarında artışa neden olur. Asetoasetik asitin periferik dokular tarafından yeterince alınmaması β -Hidroksi bütirat ve aseton oluşumuna sebep olur bunların artışı da vücutta asidozis artışına sebep olmaktadır. İnsülin eksikliğine bağlı hiperglisemi ve komplikasyonları (ozmotik diürez, dehidratasyon), artmış lipoliz ve ketogenez (ketonemi ve asidoz) sonucudur. Ketoasidozun önüne geçmek için yapılması gereken uygun tedavi, insülin infüzyon, rehidrasyon ve potasyum takviyesidir.

Kısacası tip 1 diyabet: Genellikle 20 yaş altı, insülin sentezinin olmadığı veya immun bir atak sonucu β -hücrelerinin yok edildiği, plazma insülin konsantrasyonunun düşük veya olmadığı, genetik yatkınlığın olduğu, tanı sırasında adacık hücre antikorların olduğu, obezitenin yaygın olmadığı, ketoasidozisin olduğu ve tedavisinin insülin ile yapıldığı bulaşıcı olmayan bir hastalıktır.

1.8.2. Tip 2 diyabet

Tip 2 diyabet, 40 yaş üstü ve genelde obez kişilerde görülen bir hastalıktır. İnsülin salgılanmasındaki miktar düşüklüğü ve insülin direncinin bir arada bulunması ile karakterizedir. Tip 2 diyabetli bireylerde göze çarpan 2 ana patolojik etki vardır. İlki insülin'in GLUT azlığına bağlı olarak periferik dokuları etkileme yeteneğindeki azalmadır. Buna insülin direnci denmektedir. İkincisi β -Hücre disfonksiyonu olup insülin direncini kırmak için pankreastan yeterli insülin üretilmemesidir. Böylece hastalıkta önce insülinin salınımında gözle görülür bir azalma ve sonrasında mutlak insülin eksikliği gelişimidir. İnsülin direnci ve insülin üretimindeki eksikliğin temeli moleküler defektler, çevresel ve genetik faktörlerin birliklerliğinden kaynaklanmaktadır (Sacks, 1994).

Tip 2 diyabet'te β -Hücrelerinde insülin oluşumu, salınımı, depo edilmesi ve β -Hücrelerinin sayısı normaldir. Serbest kan dolaşımındaki insülin düzeyi biraz azalmış, normal ya da yüksek olabilir. Asıl bozukluk, insülinin etkilediği hedef hücrelerde insülin reseptörlerinin sayıca az olması ya da hücre içinde postreseptör düzeyde insülin etkinliğinin azalması ve insüline karşı direnç gelişmesinden kaynaklanmaktadır. Bunun sonucu olarak glukoz, glukoz taşıyıcılar yardımı ile hücrelere yeterince giremez ve dolayısıyla hücrelerde glukoz kullanılamadığından tip 2 diyabet gelişir. Tip 2 diyabet'te az miktarda olan insülin, kan glukozunu normal düzeyde tutmasa da, yağları depo edecek düzeyde ve genellikle kilo artışı vardır. Ağır bir enfeksiyon ya da hastalık durumunda hastalar komaya girebilir (Yılmaz, 1999; Champe ve Harvey, 1997).

Tip 2 diyabetin sebeplerinden biri progesterondur. Seksüel siklusların hormonal denetimi için kullanılan progesteron üç türlü etki ile insülin salınımını azaltır. Progesteron ilk olarak büyüme hormonu salınımını artırır daha sonra hipotalamustaki reseptör-hormon bağlantısı ile vücutta besin ve su alımı artırılır, böylece karbohidrat metabolizması yükselir. En son olarak, progesteron insülin etkinliği için zıt etki gösterir ve çevresel insülin direncine neden olur. İştahsızlık, güçsüzlük, hızlı solunum, kusma, sinirsel işlevlerdeki şiddetli depresyon sonucunda gözlemlenir (Yılmaz, 1999). Hastalığın başlangıcı ve tanı koyulması arasında ortalama 4-7 yıl gibi bir zaman olduğu düşünüldüğünde, tanı koyulmamış pek çok diyabet hastalarının mevcut olduğu kolayca anlaşılabilir. Tip 2 diyabet tanısı konulduğu esnada bu hastalarda bazı diyabetik komplikasyonlar gelişmiş olabilir (Mc Kinlay ve Marceau, 1992; Wareham ve O'Rhailly, 1998).

Kontrol edilemeyen ve yüksek seyreden kan glukozu uzun vadede çeşitli komplikasyonların ortaya çıkmasına yol açmaktadır. Kalp damar hastalıkları, sinir sistemi hastalığı nöropati, körlüğe kadar götüren retinopati, böbrek yetmezliği ile sonuçlanan nefropati ve ayak ülserleri gibi uzun vade komplikasyonları sonucu kangren, felç veya koroner hastalıkların gelişme riskini artırmaktadır (Sacks, 1994; Mc Kinlay ve Marceau, 1992).

Kısacası tip 2 diyabet: Genellikle 40 yaş üstü, insülin salınım düşüklüğü ve insülin direncinin bulunduğu, plazma insülin konsantrasyonunun düşük, normal veya yüksek olduğu, genetik yatkınlığın olduğu, obezitenin yaygın olduğu, ketoasidoz nadir fakat büyük metabolik stres ile gelişebilen, hipoglisemik ilaçlar ve insülin ile tedavi edilebilen bulaşıcı olmayan bir hastalıktır.

1.9. Serbest Radikallere Bağlı Hastalıklar

Serbest radikallerin hücrelerde olusturdugu hasarlar sonucu meydana gelen rahatsızlıklar Çizelge 1.3.'te gösterilmistir. Serbest radikallerin bu etkileri antioksidanların önemini ortaya koymaktadır (Temür, 2005).

Çizelge 1.3. Serbest radikallerin sebep olduğu hastalıklar

Kardiyovasküler sistem patalojisi	
Aterosklerozis (Damar sertliği)	Savunma sistemindeki aşırı yüklemme veya hatalar
Beyindeki düzensizlikler	
Anoksia	Kandaki oksijen azlığı
Nöral lipofuskinosis	Hücrelerdeki yapısal bozunmalar
Alzhemier hastalığı	
Parkinson hastalığı	Hücrelerdeki yapısal bozunmalar
Down senromu	Savunma sistemindeki aşırı yüklemme veya hatalar
Multiple selerosis	Hücrelerdeki yapısal bozunmalar
Kronik granümatöz hastalık	Antioksidan sistemdeki gen hasarı
Diabetes Mellitüs	Anormal substrat oksidasyonu
İnflamatory düzensizlikler	
Astım	
Romatizmal artirit	
Demir yüklenmesi	
İdoyopatik hemokromatosis	Geçiş metallerinden oksijene elektron transferi sonucu
Talesemi	Geçiş metallerinden oksijene elektron transferi sonucu
Akciğer düzensizlikleri	
Asbestosis	
Yetişkin solunum stresi	
Radyasyon hasarları	
Zedelenme (reperfusyon)	Anormal substrat oksidasyonu
Deri bozuklukları	
Solar radyasyon zehirlenmesi	Yüksek veya düşük radyasyon enerjisi ile doku hasarı
Bloom sendromu	Savunma sistemindeki aşırı yüklemme veya hatalar
Oluşan zararlı (toksik) maddeler	
Zenobiyotikler	İlaç ve toksin kullanımında
Metal iyonları (Hg, Fe, Cu)	Geçiş metallerinden oksijene elektron transferi sonucu
Sitositatikler (blomyein)	İlaç ve toksin kullanımında
Kanser	Mesane, Göğüs, Bağırsak, Karaciğer, Akciğer, Deri

Bu hastalıkları oluşturan kaynaklarına göre sınıflandırabiliriz:

- 1) Genetige bağı (Fanconi's anemia, bloom sendromu)
- 2) Çevresel bileşenler (iç hastalıkları, virus ve bakteriyel enfeksiyonlar)
- 3) Hem genetik hem çevresel (bronşial astım, diabetes mellitus, kanser, kardiovasküler hastalıklar)

1.10. *Vitis Vinifera* L. Bitkisiyle İlgili Genel Bilgiler ve Sistematigi

Vitis vinifera Sistematigi

- ❖ · **Alem:** Plantae
- ❖ · **Bölüm :** Magnoliophyta
- ❖ · **Sınıf :** Magnoliopsida
- ❖ · **Takım :** Vitales Juss. Ex Bercht. & J.presl
- ❖ · **Familiya :** Vitaceae Juss
- ❖ · **Cins :** Vitis L.
- ❖ · **Tür :** Vitis vinifera L.

Asma, dünyada kültürü yapılan en eski meyve türlerinden birisidir. Yeryüzünde bağcılığın tarihçesi M.Ö. 5000 yılına kadar dayanır. Asmanın anavatanı Anadolu'yu da içine alan ve Küçük Asya denilen bölgedir. Ülkemiz, bağcılık açısından yer kürenin en elverişli iklim kuşağı üzerindedir. Anadolu, asmanın merkezi olmasının yanı sıra, son derece eski ve köklü bir bağcılık kültürüne sahiptir. Bağcılık, Anadolu'da tarihsel gelişim içinde değişik uygarlıkların ekonomik ve kültürel yapısında etkili olmuş ve günümüze değin daima önemli bir tarımsal üretim kaynağı olmuştur.

Asma, diğer meyvelerle kıyaslandığında en fazla çeşide sahip olan türlerinden biridir. Dünya da 10.000'nin üzerinde üzüm çeşidi olduğu tahmin edilmektedir. Yurdumuz ise asmanın anavatanı olması nedeniyle 1200'ün üzerinde üzüm çeşidine sahiptir. Fakat bunlardan ancak 50-60 kadarının ekonomik önemi olup, geniş çapta üretilmektedir. Ülkemizde yaklaşık 525 bin hektar bağ alanında, yılda 3,5 milyon ton civarında üzüm üretimi gerçekleştirilmektedir. Üretilen üzümlerin yaklaşık %30'u sofralık, %37'si

kurutmalık, %30'u pekmez, pestil, sucuk, şıra ve %3'ü şaraplık olarak değerlendirilmektedir. Bölgelerimize göre üretim incelendiğinde ise; Ege Bölgesinde çekirdeksiz kuru üzüm, Marmara Bölgesinde sofralık ve şaraplık, Akdeniz Bölgesinde ilk turfanda, Orta Anadolu ve Güneydoğu Anadolu Bölgesinde şaraplık, şıralık, sofralık, çekirdekli kurutmalık, sofralık üzüm yetiştiriciliğinde gelişme görülmektedir.

Dünyada bağcılığın yapıldığı alanlar kuzey yarımkürede 20-52, güney yarımkürede 20-40. Enlem dereceleri arasında kalmaktadır. Ekvatora yaklaştıkça bağcılık ancak yüksek yaylalarda yapılabilmektedir. Bağcılığın kuzey sınırını oluşturan yörelerde ise özellikle güney yamaçlarda ve nehir kenarlarında yapılabilmektedir (Uzun, 1996). Anadolu, asmanın anavatanı olarak bilinen bölgeler içerisinde yer alan, hem çeşit zenginliğine hem de geniş bağ alanlarına ve üzüm üretimine sahip dünya üzerindeki önemli bağcılık merkezlerden birisidir. Asma ise; üzüm verimi bakımından ekonomik, çeşit zenginliği ile de genetik materyal açısından yurdumuzun önemli bir bitkisidir (Çelik, 1998).

1.10.1. Vitis türlerinden izole edilen maddeler ve sağlık açısından önemleri

Yetistirilme alanı ve üretim miktarı bakımından ülkemizde ve dünyada ilk sıralarda yer alan üzüm, değişik şekillerde işlenerek (pekmez, üzüm suyu, kuru üzüm, şarap, sirke, bulama, köfter vb.) her mevsimde tüketebileceğimiz bir besindir.

Üzümün, içerdiği resveratrol (3,5,4-trihydroxystilbene) maddesi ile kansere karşı savaş açtığı 1985'li yıllarda Japonya'da başlayan çalışmalarla ortaya konulmuştur. Bu madde bitkiler tarafından üretilen fitoaleksin gurubu bileşiklerden bir tanesidir. Resveratrolün özellikle hayvan veya patojenlerin bitkilere saldırması, yaralanma veya ultraviyole (UV) ışığa maruz kalma sonucunda bitkiler tarafından dayanıklılık mekanizmasının oluşturulması amacıyla üretilen bir bileşik olduğu bilinmektedir (Mazza, 1995).

Ancak en iyi kaynağının üzüm olduğu ve en yüksek oranda renkli üzümlerde bulunduğu tespit edilmiştir. Resveratrol sadece renkli (kırmızı, siyah) üzümlerin kabuk kısmında bulunmaktadır. Renkli üzümlerde bulunan resveratrol maddesinin antioksidant aktivitesi göstererek kılcal damarların tıkanmasını engellediği, apolipoprotein ve lipid sentezinin modülasyonu ile kılcal damarlarda trombosit birikmesini engellediği in vitro, ex vitro ve hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur (Meyer ve ark., 1997;1998).

1.11. Araştırmanın Amacı

Günümüzde artık doğal ve bitkisel ürünlerin iyileştirici etkisi fark edilmiş olup ürünlerin bu özelliğinden faydalanılmaya başlanılmıştır. Son yıllarda kimyasal ilaçların hem pahalı hem de yan etkilerinin fazla oluşundan dolayı alternatif tedavi veya günümüzdeki ismiyle tamamlayıcı tıp (Complementary Medicine) yaklaşımları daha fazla tercih edilmektedir. Bununla birlikte araştırmacılar, etnofarmakolojik ve fitoterapik çalışmalarla, bitkilerden ilaç elde etmeye yönelmişlerdir. Bitkilerde bulunan bazı özel etken maddeler, hem hastalıklardan koruyucu hem de tedavi edici etkiye sahiptir.

Ülkemiz üzüm ihracatın da dünyada %12' lik üretimle 5. sırada bulunmakta olup ülke gelir payında çok önemli bir konumda bulunmaktadır. Türkiye'nin bulunduğu coğrafi konum nedeniyle pek çok üzüm çeşidini barındırmakta olup kuru üzüm, pekmez, pestil, şarap ve ilaç endüstrisinde kullanılmaktadır. Son zamanlarda üzüm meyve ve çekirdeğine yönelik araştırmalar pek çok hastalık tedavisinde önemli rol oynadığını göstermektedir. Örneğin: yüksek tansiyon, göz bozuklukları, diyabet, kalp ve cilt hastalıklarının iyileştirmesinde çok önemli rol oynamaktadır. Bu çalışmada Vitis vinifera meyve ve çekirdeğinden elde edilen ekstraktların deneysel diyabet oluşturun sıçanlarda çeşitli biyobelirteçler üzerine iyileştirici etkilerinin incelenmesi amaçlandı.

2. KAYNAK BİLDİRİŞLERİ

Dünyada ve ülkemizde çok yaygın olan şeker hastalığı ve pek çok hastalığın tedavisinde alternatif tıpta kullanılan bitkilerin iyileştirici etkileri üzerine araştırmalar artarak devam etmektedir. Keza, diyabetin sebep olduğu tahribatı bertaraf etme ve diyabetin iyileştirici etkilerini ortaya koyma yolunda bitkilerin gücünden yararlanma çalışmaları en başta yer almaktadır. Bu çalışmada kullanılan üzüm çeşidinin meyve ve çekirdeğinin şeker hastalığı komplikasyonlarının ve diğer hastalıkların iyileştirici etkilerine yönelik literatürlere rastlamamıştır. Ancak, başka üzüm çeşitlerinin meyve ve özellikle de çekirdeğinin etken maddelerinin çeşitli hastalıkları iyileştirici etkileri, özellikle oksidatif strese karşı antioksidan etkilerinin araştırıldığı araştırmalar ile bu çalışma konusu ile ilgili önemli bazı çalışmaların özeti aşağıda verilmiştir;

Sayın ve ark. (2008)'na göre, süperoksit ve hidrojen peroksit gibi reaktif oksijen ürünlerinin endojen üretiminde artış ile karakterize olan oksidatif stres, endotel tabakasının işlev bozukluğunun temel nedenidir. Oksidatif stres kardiyovasküler hastalıklar, kanser, nörolojik hastalıklar, diyabet, yaşlanma ve diğer pek çok hastalığın patogeneğinde önemli bir rol oynamaktadır. Oksidatif stres ile ilgili savunma mekanizmaları; bu mekanizmaların engellenmesi, onarımı, fiziksel savunma ve antioksidan savunmayı kapsamaktadır. Hücrenin antioksidan savunmasında görev alan enzimlerin ifadenmesini düzenleyici etkileri olduğu gösterilmiş olup, kardiyovasküler hastalıklarda oluşan oksidatif stresin azaltılması için antioksidanların kullanılmasıyla birlikte yeni terapötik yaklaşımlara ışık tutabilecek bir sonuca varılmıştır.

Pari ve Suresh (2008), alkolik karaciğer hastalığının ilerlemesinde oksidatif stresin önemli bir rol oynadığını bildirmiştir.

Farber ve ark. (1998); Halliwell ve Gutteridge, (1989), çalışmalarında normal hücrelerde GSH/GSSG oranı son derece yüksektir. Glutasyon redüktaz bu oranın yüksek kalmasını sağlamakla görevlidir. Glutasyon redüktaz aktivitesi hücrenin redoks durumu tarafından düzenlenir. Aktivitenin yüksek ya da düşük olması oksidatif stresin şiddetine bağlıdır.

Laparra ve ark. (1979), çalışmalarında katezin ve prosiyanidinler gibi sağlık açısından faydalı olduğunu kanıtlaması üzüm çekirdeği ekstratının diyetisyenlikte dengeli beslenme için kullanılmasına yol açtığını belirtmişler.

Murt ve ark. (1980), çalışmalarında karaciğer harabiyeti ve karaciğer hücre membranlarının bozulmasıyla hücre sitoplazmasında bulunan AST ve ALT gibi enzimlerin kan plazmasına geçerek kan serumundaki düzeylerinin yükseldiğini belirtmişlerdir.

Delibaş ve Özçankaya (1995), çalışmalarında serbest radikallerin protein, lipid ve nükleik asitler gibi önemli molekülleri tahrip edecek reaksiyonları başlattığını belirtmişlerdir. Dokularda serbest radikallerin hasarını azaltmak için antioksidan savunma sistemi gibi bazı mekanizmalar bulunmaktadır. Keza, son zamanlarda katarakt, arteroskleroz, Parkinson hastalığı gibi birçok hastalıkta serbest radikallerin rol oynadığını daha belirgin bir hale geldiğini belirtmişlerdir.

Mercan (2004), Serbest radikaller hücrede ekzojen ve endojen kaynaklara bağlı olarak oluşan, bir veya daha fazla eşleşmemiş elektrona sahip, kısa ömürlü, kararsız, düşük molekül ağırlıklı moleküller olarak tanımlanır. Organizmalarda serbest radikaller ve antioksidan savunma sistemleri arasında doğal bir denge söz konusudur.

Papas (1996), klinik çalışmalar antioksidan özellik gösteren gıdaların tüketimi ile bazı hastalıkların görülme ihtimali ve sıklığı arasında ters bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur.

Diplock (1998), E vitamini (tokoferoller), yağda çözünebilen başlıca antioksidanlardan olup tüm hücre membranlarında bulunmakta ve çoklu doymamış yağ asitlerini oksidasyona karşı korumakta olduğunu belirtmiştir.

Reaven ve ark. (1993), diyetle E vitamininin yüksek dozlarda ilavesinin LDL düzeylerini önemli ölçüde artırdığı ve oksidatif strese karşı oldukça koruyucu olduğu bildirilmektedir.

Diplock (1998), çalışmasında askorbik asit de vücudun ekstraselüler sıvılarında bulunan ve suda çözünebilen önemli bir antioksidandır. Vücutta sentezlenemediği için gıdalarla dışarıdan alınması gerekmektedir. Askorbik asidin indirgen bir ajan olmasının yanı sıra E vitaminini rejenere etme özelliğine de sahip olduğunu söylemiştir.

Di Mascio ve ark. (1991), Karotenoidlerin antioksidan aktivitelerini serbest radikal reaksiyonlarına katılarak zararlı hidrojen peroksitlerin oluşum hızını azaltmak suretiyle etkilerini gösterdiğini bildirmiştir.

Diplock (1998), güçlü bir antioksan ve önemli diyet karotenoidlerinden β - karoten; sarı, turuncu sebze ve meyvelerde, yeşil sebzelerde, likopen; domateste ve lutein; brokoli ve lifli yeşil sebzelerde bulunduğunu tespit etmiştir.

Solomon ve ark. (2006) incir meyvesinde polifenol içerik arttıkça özellikle antisiyinin, antioksidan aktivitenin de arttığını göstermiştir.

Çalışkan ve Polat (2011); Turan, A., Celik, I., (2016) Yapmış oldukları çalışmalarda, bazı bitkilerde polifenollerin içeriği, özellikle de antosiyaninlerin miktarındaki artışın antioksidan kapasitesini arttırdığı belirtilmiştir.

Losso ve ark. (2007) Bitki fenol ve polifenoller potansiyel antioksidan aktivitelerinden dolayı oksidatif stresle ilişkili olduğuna inanılan nörodejeneratif hastalıklar, kalp hastalıkları ve kanser gibi patolojik durumların önlenmesinde önemli rol oynar.

Frankel ve ark. (1995); Teissedre ve ark. (1996), fenoller ve kırmızı şarap ta düşük-yoğunluklu-lipoprotein (LDL) in vitro olarak insanda oksidasyonu engellediği tespit edildiğini kanıtlamışlar.

Saito ve ark. (1998), üzüm çekirdekleri monomerik fenolik bileşenlerle zengin kaynaklardır. Monomerik fenolik bileşenlerden, (+)-katezin (poliyfenolik antioksidan bitki metaboliti), (-)-epikatezin ve (-)-epikatezin-3-O-gallate ve dimerik, trimerik ve tetramerik prosiyanidinlerin antimutajenik ve antiviral ajanlardır.

Bagchi ve ark. (1997); Bagchi ve ark. (1998), ayrıca üzüm çekirdeği poliyfenollerinin vitamin C ve E'den çok daha güçlü serbest oksijen radikal temizleyicisi olduğu gösterilmiştir.

Maffei Facino ve ark. (1996), üzüm çekirdeğindeki polifenoller; prosiyanidin veya proantosiyonidin kombine isim olarak adlandırmış olup, son zamanlarda yapılan çalışmalarda üzüm çekirdeğinde bulunan prosiyanidinlerin yangı, artritis ve allerji oluşumunu engelleme gibi birçok etkisinin yanında, kalp hastalıkları ve deri yaşlanmasından korunmada da etkili olduğunu göstermişlerdir.

Çetin ve ark. (2008), sıçan karaciğerinde radyasyonun yol açtığı oksidatif strese üzüm çekirdeği ekstresinin etkisi incelenmiş. Üzüm çekirdeği ekstresi hücre membranında protein ve lipit peroksidasyonunu engelleyerek takiben oksidatif hasarı azalttığı ayrıca üzüm çekirdeği ekstresinin verilmesiyle RTx grubundaki malondialdehid seviyesinde orta derecede bir azalma gözlemlenmiştir.

İkizler ve ark. (1996), çalışmalarında üzüm de bulunan bir antioksidan olan resveratrol, oksidatif stresi önleyerek iskemi/reperfüzyon hasarında koruyucu etki gösterdiğini bildirmişlerdir.

Doğan ve Çelik (2010), etil alkol ile deneysel oksidatif stres oluşturulan sıçanlarda üzüm çekirdeğinin antioksidan ve karaciğer koruyucu etkileri olduğunu ifade etmişlerdir.

Demir ve Yılmaz'ın (2013) STZ ile oluşturdukları Tip 2 diyabet hastalığı üzerine çam yağının etkisini araştırdıkları çalışmada, diyabet grubuna göre çam yağı verdikleri grubun kan glukoz düzeyinde belirgin bir şekilde düşüş ve bu grubun sıçanların canlı ağırlıklarında artış olduğunu gözlemlemişler. Ayrıca lipit peroksidasyon oluşumunu engellediği ve serumda bazı yağ asidi, lipofilik vitaminler ve sterol parametreleri üzerinde olumlu yönde etkiler gösterdiğini belirtmişlerdir.

Özkol ve ark. (2013), STZ ile deneysel DM hastalığı oluşturdukları ratlarda antidiyabetik amaçlı kullandıkları bitkilerin rat karaciğer, kalp, eritrosit, göz ve böbrek dokularında bakılan MDA, GSH, GR, GST ve CAT enzimleri ile kan serumunda bakılan TC, TG, LDL, VLDL ve HDL parametrelerinde anlamlı sonuçlar elde ettiklerini ifade etmişlerdir.

Xie ve ark. (2014), STZ ile deneysel DM oluşturulan ratlarda GSH-Px ile CAT aktivitesinde düşüş görülürken, serum AST, ALT, ALP, kan glukozu ve MDA düzeylerinde artış gözlemlendiğini ifade etmişlerdir.

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

Moreno ve ark. (2003) Üzüm çekirdeği ekstraktının pankreatik lipaz, lipoprotein lipaz ve hormonal duyarlı lipaz gibi yağları metabolize eden enzimler üzerindeki etkilerinin araştırıldığı in vitro çalışmada, ekstraktın bu yağ metabolize eden enzimleri inhibe ettiğini, dolayısıyla diyetdeki yağın absorpsiyonunu engelleyerek adipoz dokularda akümüülasyonunu sınırlamak amacıyla kullanılmasının faydalı olduğu belirtilmiştir .

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Deneylerde Kullanılan Materyaller

Araştırmamızın canlı materyali olan sıçanlar (*Wistar albino*) Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Deney Hayvanları Ünitesinden ünitesinden temin edildi. Çalışmalar sırasında kullanılan sarf kimyasallar Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeler Başkanlığı'nın desteği ile satın alma yoluyla medikallar aracılığı ile temin edildi. Etkilerini araştırmayı düşündüğümüz küşme üzüm çeşidi (*Vitis vinifera* L.) manavdan temin edildi.

3.2. Bitki Ekstraktlarının Hazırlanması

Liyofilize ekstraktı Dalar ve Konczak (2013) metodunun modifiye şekline göre hazırlandı. Van merkez Alaköy üreticisinden alınan küşme üzüm çeşidi (*Vitis vinifera* L.) meyvesi el ile çekirdeklerinden ayrıldı. Çıkarılan çekirdekler çalışma zamanına kadar -20 °C'de muhafaza edildi. Daha sonra bitki meyve ve çekirdeği numunesinden 50 gr tartılarak, bir cam behere konuldu ve 1000 ml saf su ile blenderde parçalandı, beherin üzeri alüminyum folyo ile kapatılıp 24 saat çalkalayıcıda homojenize edildi, daha sonra süzgeçten geçirilen homojenize karışım 10 ml'lik falkon tüplerine pipetlenip 5 dakika 3500 rpm'de santrifüj cihazında santrifüj edildi. Elde edilen supernatant enjektör yardımı ile 0.45 µm'lik hidrofilik filtreden (Millipore) geçirildi. Bu işlem yeniden iki defa daha tekrarlandı ve elde edilen tüm supernatantlar aynı kaba konuldu. Filtreden geçirilen sıvıdan 400 ml alınıp evaporatöre bırakılarak +37°C'de yaklaşık 1 saat 40 dakika buharlaştırmak suretiyle çözücünden arındırıldı. İşlem sonunda yoğunlaştırılan ekstrakt falkon tüplerine konularak -80°C'de 48 saat bekletildildi. Sonra dondurulan numuneler liyofilizatörde 0.030 mBar basınç ve -54°C'de 3 gün boyunca kurutuldu. Elde edilen liyofilize salin fraksiyonu, analiz işlemlerine başlanana dek, -20 °C'de muhafaza edildi. Böylece ekstraksiyon işlemi tamamlanmış oldu.

3.3. Deney Hayvanları

Bu çalışma Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı'nın 25.09.2014 tarihli ve 2014/11 sayılı izni ile yapıldı. Çalışmamızda Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Deney Hayvanları Ünitesinden temin edilen 57 (toksite gurubları+deney gurubları) adet *Wistar albino* ırkı 3-4 aylık ve ağırlıkları 150-240 g arasında değişen dişi sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar tartılarak canlı ağırlıkları not edildi. Ayrıca çalışmaya başlamadan önce sıçanların kan glukoz değerlerine de bakıldı. Sıçanlar ($25\pm1^{\circ}\text{C}$) oda sıcaklığında 12 saat aydınlık/12 saat karanlık ışık periyodunda ve *ad libitum* olarak beslendi.

3.3.1. Toksisite testi

Toksisite testi için her grupta 4 sıçan bulunacak şekilde meyve ve çekirdeği ekstraktı için 2 grup oluşturuldu. OECD'ye göre limit doz olan 2000 mg/kg üzüm meyve ve çekirdeği ekstresi oral olarak verildi. 3 günlük uygulama süresi boyunca sıçanlarda ölüm, makroskopik ve fizyolojik olarak olumsuz bir durum gözlenmedi.

3.3.2. Streptozotosin (STZ) ile deneysel diyabet oluşturulması

Deneysel çalışmada kullanılan 49 sıçandan kontrol grubu dışındaki tüm gruplara; STZ, pH'ı 4.5 olan 0.1 M buffer sitrat içinde çözünmesiyle oluşan çözeltisi canlı ağırlıklarına göre tek doz 55 mg/kg olmak üzere intra peritoneal olarak uygulandı ve diyabet modeli oluşturuldu. 72 saat sonra sıçanların kuyruk veninden alınan kan örneklerine kan glukoz ölçüm cihazı ile bakılarak, sıçanların açlık kan şekerleri ölçüldü ve glukoz seviyeleri 200 mg/dL'nin üzerinde olan sıçanlar diyabetik olarak kabul edilerek çalışmaya dahil edildi (Eidi ve ark., 2009).

3.3.3. Deney gruplarının oluşturulması

Çalışmada kullanılan 54 adet sıçan, her grupta rastgele seçilmiş 7 sıçan olmak üzere toplam 7 gruba ayrıldı. Gruplar çalışmanın amacına uygun olacak şekilde aşağıdaki şekilde dizayn edildi.

Gruplar; I.Grup; Normal Kontrol (NK), II. Grup; Diyabet Kontrol (DK), III. Grup diyabetik+akarboz (doz 20 mg/kg) (DA), IV. Grup; diyabetik+üzüm meyvesi ekstresi 100 mg/kg (DM1), V. Grup; diyabetik+üzüm meyvesi ekstresi 200 mg/kg (DM2), VI. Grup; diyabetik+üzüm çekirdeği ekstresi 100 mg/kg (DÇ1) ve VII. Grup; diyabetik+üzüm çekirdeği ekstresi 200 mg/kg (DÇ2) olacak şekilde gruplandırıldı.

1. **Grup (n=7): Normal Kontrol Grubu (NK):** Bu gruba günlük su ve yemlerinin verilmesi dışında herhangi bir şey uygulanmadı.
2. **Grup(n=7): Diyabet Kontrol Grubu (DK):** Bu gruba STZ (55 mg/kg) intra peritoneal (ip) yolla uygulanıp diyabet oluşturuldu. Gruba çalışma boyunca günlük su ve yemlerinin verilmesi dışında herhangi bir şey uygulanmadı.
3. **Grup (n=7): Diyabet+Akarboz Grubu (DA):** Bu gruba STZ (55 mg/kg) intra peritoneal (i.p) yolla uygulandı ve akarboz tabletleri (20 mg/kg) suda çözülerek oral gavaj yoluyla verildi.
4. **Grup (n=7): Diyabet+Üzüm Meyvesi Ekstresi Grubu (DM1):** Bu gruba STZ (55 mg/kg) intra peritoneal (ip) yolla ve üzüm meyve ekstraktı (100 mg/kg) oral gavaj yoluyla verildi.
5. **Grup (n=7): Diyabet+Üzüm Meyvesi Ekstresi Grubu (DM2):** Bu gruba STZ (55 mg/kg) intra peritoneal (ip) yolla ve üzüm meyve (200 mg/kg) oral gavaj yoluyla verildi.
6. **Grup (n=7): Diyabet+Üzüm Çekirdeği Ekstresi Grubu (DÇ1):** Bu gruba STZ (55 mg/kg) intra peritoneal (ip) yolla ve üzüm çekirdeği ekstraktı (100 mg/kg) oral gavaj yoluyla verildi.
7. **Grup (n=7): Diyabet+Üzüm Çekirdeği Ekstresi Grubu (DÇ2):** Bu gruba STZ (55 mg/kg) intra peritoneal (ip) yolla ve üzüm çekirdeği ekstraktı (200 mg/kg) oral gavaj yoluyla verildi.

Sıçanlar uygun nemde (ortalama % 60 düzeyinde), 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık döngüsünde ad libitum olarak beslendi. Ayrıca kafesler her gün temizlendi. Diyabet oluşturulduktan sonra gruplara ekstrakt vermeye başlandı. Bitki ekstraktı

verilmeye başlandığı günden itibaren 0. gün 7. gün, 14. gün ve 21. gün kan glukoz değerleri, sıçanların kuyruk veninden alınan kan ile glukometrede ölçülerek kaydedildi. Ölçümlerin yapıldığı günlerde, ayrıca 0. saat açlık kan şekeri ve ekstraktın verilmesini takiben 2. saat ve 4. saatlerde de kan şekeri ölçümleri yapıldı.

Deney süresi 21 gün boyunca devam etti. Ayrıca deneme boyunca sıçanların günlük su ve yem tüketimi ile haftalık canlı ağırlıkları belirli bir plan dâhilinde kaydedildi.

3.4. Kan ve Doku Örneklerinin Alınması

Deney 21 günlük muamele sonunda sıçanlar %10'luk ketaminle (20 mg/kg vücut ağırlığı) anesteziye alındıktan sonra, gerekli olan kan enjektörler yardımıyla hayvanların kalbinden alındı. Kanlar EDTA'lı ve biyokimya cam tüplere konuldu. EDTA'lı kan HbA1c ve eritrosit paketi için kullanıldı. Biyokimya tüplerindeki kan ise serumda bakılması gereken parametreler için kullanıldı. Serumda yapılacak parametreler ile eritrositlerdeki MDA içerikleri ve GSH seviyeleri tayinler aynı gün bakıldı. Eritrosit paketleri elde edildikten sonra derin dondurucuda -80 °C'de katalaz (CAT), süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GSH-Px), glutatyon S-transferaz (GST) ve glutatyon redüktaz (GR) enzim aktivite tayinlerine kadar saklandı. Ayrıca deneme sonunda ketamin ile bayıltılan sıçanların karaciğer, beyin, bağırsak ve böbrek dokuları alındıktan sonra fizyolojik suyla yıkandı ve analizlerin yapılacağı zamana kadar derin dondurucuda (-80°C) muhafaza edildi. Dokularda yapılan analizlerin tayini için doku homojenizasyonu gerçekleştirildi. Homojenizasyon sonrası elde edilen doku supernatantlarında CAT, SOD, GSH-Px, GST ve GR enzim aktiviteleri ile GSH seviyeleri ile MDA düzeylerine bakıldı (Xia ve ark., 1994). Ayrıca bağırsak dokusu supernatantlarında α -glukozidaz aktivitesine bakıldı (BioVision α -glukozidaz kiti, 2017).

3.5. Eritrosit Paketinin Hazırlanması

Yapılan deney sonunda gerekli olan kan enjektörler yardımıyla hayvanların kalbinden EDTA'lı cam tüplere alındı. Bir saat +4 °C'de bekletildikten sonra 3000 rpm'de +4 °C'de soğutmalı santrifüjde 15 dakika santrifüj edildi. Oluşan plazma atılarak altta kalan hacme eşit oranda serum fizyolojik (%0.9 NaCl) eklenerek eritrositlerin yıkanması gerçekleştirildi. Serum fizyolojik eklenen tüpler +4°C'de 2000 rpm'de 8 dakika santrifüj

edildi. Eritrosit yıkama işlemi üç kez tekrarlandı. Elde edilen eritrosit paketinde malondialdehit ile redükte glutasyon tayini gerçekleştirildikten sonra elde edilen eritrosit paketi (-80 °C’de) difrize konularak muhafaza edildi. CAT, SOD, GSH-Px, GST ve GR enzim aktiviteleri tayinine kadar eritrosit paketleri derin dondurucuda -80 °C’de muhafaza edildi. Sonraki aşamalarda hazırlanan bu eritrosit paketlerinde SOD, GSH-Px, GST, GR ve CAT aktivitelerine bakıldı.

3.6. Doku Süpernatantların Eldesi

Dokularda antioksidan enzim ile redükte glutasyon seviyesi ve malondialdehid tayinleri için derin dondurucuda (-80°C) bekletilen sıçanların beyin, böbrek, ince bağırsak ve karaciğer dokuları oda sıcaklığına gelinceye kadar aşamalı bir şekilde çözünmesi sağlandı. Ekstraksiyon için 0.32 mol/L sukroz, 1 mmol/L EDTA, 10 nm/L Tris HCl (pH 7.4) içeren tampon hazırlanarak 500 mg dokular dijital terazide (Chyo JI-180) tartıldı ve üzerine 5 mL soğuk tampon eklendi. Dokular cam bagetle iyice ezildikten sonra ultrasonik homojenizatörde 3-5 dakika homojenize edildi. Homojenat hemen +4 °C’de 30 dakika 9500 rpm’de soğutmalı santrifüj cihazında (BHG Hermle) santrifüj edildi. Karaciğer, beyin, ince bağırsak ve böbrek dokusundan elde edilen berrak süpernatantlar hedeflenen parametre tayinlerinde kullanmak için hazır hale getirildi (Xia ve ark., 1994; Marklund, 1990).

3.7. Analizlerde Kullanılan Cihazlar ve Malzemeler

EDWARDS liyofilizator, ARE Heating Magnetic Stirrer/WELP Scientifica Manyetik karıştırıcı, BUCHİ Evaporator, Gallenkamp çalkalayıcı, Nüve NM 110 vorteks, Precisa XR-205SM-DR hassas terazi, Chyo JI-180 dijital terazi, Hettich Universal 320 R soğutmalı santrifüj, BHG Hermle Z 320 K soğutmalı santrifüj (14.000 rpm), BM 101 Nüve sıcak su banyosu, Nickel Weston-S-Mare Avon/Clifton sıcak su banyosu, Mettler Toledo İnlab Expert Pro-ISM Seven Excellence pH metre, Eppendorf plus mikro pipet, Uğur derin dondurucu, Wisecryo difiriz (-80 °C), Shimadzu UV/VIS-1201 spektrofotometre, 20 KHz Jencons Ultrasonic homojenizatör, Kross saf su cihazı, Accu-Chek Go (Roche) glukometer, Falkon 50 ml plastik tüp, 0.45 µm’lik hidrofilik (Millipore) filtre, enjektör,

EDTA'lı tüpler ve biyokimya tüpleri, alüminyum folyo, parafilm, makas, plastik süzgeç, neşter, kurutma kağıdı, Whatman süzgeç kağıdı No.42.

3.8. Analizlerde Kullanılan Kimyasal Maddeler

Streptozotosin (STZ, 2-deoxy-2-3(methyl-3-nitrosoureido)-D glucopyranose) sigma, Akarboz 50 mg'lık tabletler, Ketamin (ketasol), SOD ve GSH-Px enzim kiti (RANSOD), H₂O₂, Potasyum dihidrojen fosfat (KH₂PO₄), Disodyum hidrojen fosfat (Na₂HPO₄), Ditiobis 2- nitrobenzoik asit (DTNB), Sodyum sitrat, EDTA, Tris (Hidroksi metil amino metan hidroklorit tris HCl), Hidroklorik asit (HCl), Beta Nikotinamid Adenindinükleotit fosfat (NADPH), GSH, GSSG, 1-kloro 2-4 dinitro benzen asit (CDNB), Etanol, Sodyum klorür (NaCl), Sodyum hidrojen fosfat (NaHPO₄), Sodyum dihidrojen fosfat (NaH₂PO₄), Bütillenmiş hidroksitolüen (BHT) Tiyobarbitürik asit (TBA), Triklor asetik asit (TCA), Sodyum hidroksit (NaOH), Metafosforik asit.

3.9. Analizlerin Yapılması

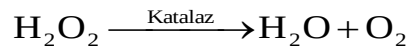
3.9.1. Serum parametrelerin belirlenmesi

AST, ALT, LDH enzim seviyeleri ile kreatinin, üre, kan glukozu ve lipid profili parametreleri olan TG, TC ve HDL-c düzeyleri otoanalizör (Roche Hitachi Cobas integra 800) aracılığıyla hazır kitler kullanılarak fotometrik yöntemle tespit edildi. Total kanda ise HbA1c düzeyleri otoanalizatör (Roche Hitachi integra 400-Plus) kitleri (DPC; Diagnostic Products Corporation, USA) kullanılarak belirlendi.

3.9.2. Katalaz (CAT) enzim tayini

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

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



Katalaz tarafından H_2O_2 'in dekompoze olma oranı, spektrofotometrede 240 nm dalga boyunda okundu. Çünkü H_2O_2 , ışığı bu dalga boyunda absorbe etmektedir. Kullanılan solüsyonlar aşağıda tablodaki gibi hazırlanarak fosfat tamponları hazırlandı.

Çizelge 3.1. CAT fosfat tamponun hazırlanışı (pH:7,5)

Kimyasal	MA(g/mol)	50 mM (g)	Son Hacim dH ₂ O (mL)	Solüsyon adı
KH ₂ PO ₄	136,09	6.85	1000	A
Na ₂ HPO ₄ .12H ₂ O	358,14	17.907	1000	B1
Na ₂ HPO ₄ .2H ₂ O	178,14	8.97	1000	B2
Na ₂ HPO ₄ (saf)	141,96	7.08	1000	B3

Çizelge 3.2. CAT fosfat tampon solüsyonların karıştırılarak hazırlanması

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

H_2O_2 çözeltisi absorbansı 0.500 nm'ye tampon ile ayarlanmış olan H_2O_2 'li fosfat tamponudur. Yaklaşık 300 mL, pH 7,50 mM olan fosfat tamponu renkli kaba (plastik, cam, mika olabilir) aktarılır. Spektrofotometre 240 nm'de fosfat tamponuna göre sıfırlanıp renkli kaptaki tampona 10-20 µL hacimlerle H_2O_2 ilave edilir. Optik Dansite (OD) 0.500 nm dalga boyunda ayarlanıncaya kadar devam edilir.

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

Çizelge 3.3. CAT tampon ve örneklerin küvete pipetlenmesi

	Kör (mL)	Numune (mL)
Fosfat Tamponu	2.99	-
H_2O_2 çözeltisi	0.01	-
H_2O_2 'li fosfat tamponu	-	2.99
Süpernatant	-	0.01

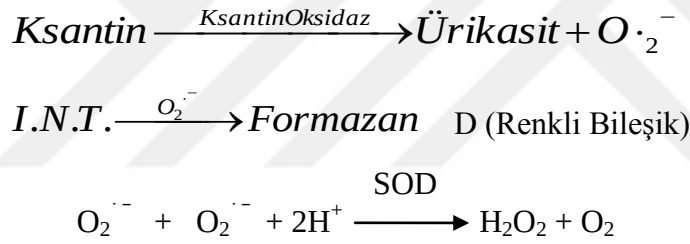
Hesaplama

$$K = \{[2.3 \times \log (OD1/ OD2)] / \Delta t (sn)\}$$

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

3.9.3. Süperoksid Dismutaz (SOD) enzim tayini

Prensip: Süperoksid dismutazın rolü, oksidatif enerji basamağında üretilen toksik süperoksid radikalini ($O_2^{\cdot -}$), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve moleküler oksijene (O_2) dismutasyonunu hızlandırmaktır. Bu metotla aşağıdaki formülde görüldüğü gibi ksantin ve ksantin oksidaz kullanılarak süperoksid radikali, 2-(4-iodophenyl)-3-(4-nitrophenol)-5-phenyltetrazolium chloride (INT) ile kırmızı boya formuna dönüşür. SOD aktivitesi, bu reaksiyonun inhibisyon derecesi ile ölçülür (McCord ve Fridovich, 1969).



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

Deneyin yapılışı: SOD enzim aktivitesi Randox-Ransod enzim kiti ile spektrofotometrede (Shimadzu UV/VIS-1201) 505 nm'de 37 °C'de ölçüldü (Randox Lab., 1996). Analiz materyali olarak daha önce hazırlanan ve analiz zamanına kadar -80°C'de

derin dondurucuda muhafaza edilen eritrosit paketi ve supernatantlar kullanıldı. Eritrosit paketi ve supernatant 10 µl alınarak 2500 µl 0.01 M fosfat tamponu (pH = 7.0) ilave edilerek 251 katı sulandırıldı (F=251). İnhibisyonun % 30-60 arası olması sağlandı. Küvete aşağıdaki ayıracılar pipetlendi.

Çizelge 3.4. Küvete SOD ayıracıların pipetlenmesi

	Standart S1 (µL)	Standart S2 (µL)	Örnek (µL)	Kontrol (µL)
Sulandırılmış Ransod Ör.	15	-----		
Standart		15		
Suland Ör.			15	
Sulandırılmış Kontrol				15
Karışık Substrat (R1)	500	500	500	500
Ksantin Oksidaz (R2)	75	75	75	75

İçerik karıştırılarak ve ilk absorbans A_1 30 saniye sonra okunarak eş zamanlı olarak başlatıldı. Son absorbans A_2 3 dakika sonra okundu.

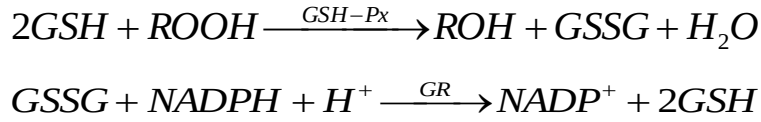
Hesaplama: Spektrofotometreden alınan optik dansite sonuçları aşağıdaki denklemde yerine konarak SOD enzimi % inhibisyonları hesaplandı.

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

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

3.9.4. Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px) enzim tayini

Prensip: Glutasyon peroksidaz (GSH-Px), formülde görülen kumen hidroksidin ile indirgenmiş glutasyonu (GSH) okside eden reaksiyonunu katalizler. Ortamda glutasyon redüktaz (GR) ve NADPH var ise yükseltgenmiş glutasyon (GSSG), NADPH'ın $NADP^{+}$ ye oksidasyonu ile GSH'a indirgenir ve enzim aktivitesi, 340 nm'de absorbanstaki değişime göre ölçülmektedir (Paglia ve Valentine, 1967).



Ayır��lar	Konsantrasyonları
1.Ayır��	
Glutasyon	4.0 mmol/l
G.Reduktaz	≥ 0.5 U/l
NADPH	0.28 mmol/l
2.Tampon	
Fosfat	0.05 mol/l pH 7.2
EDTA	4.3 mmol/l
3.Kumen Hidroperoksit	0.18 mmol/l
4.Sulandırma Ayır��	

Deneyin yapılışı: Glutasyon peroksidaz enzim aktivitesi, Randox-Ransel enzim kitleri ile spektrofotometrede 340 nm'de ultraviyole metotla 37 °C'de        (Randox Lab., 1996). Analiz materyali olarak, daha önce hazırlanan ve analiz zamanına kadar -80  C'de derin dondurucuda muhafaza edilen eritrosit paketi ve supernatantlar kullanıldı. Analiz için eritrosit paketi ve supernatant 10   l alındı ve 2 ml sulandırma ayır   ile sulandırıldı (F=201).

Çizelge 3.5. GSH-Px ayır  ların küvete pipetlenmesi

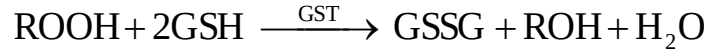
	Sulandırılmış ��rnek (��L)	Ayır�� K��r�� dH ₂ O (��L)
��rnek	10	10
Ayır�� (R1)	500	500
Kumen (R2)	20	20

Küvetler karıştırıldıktan sonra, örnek ve k  r  n absorbanslar değerlerine 1 dakika sonra bakıldı. Zaman başlatılmasından, 1 ve 2 dakika sonra absorbans değerleri tekrar       erek dakika absorbans değişimi hesaplandı.

Hesaplama: U/g doku veya ml eritrosit paketi = 8412 x 75   l   A 340 nm/dakika. Numune ve k  r  n tüm doku sonuçları için, numune değerinden (U/g), k  r değeri (U/g)   ıkarıldı. Sulandırma oranları da hesaba katılarak sonuçlar tüm dokuda U/g doku, eritrositler için U/ml olarak hesaplandı.

3.9.5. Glutasyon S-transferaz (GST) enzim tayini

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



Deneyin yapılışı: Analiz materyali olarak daha önce hazırlanan ve analiz zamanına kadar -80°C’de derin dondurucuda muhafaza edilen eritrosit paketi ve doku supernatantlar kullanıldı. Çizelge 3.6’da ki miktarlarda çözeltiler 3 ml quvartz küvette, 340 nm de absorbans ölçümü gerçekleştirildi. Absorbanslar 3 dakika boyunca 15 saniyede bir kaydedildi. Absorbans aralığındaki değişimin lineer olduğu kısımdan dakika başına absorbans değişimi tespit edildi ($\text{EU} = 3 (\text{A} / 9.6)$) formülünden seyreltme faktöründe hesaba katılarak hesaplamalar yapıldı. GST aktivitesi dokular için U/g doku, eritrositler için U/mL olarak hesaplandı.

Çizelge 3.6. GST aktivitesi ölçümünde kullanılan çözeltiler ve numune oranları

	Kör	Numune	Son kon. (mM)
Pbs	2.7 ml	2.7 ml	100 mM
Distile Su	0.1 ml		
CDNB	0.1 ml	0.1 ml	1 mM
GSH	0.1 ml	0.1 ml	1 mM
Süpernatant		0.1 ml	

3.9.6. Lipid Peroksidasyon (MDA) tayini

Prensip: Yağ asitlerinin, serbest radikallerle reaksiyonu sonucu oluşan peroksidasyon ürünlerinden malondialdehid, tiyobarbiturik asit ile renkli forma girmesi ile ölçülür (Slater, 1984; Sushil ve ark., 1989).

Ayrıçalar

1. EDTA Çözeltisi (0.1 M) : 37.224 g EDTA-Na₂H₂O 1 litre distile suda eritildi.

2.BHT Çözeltisi (%88): 0.220 g BHT 25 ml mutlak alkolde çözünmesi sağlandı.

3.NaOH Çözeltisi (0.05 N) : 2 g NaOH 1 litre distile suda eritildi.

4.TBA Çözeltisi (%1) : 1 g TBA, 100 ml'ye 0.05 N NaOH ile tamamlandı.

5.TCA (% 30) : 30 g TCA 100 ml distile suda eritildi.

6.Fosfat Tamponu : 8.1 g NaCl, 2.302 g Na₂HPO₄, 0.194 g NaH₂PO₄ distile suda eritilerek 1 litreye tamamlandı. pH'sı 7.4 'e ayarlandı.

Deneyin yapılışı: Lipid peroksidasyon ürünü malondialdehid seviyesi, tiyobarbitürik asit (TBA) reaktifi ile renk reaksiyonu sonucu spektrofotometrede maksimum 532 ve 600 nm'de absorbanslar ölçülür. 600 nm'de ölçüm yapılan hemoglobinden ileri gelen absorbans miktarı, 532 nm'deki absorbans miktarından çıkartılır.

Bir tüpe eritrosit paketinden ve süpernatanttan 200 µl alınarak üzerine 800 µl fosfat tamponu ve 25 µl BHT ile süspanse edildi, sonra 500 µl % 30'luk TCA eklendi. Tüpler vortekste karıştırılarak 2 saat -20 °C'de derin dondurucuda tutuldu. Oda sıcaklığına geldikten sonra 15 dakika 2000 rpm'de santrifüj edildi. Süpernatantın 1 ml'si alınarak başka tüplere aktarıldı. Bunların üzerine 75 µl EDTA-Na₂H₂O, 250 µl TBA eklendi. Tüpler vortekste karıştırıldı ve 15 dakika sıcak su banyosunda (+90°C) tutuldu. Sonra oda ısısına getirilerek spektrofotometrede 532 nm optik dansiteleri (eritrositlerde 532 nm OD den 600 nm OD çıkartılarak hemoglobindeki MDA miktarı ortadan kaldırıldı) okundu (Jain ve ark., 1989).

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

A = Absorbans a = Ekstinksiyon katsayısı

b = Işık yolu c = Konsantrasyon

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

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

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

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

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

3.9.7. Redükte Glutasyon (GSH) tayini

Prensip: Eritrosit GSH okumasında kullanılan çöktürücü çözelti (presipitasyon) ile sülfidril (SH) taşımayan tüm çözelti ile çöktürülür. Doku supernatantlarında ise fosfat

tamponu kullanılmasıyla indirgenmiş glutatyon (GSH), elde edilecek berrak sıvıda sülfidril gruplarının DTNB (5,5'-(2-ditiobis) nitrobenzoik asit) ile reaksiyonu sonucu sarı rengin oluşumu ile ölçüm yapılmaktadır. Eritrosit dokusunda GSH miktarında düşüş olabileceği ihtimaline karşı 24 saat içerisinde, spektrofotometrede 412 nm'de gerçekleştirilmektedir (Beutler ve ark., 1963; Rizzi ve ark., 1988).

Ayıraçlar:

1. Çöktürücü içeriği: 1.67 g metafosforik asit, 0.2 g EDTA, 30 g NaCl 100 mL dH₂O'da eritilerek çözünmesi sağlandı.
2. Fosfat Çözeltisi: 0.3 M disodyum fosfat distile su ile hazırlandı.
3. DTNB (Ellman's Ayıracı): 40 mg DTNB, %1 sodyum sidrat, 100 ml'ye distile su ile tamamlandı.

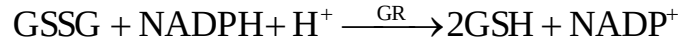
Deneyin yapılışı: EDTA'lı tüm kandan 200 µl alındı. Üzerine 1.8 mL dH₂O eklenerek hemolizi gerçekleştirildi. 3 ml çöktürücü çözelti ile hemolizat karıştırılır ve 5 dakika beklendi. Karışım watman süzgeç kağıdından (No 42) süzüldü. Örnek numuneden elde edilen süpernatantın 2 ml'si başka tüpe aktarıldı. Tüpün üzerine 8 mL fosfat çözeltisi eklenip vortekslendikten sonra sıcak su banyosunda 60 °C'de 10 dakika bekletildi. Sıcak su banyosundan çıkarılan örnek oda ısısına geldikten sonra üzerine 1 mL DTNB ayıracı eklendi. Standart için, 40 mg GSH çözeltisi taze olarak hazırlandı. Spektrofotometrede (Shimadzu UV/VIS-1201) 412 nm'de köre karşı standart numunelerin optik dansite değerleri okundu. Diğer dokularda ise (beyin, böbrek ve karaciğer) süpernetantlardan 1 mL alınıp üzerine 5 mL fosfat tamponu eklenerek vortekslendikten sonra benmaride 60 °C'de 10 dakika bekletildi. Sıcak su banyosundan çıkartılan örnekler oda ısısına geldikten sonra üzerlerine 1 mL DTNB ayıracı konuldu ve Shimadzu UV/VIS-1201 spektrofotometrede 412 nm'de blanka karşı standart numunelerin optik dansiteleri okundu. Dokuların birimi mg/g , eritrositlerin ise mg/mL olarak hesaplandı (Beutler ve ark., 1963; Rizzi ve ark., 1988).

3.9.8. Glutatyon Redüktaz (GR) Enzim Tayini

Prensip: GR enzim, NADPH tarafından GSSG'nin GSH'a indirgenmesini kataliz eder. GR enzim aktivitesi (EU), 37 °C'de 340 nm dalga boyunda dakika başına harcanan NADPH miktarı hesaplanmaktadır. 5 dakika boyunca ölçülen absorbansın lineer olan

kısmı dakika başına hesap edilir ($A = \epsilon \times b \times c$), (Carlberg ve Mannervik, 1985). GR enzim aktivitesi dokular için U/g doku, eritrositler için U/mL olarak hesaplanmaktadır.

Deneyin yapılışı: Analiz materyali olarak, daha önce hazırlanan ve analiz zamanına kadar $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de derin dondurucuda muhafaza edilen eritrosit paketi ve supernatantlar kullanıldı. Aşağıdaki tabloda yer alan miktarlarda çözeltiler ve numuneler uygun şekilde karıştırılarak ölçüm yapıldı.

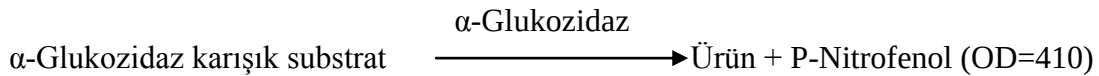


Çizelge 3.7. GR aktivitesi ölçümünde kullanılan numune ve çözelti miktarları

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

3.9.9. İnce Bağırsakta α -Glukozidaz Spesifik Enzim Aktivite Tayini

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



α -Glukozidaz aktivite deney protokolü:

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

Çizelge 3.8. Kit solüsyonları ile örneklerin 96 kuyucuklu plaklara bırakılması

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

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

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

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

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

Son hacim 100 µL'ye tamamlanır.

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

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

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

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

Bu karışımlar 96 kuyucuklu düz tabanlı plakalara konulduktan sonra her okuma öncesi orta şiddette karıştırılır. Cihaz 410 nm, kinetik moda ayarlanır, 45 dk. boyunca 3 dk'da bir okuma olacak şekilde toplamda 15 ölçüm yapılır. Ölçüm sonrası aktivitenin lineer olarak en iyi gerçekleştiği örnek konsantrasyonu (ör: 20 µL örnek eklenen reaksiyon karışımı) belirlendikten sonra diğer tüm süpernatant veya serum örnekleri o oranda kullanılarak 15-60 dk. aralığında 3 dk. bir ölçüm alınarak tüm örneklerde okuma yapılır.

3-Hesaplama: α -Glukozidaz örneklerin hesaplanması

Örnek enzim aktivitesinin eğimi (OD/dk)=OEA

Standart eğrinin eğimi (OD/dk)=SEE

Kuyucuklara eklenen örnek hacmi (ul)=V

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

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

3.10. İstatistiki Analizler

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

4. BULGULAR

Van yüzüncü yıl üniversitesi deney hayvanları ünitesinde çalışma için 57 rat (Wistar albino) temin edildi. Ratlardan 8 tanesi toksisite testi için kullanıldı. Geriye kalan 49 adet sıçandan biri kontrol grubu olmak üzere her grup 7 sıçandan oluşacak şekilde rastgele toplam 7 grup oluşturuldu. Gruplar: I.Grup; Normal Kontrol (NK), II. Grup; Diyabet Kontrol (DK), III. Grup diyabetik+akarboz (doz 20 mg/kg) (DA), IV. Grup; diyabetik+üzüm meyvesi ekstresi 100 mg/kg (DM1), V. Grup; diyabetik+üzüm meyvesi ekstresi 200 mg/kg (DM2), VI. Grup; diyabetik+üzüm çekirdeği ekstresi 100 mg/kg (DÇ1) ve VII. Grup; diyabetik+üzüm çekirdeği ekstresi 200 mg/kg (DÇ2) olacak şekilde guruplandırıldı. Şeker hastalığı oluşturmak için STZ [45 mg/kg, intra peritoneal (i.p)] kullanıldı. Çalışmanın 21 günlük uygulama süresince 0. gün, 7. gün 14. gün ve 21. gün ratların kan glokoz değerlerine bakıldı. Çalışma boyunca ratların yem ve suyunda herhangi bir kısıtlamaya gidilmedi Çalışma sonunda ratlar ketamin (20 mg/kg (i.p)) anesteziye alındıktan sonra kalplerinden alınan kan serumlarında AST, ALT, LDH enzim seviyeleri, lipid profili (TG, TC, ve HDL-c), kreatinin (CRE), üre ile total kanda HbA1c düzeyleri Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi'ne bağlı Dursun Odabaşı Tıp Merkezi biyokimya laboratovlarında bakıldı. Ayrıca karaciğer, beyin, böbrek ve eritrosit dokusu örneklerinde antioksidan kapasite etkinliğinin göstergesi olarak değerlendirilebilecek antioksidan enzimlerden katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GSH-Px), glutatyon S-transferaz (GST), glutatyon redüktaz (GR), süperoksid dismutaz (SOD) aktiviteleri redükte glutatyon (GSH) seviyesi ve Malondialdehit (MDA) düzeyleri ile ince barsak dokusunda α -glukozidaz enzim aktitesi tespit edildi.

Çizelge 4.1. Denemenin farklı günlerinde ratların canlı ağırlıkları

	GRUPLAR						
	NK	DK	DA	DM1	DM2	DÇ1	DÇ2
GÜNLER	X $\pm$ SD	X $\pm$ SD	X $\pm$ SD	X $\pm$ SD	X $\pm$ SD	X $\pm$ SD	X $\pm$ SD
0. Gün	197,7 $\pm$ 29,6	197,9 $\pm$ 16	215,3 $\pm$ 12,4	203 $\pm$ 8,4	210,5 $\pm$ 10,1	195,9 $\pm$ 9	204,5 $\pm$ 11,6
6. Gün	203,1 $\pm$ 29,5	194,9 $\pm$ 16,1	217,7 $\pm$ 12,7	207,6 $\pm$ 8,6	209,7 $\pm$ 11,9	198,3 $\pm$ 8	206,3 $\pm$ 11,2
10. Gün	209,5 $\pm$ 29	191,1 $\pm$ 16,2	222,1 $\pm$ 12,5	210,9 $\pm$ 8,7	210,7 $\pm$ 9	197,4 $\pm$ 7,5	207,2 $\pm$ 12,1
15. Gün	214,7 $\pm$ 29,4	186,9 $\pm$ 15,3	222,7 $\pm$ 13,4	211,5 $\pm$ 9,6	211,7 $\pm$ 10,9	196,3 $\pm$ 9,4	208,8 $\pm$ 11
21.Gün	221 $\pm$ 29,4	182,4 $\pm$ 16,2	226,4 $\pm$ 11,5	213 $\pm$ 10,2	211,2 $\pm$ 10,9	201,2 $\pm$ 7,4	206,1 $\pm$ 11,3

*: Grup içinde başlangıç gün'e (0.) göre aradaki fark önemlidir (p<0.05).

Çizelge 4.1.'deki sonuçlara göre; muamelenin farklı günlerindeki ratların ağırlıkları başlangıç ağırlıkları ile mukayese edildiğinde DK grubunda azalış tespit edilirken, diğer gruplarda ise artış meydana geldi. Ancak, bu azalma ve artışlar istatistiksel açıdan önemli olmadığı ($p>0.05$) tespit edildi.

Çizelge 4.2. Ektraktların muamelesinden sonra farklı saatlerdeki kan glukoz değerleri

ÖLÇÜM SAATLERİ(Glukoz mg/dL)	GRUPLAR						
	NK	DK	DA	DM1	DM2	DÇ1	DÇ2
	X ± SD	X ± SD	X ± SD	X ± SD	X ± SD	X ± SD	X ± SD
0.Saat	75,5±2,2	499,8±27	245,3±23,1	380,3±19,9	326,1±3,26	248±26	195,7±7,5
2.Saat	79,3±2,9*	534,8±33,4	267,1±32,9	382,2±22	331,8±32,7*	237,2±14,6*	192,8±6,1
4.Saat	83,8±3,1	579±19	272,3±32,6	385,6±26,8	334,8±32,3*	222,5±30,6*	189±4,1

*:0. saate göre 2. saat ve 4. saatlerde ölçülen kan glukoz değerlerindeki değişiklik istatistiki açıdan önemlidir ($p\leq 0,05$).

Çizelge 4.2.'deki sonuçlara göre; 2. ve 4. saatlerin glukoz değerleri sıfıncı saat ile karşılaştırıldığında ikinci saatte NK grubundaki artış istatistiksel açıdan önemli ($p\leq 0.05$) idi. DM2 grubunun kan glukoz değerleri sıfıncı saat ile karşılaştırıldığında 2. ve 4. saatte istatistiksel açıdan önemli ($p\leq 0.05$) artış tespit edildi. Keza, saatlik kan glukoz değerleri sıfıncı saat ile karşılaştırıldığında 2. ve 4. saatlerde DÇ1 grubunda istatistiksel açıdan önemli ($p\leq 0.05$) azalış tespit edildi.

Çizelge 4.3. Denemenin farklı günlerinde ratların kan glukoz değerleri

GÜNLER	GRUPLAR						
	NK	DK	DA	DM1	DM2	DÇ1	DÇ2
	X ± SD	X ± SD	X ± SD	X ± SD	X ± SD	X ± SD	X ± SD
0. Gün	72,7±9,6	474,4±154,6	247,3±113,4	390,1±90	289,3±80	253,7±108,3	205,4±45,5
7. Gün	75,4±11	483,6±92,9	274,9±80,6	378,3±67,2	328,9±74	253,7±112,6	187,9±17,2
14. Gün	75,7±12,4	504,7±112,9	219±43,7	353,4±96,7	368,1±102,8*	230,9±75,2*	192,3±13,8
21. Gün	78±8,6	536,4±65	239,9±36,5	399,4±122,5	317,9±35,1	225,1±91,5*	182±11,9

*: Grup içinde başlangıç gün'e (0.) göre değişiklik istatistiki açıdan önemlidir. ($p\leq 0.05$).

Çizelge 4.3.'deki sonuçlara göre; haftalık kan glukoz değerleri sıfıncı gün ile karşılaştırıldığında 7. günde gurplarda artmalar ve azalmalar olmasına rağmen bu artmalar ve azalmalar istatistiksel açıdan önemli olmadığı ($p>0.05$) tespit edildi. Haftalık kan glukoz değerleri sıfıncı gün ile karşılaştırıldığında 14. gün DM2 grubundaki artma

istatistiksel açıdan önemli ($p \leq 0.05$) olduğu tespit edilirken DÇ1 grubunda istatistiksel açıdan önemli ($p \leq 0.05$) azalış tespit edildi. Kan glukoz değerleri sıfıncı gün ile karşılaştırıldığında 21. günde artışlar ve azalışlar olmasına rağmen sadece DÇ1 grubundaki azalış istatistiksel açıdan önemli ($p \leq 0.05$) olduğu diğer gruplarda ise önemli olmadığı ($p > 0.05$) tespit edildi.

Çizelge 4.4. Deneysel diyabet oluşturulmuş ratlarda serum AST, ALT, LDH ve ince bağırsak α -Glikozidaz değerleri

PARAMETRELER	GRUPLAR						
	NK	DK	DA	DM1	DM2	DÇ1	DÇ2
	X $\pm$ SD	X $\pm$ SD	X $\pm$ SD	X $\pm$ SD	X $\pm$ SD	X $\pm$ SD	X $\pm$ SD
AST (U/L)	158,7 $\pm$ 28,8	303,8 $\pm$ 79,8 ^a	214,6 $\pm$ 53,1 ^{ab}	1031,8 $\pm$ 135,6 ^{ab}	871,7 $\pm$ 117,2 ^{ab}	625,9 $\pm$ 149,7 ^{ab}	698,3 $\pm$ 91,4 ^{ab}
ALT (U/L)	49,7 $\pm$ 9,7	164,5 $\pm$ 44,4 ^a	78,5 $\pm$ 18,5 ^{ab}	772,9 $\pm$ 210,9 ^{ab}	568,1 $\pm$ 184,7 ^{ab}	544,8 $\pm$ 152,5 ^{ab}	516,2 $\pm$ 181 ^{ab}
LDH (U/L)	1670,10 $\pm$ 21,25	1429,90 $\pm$ 24,17	1492,10 $\pm$ 23,6	1068,30 $\pm$ 18,54 ^{ab}	1226,01 $\pm$ 19,22 ^{ab}	1150,60 $\pm$ 19,5 ^{ab}	1181,02 $\pm$ 12,72 ^{ab}
α -Glikozidaz	6,78 $\pm$ 0,16	6,94 $\pm$ 0,32	7 $\pm$ 0,14 ^a	6,86 $\pm$ 0,14	6,81 $\pm$ 0,15	6,74 $\pm$ 0,16	6,9 $\pm$ 0,12

^a: Normal kontrol grubuna göre aradaki fark önemlidir ($p < 0.05$).

^b: Diyabet kontrol grubuna göre aradaki fark önemlidir ($p < 0.05$).

Çizelge 4.4.'te görüldüğü gibi; kontrol grubu ile karşılaştırıldığında DK, diyabetik akarboz, DM1, DM2, DÇ1 ve DÇ2 gruplarındaki AST değerlerindeki artış istatistiksel açıdan önemli artma ($p < 0.05$) olarak saptandı. DK grubu ile karşılaştırıldığında diyabetik akarboz kontrol, DM1, DM2, DÇ1 ve DÇ2 gruplarındaki AST değerlerindeki artış istatistiksel açıdan önemli artma ($p < 0.05$) olarak saptandı.

Çizelge 4.4.'deki sonuçlara göre; kontrol grubu ile karşılaştırıldığında DK, diyabetik akarboz, DM1, DM2, DÇ1 ve DÇ2 gruplarındaki ALT değerlerindeki artış istatistiksel açıdan önemli ($p < 0.05$) bulundu. Kez, DK grubu ile karşılaştırıldığında DM1, DM2, DÇ1 ve DÇ2 gruplarındaki ALT değerlerindeki artış istatistiksel açıdan önemli ($p < 0.05$) olurken, akarboz grubu DK grubu ile karşılaştırıldığında ALT değerlerinde istatistiksel açıdan önemli azalış ($p < 0.05$) saptandı.

Çizelge 4.4.'te görüldüğü üzere; NK grubu ile karşılaştırıldığında DM1, DM2, DÇ1 ve DÇ2 gruplarındaki LDH değerlerindeki azalma istatistiksel açıdan önemli ($p < 0.05$) iken DK grubu ile karşılaştırıldığında DM1, DM2, DÇ1 ve DÇ2 gruplarındaki LDH değerlerindeki azalma istatistiksel açıdan önemli ($p < 0.05$) ancak akarboz grubundaki değişim önemsizdi ($p > 0.05$).

Çizelge 4.4.'deki sonuçlara göre; α -Glikozidaz NK ile karşılaştırıldığında diyabetik akarbaz gurbundaki artış istatistiksel açıdan önemli iken ($p<0.05$) iken, NK ve diyabetik kontrol ile karşılaştırıldığında diğer gurplardaki artış ve azalışlar istatistiksel açıdan önemli olmadığı ($p>0.05$) tespit edildi.

Çizelge 4.5. Deneysel diyabet oluşturulmuş ratlarda lipid profili (TG, TC, HDL-c), HbA1c (%), URE ve CRE değerleri

PARAMETRELER	GRUPLAR						
	NK	DK	DA	DM1	DM2	DÇ1	DÇ2
	X $\pm$ SD	X $\pm$ SD	X $\pm$ SD	X $\pm$ SD	X $\pm$ SD	X $\pm$ SD	X $\pm$ SD
TG (mg/ dL)	82,1 $\pm$ 9,1	70,4 $\pm$ 24,3	56,2 $\pm$ 13,9 ^a	75,4 $\pm$ 22,7	58,4 $\pm$ 21,7 ^a	45,6 $\pm$ 10,8 ^a	59,7 $\pm$ 8,9 ^a
TC (mg/dL)	63,3 $\pm$ 7,6	50,9 $\pm$ 11,1 ^a	51,1 $\pm$ 10 ^a	55,3 $\pm$ 6 ^a	44,5 $\pm$ 8,7 ^a	51,7 $\pm$ 10,4 ^a	47,9 $\pm$ 7,7 ^a
HDL-c (mg/ dL)	51,3 $\pm$ 5,5	41,6 $\pm$ 8,3 ^a	43,3 $\pm$ 7,8 ^a	41,7 $\pm$ 6,2 ^a	35,3 $\pm$ 8 ^a	42,3 $\pm$ 6,6 ^a	37,5 $\pm$ 5,6 ^a
HbA1c (%)	4,2 $\pm$ 0,4	6,1 $\pm$ 0,6 ^a	5,7 $\pm$ 0,8 ^a	6,2 $\pm$ 0,5 ^a	6,2 $\pm$ 0,3 ^a	6,2 $\pm$ 0,6 ^a	6,4 $\pm$ 0,6 ^a
CRE (mg/ dL)	0,40 $\pm$ 2	0,38 $\pm$ 0,06	0,36 $\pm$ 0,06	0,37 $\pm$ 0,01	0,33 $\pm$ 0,08 ^a	0,41 $\pm$ 0,09	0,40 $\pm$ 0,06
URE (mg/ dL)	33,20 $\pm$ 27	53,70 $\pm$ 99 ^a	42,70 $\pm$ 68 ^{ab}	55,6 $\pm$ 13 ^a	67,4 $\pm$ 14 ^a	49,9 $\pm$ 98 ^a	53,4 $\pm$ 84 ^a

^a: Normal kontrol grubuna göre aradaki fark önemlidir ($p<0.05$).

^b: Diyabet kontrol grubuna göre aradaki fark önemlidir ($p<0.05$).

Çizelge 4.5.'deki sonuçlara göre; kontrol grubu ile karşılaştırıldığında diyabetik akarboz, DM2, DÇ1 ve DÇ2 gruplarındaki TG değerlerindeki azalış istatistiksel açıdan önemli ($p<0.05$) bulunurken, diğer gruplardaki azalma istatistiksel olarak açıdan önemli olmadığı saptandı. DK ile karşılaştırıldığında ise muamele gruplarındaki TG değerlerindeki azalışlar istatistiksel açıdan önemli olmadığı ($p>0.05$) saptandı.

Çizelge 4.5.'deki sonuçlara göre; kontrol grubu ile karşılaştırıldığında DK, DA, DM1, DM2, DÇ1 ve DÇ2 gruplarındaki TC değerlerindeki azalma istatistiksel açıdan önemli ($p<0.05$) iken DK grubu ile karşılaştırıldığında muamele gruplardaki TC değerlerindeki azalmalar istatistiksel açıdan önemli olmadığı ($p>0.05$) saptandı.

Çizelge 4.5.'te görüleceği gibi; kontrol grubu ile karşılaştırıldığında DK, DA, DM1, DM2, DÇ1 ve DÇ2 gruplarındaki HDL-c değerlerindeki azalma istatistiksel açıdan önemli ($p<0.05$) iken DK grubu ile kıyaslanmasında ise muamele gruplardaki HDL-c değerlerindeki azalmalar istatistiksel açıdan önemli olmadığı ($p>0.05$) saptandı.

Çizelge 4.5.'deki sonuçlara göre; kontrol grubu ile mukayese edildiğinde DK, diyabetik akarboz, DM1, DM2, DÇ1 ve DÇ2 gruplarındaki HbA1c değerlerindeki artış istatistiksel açıdan önemli ($p<0.05$) düzeyde saptanırken, muamele grupların DK grubu

ile karşılaştırıldığında HbA1c değerlerindeki değişiklikler istatistiksel açıdan önemli olmadığı saptandı.

Çizelge 4.5.'deki sonuçlara göre; kontrol grubu ile karşılaştırıldığında DM1 grubundaki CRE değerindeki azalma istatistiksel açıdan önemli ($p<0.05$) bulunurken, diğer gruplardaki değişiklikler istatistiksel açıdan önemli olmadığı saptandı. DK grubu ile karşılaştırıldığında muamele gruplardaki CRE değerlerindeki değişiklikler istatistiksel açıdan önemli olmadığı saptandı.

Çizelge 4.5.'deki sonuçlara göre; kontrol grubu ile karşılaştırıldığında DK, diyabetik akarboz, DM1, DM2, DÇ1 ve DÇ2 gruplarındaki URE değerlerindeki artış istatistiksel açıdan önemli ($p<0.05$) bulundu. Ancak, DK grubu ile karşılaştırıldığında sadece DA grubundaki URE değerindeki azalış istatistiksel açıdan önemli ($p<0.05$) bulundu.

Çizelge 4.6. Deneysel diyabet oluşturulmuş ratlarda çeşitli dokularında CAT düzeyleri

	GRUPLAR						
	NK	DK	DA	DM1	DM2	DÇ1	DÇ2
DOKULAR	X ± SD	X ± SD	X ± SD	X ± SD	X ± SD	X ± SD	X ± SD
Karaciğer (U/gr)	219,20±0,83	214,70±1,01	222,80±1,45	204,60±2,37	222,00±1,17	209,40±0,78	210,20±1,41
Beyin (U/gr)	13,9±1,4	13,78±1,68	14,59±4,09	13,85±0,89	13,68±0,75	12,73±2,03	13,46±0,65
Böbrek (U/gr)	193,50±1,01	178,40±1,25 ^a	180,60±1,08	189,60±1,16	177,60±1,19 ^a	180,60±0,65 ^a	187,6±1,31
Eritrosit (U/ml)	159,20±0,67	169,50±1,26	156,30±0,82	159,50±0,82	161,70±0,55	162,60±0,7	158,60±1,10

^a: Normal kontrol grubuna göre aradaki fark önemlidir ($p<0.05$).

^b: Diyabet kontrol grubuna göre aradaki fark önemlidir ($p<0.05$).

Çizelge 4.6.'deki sonuçlara göre; karaciğer, beyin ve eritrositerde CAT değerlerinde NK grubu ile karşılaştırıldığında tüm gruplarda dalgalanmalar olmasına rağmen bu dalgalanmalar istatistiksel açıdan önemli olmadığı ($p>0.05$) tespit edildi. Keza, DK grubu ile karşılaştırıldığında muamele gruplardaki CAT aktivitesinde artış ve azalışlar olmasına rağmen bu değişiklikler istatistiksel açıdan önemli olmadığı ($p>0.05$) saptandı.

Çizelge 4.6.'deki sonuçlara göre; böbrek dokusundaki CAT aktivitesi NK grubu ile karşılaştırıldığında DK, DM2 ve DÇ1 gruplarındaki azalış istatistiksel açıdan önemli ($p<0.05$) bulunurken, DK grubu ile karşılaştırıldığında bu gruplardaki değişimler istatistiksel açıdan önemli olmadığı ($p>0.05$) tespit edildi.

Çizelge 4.7. Deneysel diyabet oluşturulmuş ratlarda çeşitli dokularında GR düzeyleri

	GRUPLAR						
	NK	DK	DA	DM1	DM2	DÇ1	DÇ2
DOKULAR	X ± SD	X ± SD	X ± SD	X ± SD	X ± SD	X ± SD	X ± SD
Karaciğer (U/gr)	0,14±0,04	0,15±0,01	0,13±0,01 ^b	0,17±0,01 ^b	0,14±0,02	0,15±0,01	0,09±0,01 ^{ab}
Beyin (U/gr)	0,49±0,04	0,47±0,12	0,31±0,12 ^{ab}	0,36±0,06 ^a	0,38±0,02 ^a	0,39±0,08 ^a	0,39±0,06 ^a
Böbrek (U/gr)	2,20±0,04	2,30±0,02	2,70±0,02 ^{ab}	2,40±0,01	2,60±0,02 ^b	2,50±0,01 ^b	2,50±0,01 ^b
Eritrosit (U/ml)	0,06±0,02	0,09±0,02 ^a	0,07±0,01 ^b	0,14±0,05 ^{ab}	0,11±0,03 ^a	0,05±0,01 ^b	0,05±0,01 ^b

^a: Normal kontrol grubuna göre aradaki fark önemlidir (p<0.05).

^b: Diyabet kontrol grubuna göre aradaki fark önemlidir (p<0.05).

Çizelge 4.7.'de görüldüğü gibi; karaciğer dokusundaki GR değerlerinde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında DÇ2 grubundaki azalma istatistiksel açıdan önemli (p<0.05) iken, diğer gruplardaki artış ve azalışlar istatistiksel açıdan önemli olmadığı (p>0.05) tespit edildi. DK grubu ile karşılaştırıldığında diyabetik akarboz ve DÇ2 gruplarındaki azalış istatistiksel açıdan önemli (p<0.05), bulunurken DM2 grubundaki artış istatistiksel açıdan önemli (p<0.05) olduğu kaydedildi. Keza, diğer gruplardaki dalgalanmalar istatistiksel açıdan önemli olmadığı (p>0.05) tespit edildi.

Çizelge 4.7.'deki sonuçlara göre; beyin dokusundaki GR değerlerinde NK grubu ile karşılaştırıldığında DA, DM1 DÇ1 ve DÇ2 gruplarındaki azalma istatistiksel açıdan önemli (p<0.05) iken DK grubu ile karşılaştırıldığında DA grubunda istatistiksel açıdan önemli azalış (p<0.05), diğer gruplardaki düşüşler ise istatistiksel açıdan önemli olmadığı (p>0.05) tespit edildi.

Çizelge 4.7.'de gösterildiği gibi; böbrek dokusundaki GR aktivitesi DK ile karşılaştırıldığında DA ve DÇ2 gruplarındaki azalışın DM1 grubunda ise artış istatistiksel açıdan önemli (p<0.05) olduğu bulunurken, DÇ2 deki azalış NK grubuna göre istatistiksel açıdan önemli (p<0.05) olduğu tespit edildi.

Çizelge 4.7.'deki sonuçlara göre; eritrositlerdeki GR değerleri NK grubu ile karşılaştırıldığında DK, DM1 ve DM2 gruplarındaki artışın istatistiksel açıdan önemli (p<0.05), diğer gruplarda artış ve azalış olmasına rağmen bu değişimlerin istatistiksel açıdan önemli olmadığı (p>0.05) tespit edildi. DK grubu ile karşılaştırıldığında DM2 grubundaki artışın istatistiksel açıdan önemli (p<0.05) artış, DA, DÇ1 ve DÇ2 gruplarındaki azalmaların istatistiksel açıdan önemli (p<0.05) olduğu saptandı.

Çizelge 4.8. Deneysel diyabet oluşturulmuş ratlarda çeşitli dokularında GSH düzeyleri

DOKULAR	GRUPLAR						
	NK	DK	DA	DM1	DM2	DÇ1	DÇ2
	X ± SD	X ± SD	X ± SD	X ± SD	X ± SD	X ± SD	X ± SD
Karaciğer (U/gr)	9,63±0,13	9,88±0,13 ^a	10,13±0,18 ^{ab}	10,43±0,14 ^{ab}	10,43±0,11 ^{ab}	10,57±0,17 ^{ab}	10,7±0,18 ^{ab}
Beyin (U/gr)	4,77±0,14	5,42±0,25 ^a	5,43±0,17 ^a	6,08±0,26 ^{ab}	5,02±0,26 ^b	4,87±0,69	4,63±0,38 ^b
Böbrek (U/gr)	10,88±0,24	10,56±0,16 ^a	10,67±0,12 ^b	10,79±0,15 ^b	10,09±0,13 ^{ab}	10,24±0,17 ^{ab}	10,3±0,13 ^{ab}
Eritrosit (U/ml)	0,34±0,52	0,41±0,27 ^a	0,39±0,24 ^a	0,40±0,25 ^a	0,41±0,11 ^a	0,38±0,31	0,36±0,24 ^b

^a: Normal kontrol grubuna göre aradaki fark önemlidir (p<0.05).

^b: Diyabet kontrol grubuna göre aradaki fark önemlidir (p<0.05).

Çizelge 4.8.'deki sonuçlara göre; karaciğer dokusundaki GSH seviyesinde NK grubu ile karşılaştırıldığında DK, DA, DM1, DM2, DÇ1 ve DÇ2 gruplarındaki artış istatistiksel açıdan önemli (p<0.05) tespit edilirken, DK grubuna göre DA DM1, DM2, DÇ1 ve DÇ2 gruplarındaki artışlar istatistiksel açıdan önemli (p<0.05) bulundu.

Çizelge 4.8.'deki sonuçlara göre; beyin dokusundaki GSH düzeyinde NK grubu ile karşılaştırıldığında DK, diyabetik akarboz ve DM1 gruplarındaki yükselmeler istatistiksel açıdan önemli (p<0.05) bulunurken, DM2 grubundaki artış ile DÇ1 ve DÇ2 gruplarında azalış istatistiksel açıdan önemli olmadığı (p>0.05) tespit edildi. DK grubu ile kıyaslandığında DM1 grubunda artma istatistiksel açıdan önemli artma (p<0.05), DM2 ve DÇ2 gruplarındaki düşüş istatistiksel açıdan önemli (p<0.05), diyabetik akarboz grubundaki artış ise istatistiksel açıdan önemli olmadığı (p>0.05) tespit edildi.

Çizelge 4.8.'deki sonuçlara göre; böbrek dokusundaki GSH değerinde NK grubu ile karşılaştırıldığında DK, DM2, DÇ1 ve DÇ2 gruplarındaki azalmalar istatistiksel açıdan önemli (p<0.05) tespit edildi. Diğer gruplarda azalmalar olmasına rağmen bu azalmaların istatistiksel açıdan önemli olmadığı (p>0.05) tespit edildi. DK grubu ile karşılaştırıldığında diyabetik akarboz ve DM1 gruplarındaki artmaların istatistiksel açıdan önemli (p<0.05) iken, DM2, DÇ1 ve DÇ2 gruplarındaki düşüşler ise istatistiksel açıdan önemli (p<0.05) olduğu tespit edildi.

Çizelge 4.8.'deki sonuçlara göre; Eritrosit dokusundaki GSH değerlerinde normal kontrol grubu ile karşılaştırıldığında DK, diyabetik akarboz, DM1 ve DM2 gruplarındaki artışın istatistiksel açıdan önemli (p<0.05), diğer gruplardaki değişiklikler olmasına rağmen bu değişiklikler istatistiksel açıdan önemli olmadığı (p>0.05) tespit edildi. DK grubu ile karşılaştırıldığında DÇ2 grubundaki azalış istatistiksel açıdan

önemli ($p<0.05$) iken, diyabetik akarboz, DM1, DM2 ve DÇ1 gruplarındaki değişikliklere rağmen bu değişiklikler istatistiksel açıdan önemli olmadığı ($p>0.05$) tespit edildi.

Çizelge 4.9. Deneysel diyabet oluşturulmuş ratlarda çeşitli dokularında GSH-Px düzeyleri

DOKULAR	GRULAR						
	NK	DK	DA	DM1	DM2	DÇ1	DÇ2
	X ± SD	X ± SD	X ± SD	X ± SD	X ± SD	X ± SD	X ± SD
Karaciğer (U/gr)	1812,7±7,42	1283,0±11,97 ^a	1077,8±7,87 ^{ab}	1180,3±9,38 ^{ab}	1142,8±8,98 ^{ab}	1061,8±8,73 ^{ab}	968,8±4,97 ^{ab}
Beyin (U/gr)	903,0±20,1	1282,0±19,4 ^a	1265,0±38,5 ^a	922,0±34,5 ^b	722,0±16,4 ^b	750,0±19 ^b	1679,±32,3 ^{ab}
Böbrek (U/gr)	681,2±15,43	727,8±15,59	661,2±8,35	894,7±19,41	765,8±3,33	842,9±6,04 ^a	807,4±5,67
Eritrosit (U/ml)	1949,7±7,39	1980,5±5,47	1985,4±5,27	2109,6±2,7 ^{ab}	2094,4±2,86 ^{ab}	2135,2±3,34 ^{ab}	2231,8±13,09 ^{ab}

^a: Normal kontrol grubuna göre aradaki fark önemlidir ($p<0.05$).

^b: Diyabet kontrol grubuna göre aradaki fark önemlidir ($p<0.05$).

Çizelge 4.9.'deki sonuçlara göre; karaciğer dokusundaki GSH-Px aktivitesi NK grubu ile karşılaştırıldığında DK, diyabetik akarboz, DM1, DM2, DÇ1 ve DÇ2 gruplarındaki istatistiksel açıdan önemli azalma ($p<0.05$) tespit edildi. Keza, DK grubu ile karşılaştırıldığında tüm müamele gruplarında istatistiksel açıdan önemli ($p<0.05$) azalma tespit edildi.

Çizelge 4.9.'deki sonuçlara göre; beyin dokusundaki GSH-Px değerlerinde NK grubu ile karşılaştırıldığında DK, DA ve DÇ2 gruplarında istatistiksel açıdan önemli ($p<0.05$) artma, DM1, DM2 ve DÇ1 gruplarında azalış olmasına rağmen bu değişiklikler istatistiksel açıdan önemli olmadığı ($p>0.05$) tespit edildi. DK grubu ile karşılaştırıldığında DM1, DM2 ve DÇ1 gruplarında istatistiksel açıdan önemli düşüş ($p<0.05$), DÇ2 grubundaki artış ise istatistiksel açıdan önemli artma ($p<0.05$) bulundu.

Çizelge 4.9.'deki sonuçlara göre; böbrek dokusundaki GSH-Px değerlerinde NK grubu ile karşılaştırıldığında DÇ1 grubunda istatistiksel açıdan önemli artma ($p<0.05$) tespit edilirken, diğer gruplarda değişiklikler istatistiksel açıdan önemli olmadığı ($p>0.05$) tespit edildi. DK grubu ile karşılaştırıldığında muamele gruplardaki azalma ve artmalar olmasına rağmen bu azalış ve artışlar istatistiksel açıdan önemli olmadığı ($p>0.05$) tespit edildi.

Çizelge 4.9.'deki sonuçlara göre; Eritrositlerdeki GSH-Px değerlerinde NK grubu ve DK ile karşılaştırıldığında DM1, DM2, DÇ1 ve DÇ2 gruplarındaki artışın

istatistiksel açıdan önemli ($p<0.05$) bulunurken, diğer grupların karşılaştırılması istatistiksel açıdan önemli olmadığı ($p>0.05$) tespit edildi.

Çizelge 4.10. Deneysel diyabet oluşturulmuş ratlarda çeşitli dokularında GST düzeyleri

	GRUPLAR						
	NK	DK	DA	DM1	DM2	DÇ1	DÇ2
DOKULAR	X ± SD	X ± SD	X ± SD	X ± SD	X ± SD	X ± SD	X ± SD
Karaciğer (U/gr)	4,55±0,35	3,69±0,49 ^a	4,57±0,19 ^b	4,83±0,21 ^b	4,12±0,21 ^a	5,21±0,6 ^{ab}	5,81±0,32 ^{ab}
Beyin (U/gr)	0,56±0,51	0,62±0,38 ^a	0,63±0,57	0,56±0,59	0,52±0,07 ^b	0,58±2,23	0,54±0,37 ^b
Böbrek (U/gr)	0,49±0,14	0,50±0,54	0,553±0,74	0,55±0,5 ^a	0,57±1,01	0,62±0,67 ^{ab}	0,68±0,55 ^{ab}
Eritrosit (U/ml)	0,48±0,38	0,51±0,56	0,56±1,34	0,51±0,61	0,51±0,45	0,44±0,52	0,55±0,41 ^a

^a: Normal kontrol grubuna göre aradaki fark önemlidir ($p<0.05$).

^b: Diyabet kontrol grubuna göre aradaki fark önemlidir ($p<0.05$).

Çizelge 4.10.'deki sonuçlara göre; karaciğer dokusundaki GST aktivitesi NK grubu ile karşılaştırıldığında DK ve DM2 gruplarındaki azalış istatistiksel açıdan önemli ($p<0.05$) iken, DÇ1 ve DÇ2 gruplarındaki artış istatistiksel açıdan önemli ($p<0.05$) tespit edildi. DK grubu ile karşılaştırıldığında diyabetik akarboz, DM1, DÇ1 ve DÇ2 gruplarındaki artışlar istatistiksel açıdan önemli ($p<0.05$) tespit edildi.

Çizelge 4.10.'deki sonuçlara göre; beyin dokusundaki GST değerlerinde NK grubu ile karşılaştırıldığında DK grubundaki artış istatistiksel açıdan önemli ($p<0.05$) bulunurken, diyabetik akarboz, DM1 grubundaki artış ile DM2 DÇ1 ve DÇ2 gruplarında azalış istatistiksel açıdan önemsizdir ($p>0.05$). DK grubu ile karşılaştırıldığında DM2 ve DÇ2 gruplarındaki azalış istatistiksel açıdan önemli ($p<0.05$) iken, diyabetik akarboz grubunda artış ile DM1 ve DÇ1 gruplarında azalış istatistiksel açıdan önemli olmadığı ($p>0.05$) tespit edildi.

Çizelge 4.10.'deki sonuçlara göre; böbrek dokusundaki GST değeri NK grubu ile karşılaştırıldığında DM1, DÇ1 ve DÇ2 gruplarındaki artış istatistiksel açıdan önemli ($p<0.05$) olduğu tespit edildi. Diğer yandan, DK grubu ile karşılaştırıldığında DÇ1 ve DÇ2 gruplarındaki artışlar istatistiksel açıdan önemli ($p<0.05$) bulunurken, diğer gruplardaki artış ve azalış istatistiksel açıdan önemli olmadığı ($p>0.05$) tespit edildi.

Çizelge 4.10.'deki sonuçlara göre; eritrositlerdeki GST düzeyleri NK grubu ile karşılaştırıldığında DÇ2 grubundaki artışın istatistiksel açıdan önemli ($p<0.05$) bulunurken, diğer grupların karşılaştırmalarında ise artış ve azalışlar olmasına rağmen bu değişikliklerin istatistiksel açıdan önemli olmadığı ($p>0.05$) tespit edildi.

Çizelge 4.11. Deneysel diyabet oluşturulmuş ratlarda çeşitli dokularında SOD düzeyleri

DOKULAR	GRUPLAR						
	NK	DK	DA	DM1	DM2	DÇ1	DÇ2
	X ± SD	X ± SD	X ± SD	X ± SD	X ± SD	X ± SD	X ± SD
Karaciğer (U/gr)	1992,48±63,57	1990,6±83	2006,11±107,95	2062,7±35,81 ^a	2023,5±33,45	1985,6±63,97	1984,18±55,7
Beyin (U/gr)	2076,53±29,12	2050,25±19,97	2037,07±42,81	2115,22±61,22	2025,87±18,32 ^a	2048,57±19,04	2053,79±15,07
Böbrek (U/gr)	2057,3±7,62	2055,53±12,92	2055,07±27,35	2059,4±40,75	2039,6±28,28	2039,97±18,35	2055,53±12,74
Eritrosit (U/ml)	1993,16±16,54	1995,16±57,95	1995,15±25,48	1976,81±22,16	1976,39±32,13	1972,39±10,72 ^a	1930,47±60,36

^a: Normal kontrol grubuna göre aradaki fark önemlidir (p<0.05).

^b: Diyabet kontrol grubuna göre aradaki fark önemlidir (p<0.05).

Çizelge 4.11.'deki sonuçlara göre; karaciğer dokusundaki SOD aktivitesi muamele grupları NK grubu ile karşılaştırıldığında DM1 grubundaki artış istatistiksel açıdan önemli (p<0.05) iken, diğer gruplardaki değişiklikler istatistiksel açıdan önemli olmadığı (p>0.05) tespit edildi. Keza, DK grubu ile karşılaştırıldığında tüm gruplardaki azalış ve artışların istatistiksel açıdan önemli olmadığı (p>0.05) tespit edildi.

Çizelge 4.11.'deki sonuçlara göre; deneysel grupların beyin dokusundaki SOD seviyesinin NK grubu ile karşılaştırıldığında DM2 grubundaki azalış istatistiksel açıdan önemli (p<0.05) iken, diğer gruplardaki dalgalanmaların istatistiksel açıdan önemli olmadığı (p>0.05) tespit edildi. Yine, muamele grupların DK grubu ile karşılaştırıldığında artışlar ve azalışlar olmasına rağmen bu artış ve azalışların istatistiksel açıdan önemli olmadığı (p>0.05) tespit edildi.

Çizelge 4.11.'deki sonuçlara göre; böbrek dokusundaki muamele grupların SOD aktiviteleri NK ve DK grupları ile karşılaştırıldığında tüm gruplardaki artış ve azalışlar olmasına rağmen bu artış ve azalışların istatistiksel açıdan önemli olmadığı (p>0.05) tespit edildi.

Çizelge 4.11.'deki sonuçlara göre; Eritrosit SOD aktivite değerlerinin NK grubu ile karşılaştırıldığında DÇ1 grubundaki azalış istatistiksel açıdan önemli (p<0.05) iken, diğer muamele gruplarındaki artış ve azalışlar olmasına rağmen bu değişiklikler normal ve diyabet kontrol ile kıyaslandığında istatistiksel açıdan önemli olmadığı (p>0.05) tespit edildi.

Çizelge 4.12. Deneyssel diyabet oluşturulmuş ratlarda çeşitli dokularında MDA düzeyleri

DOKULAR	GRUPLAR						
	NK	DK	DA	DM1	DM2	DÇ1	DÇ2
	X ± SD	X ± SD	X ± SD	X ± SD	X ± SD	X ± SD	X ± SD
Karaciğer (nmol/gr)	5.45±0,34	11.03±2,78 ^a	5.36±0,4 ^b	5.39±0,35 ^b	5.53±0,45 ^b	6.31±0,34 ^{ab}	5,87±0,46 ^b
Beyin (nmol /gr)	5.84±1,28	7.98±0,26 ^a	6.67±0,23 ^b	6.74±0,9 ^b	5.57±0,39 ^b	5.14±0,73 ^b	5.54±2,04 ^b
Böbrek (nmol /gr)	7.51±0,46	13.92±1,05 ^a	9.62±0,7 ^{ab}	10.39±0,76 ^{ab}	10.64±0,46 ^{ab}	11.02±0,65 ^{ab}	10.92±0,49 ^{ab}
Eritrosit (nmol /ml)	16.28±3,29	20.45±4,71	14.99±4,02 ^b	14.8±3,39 ^b	11.84±2,94 ^{ab}	7.12±3,01 ^{ab}	6,85±1,79 ^{ab}

^a: Normal kontrol grubuna göre aradaki fark önemlidir (p<0.05).

^b: Diyabet kontrol grubuna göre aradaki fark önemlidir (p<0.05).

Çizelge 4.12.'den görüleceği gibi; karaciğer dokusundaki MDA değerlerinde NK grubu ile karşılaştırıldığında DK ve DÇ1 gruplarındaki artışlar istatistiksel açıdan önemli (p<0.05) iken, tüm muamele grupların DK grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan önemli azalma (p<0.05) tespit edildi.

Çizelge 4.12.'deki sonuçlara göre; beyin dokusundaki MDA seviyesi NK grubu ile karşılaştırıldığında DK grubundaki artma istatistiksel açıdan önemli (p<0.05) iken, diğer gruplardaki MDA seviyesi NK düzeyinde idi ve istatistiksel açıdan önemli olmadığı (p>0.05) tespit edildi. DK grubu ile karşılaştırıldığında DA, DM1, DM2, DÇ1 ve DÇ2 gruplarındaki MDA seviyesindeki azalışlar istatistiksel açıdan önemli (p<0.05) olduğu tespit edildi.

Çizelge 4.12.'deki sonuçlara göre; böbrek dokusundaki MDA değerleri NK grubu ile karşılaştırıldığında DK diyabetik akarboz, DM1, DM2, DÇ1 ve DÇ2 gruplarındaki artışlar istatistiksel açıdan önemli (p<0.05) tespit edilirken, DK grubu ile karşılaştırıldığında diyabetik akarboz, DM1, DM2, DÇ1 ve DÇ2 gruplarındaki MDA değerindeki azalışlar istatistiksel açıdan önemli (p<0.05) bulundu.

Çizelge 4.12.'deki sonuçlara göre; meme grupların eritrosit MDA seviyesi NK grubu ile karşılaştırıldığında DM2, DÇ1 ve DÇ2 gruplarındaki azalış istatistiksel açıdan önemli (p<0.05) bulunurken, diğer gruplarda ise artış istatistiksel açıdan önemli olduğu (p<0.05) tespit edildi. DK grubu ile karşılaştırıldığında ise diyabetik akarboz, DM1, DM2, DÇ1 ve DÇ2 gruplarındaki azalışlar istatistiksel açıdan önemli (p<0.05) olduğu tespit edildi.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada STZ ile deneysel diyabet oluşturulan sıçanlara, 21 gün boyunca Van'ın küşme üzüm çeşidinin (*Vitis vinifera L.*) meyve ve çekirdek ham ekstraktları 100 ve 200 mg/kg vücut ağırlığı olmak üzere farklı dozlarda verildi. Kullanılan ekstraktların antihiperglisemik etkilerini gözlemlemek için muamele süresi boyunca ratların farklı saat ve haftalık kan glukoz değerleri ölçüldü. Uygulama sürecinin sonunda ratlara verilen ekstraktların iyileştirici etkilerinin göstergesi olarak değerlendirilebilecek HbA1c değerleri, diyabet süresince gelişebilecek komplikasyonlardan nefropati üzerine etkilerinin tespit etmek için serumda kreatinin ve üre düzeyleri, karaciğer üzerine etkilerini ortaya koymak için karaciğer komplikasyonların biyobelirteçleri olan serum AST, ALT ve LDH enzim düzeyleri tespit edildi. Keza diyabetik komplikasyonlarının biyobelirteçleri olduğu düşünülen lipid profili (TG, TC, ve HDL-c) düzeyleri ile eritrosit, karaciğer, beyin ve böbrek dokularında antioksidan kapasite durumunu tespiti için antioksidan savunma sistemini oluşturan enzimlerden SOD, GST, CAT, GR, GSH-Px aktiviteleri ile GSH düzeyi ve lipid peroksidasyon göstergesi olarak kabul edilen malondialdehit (MDA) düzeyi ortaya konuldu. Bunların yanısıra ince bağırsak dokusunda ekstraktların antihiperglisemik etkinliğin göstergesi olarak α -glukozidaz enzim aktivitesi incelendi.

Çalışmamızda, deneysel çalışmalarda en çok tercih edilen hayvanlar arasında yer alan *Wistar albino* sıçanlar tercih edildi. Sıçanlar insanlara olan metabolik benzerlikleri, kısa gebelik süresi, laboratuvar ortamına göre iyi adaptasyonu, nakil kolaylığı, birim alanda çok sayıda bakılabilmesi ve ömürlerinin kısa olması nedeninden ötürü tercih edilmektedir (Van Zutphen ve ark., 2003).

Bu parametrelerin seçiliş nedeni ise: etil alkolün moleküler toksisitesini ve bu fonksiyonel gıdaların gıda biyokimyası açısından sıcakkanlı canlılar üzerindeki iyileştirici özelliklerini ortaya koymak açısından önem taşıdığı için seçilmiştir.

Alkilasyon özelliğine sahip olan STZ (Streptozotosin), direkt pankreasın β hücrelerinin DNA'sına zarar verir. Oluşturdukları hasarla hem insüline bağımlı hem de insülininden bağımsız diyabete yol açmaktadır. STZ, geniş doz aralığı ve kısa süredeki

etkisi ile deneysel diyabette kullanımını tercih edilmektedir (Szkudelski, 2001; İrer ve Alper, 2004).

Çalışmamızda tercih ettiğimiz metotların nedeni daha az kimyasal gerektirmekle birlikte laboratuvarımızın mevcut olan imkanlarında daha kolay uygulanabilir olmasındandır.

Bu çalışmada elde sonuçlara göre;

Çizelge 4.1'deki sonuçlara bakıldığında: sıçanların canlı ağırlıkları muamele öncesi muamele sonrası ile kıyaslandığında DK grubu dışında, NK, DA, DM1, DM2, DÇ1 ve DÇ2 gruplarında kaydedeğer artış olmasına rağmen istatistiksel açıdan anlamlı olmadıkları kaydedildi ($p>0.05$).

STZ ile deneysel diyabet oluşturulan sıçanlar üzerine yapılan çalışmalarda canlı ağırlıklarında azalmalar meydana geldiği tespit edilmiştir. Canlı ağırlık kayıplarının yapılan çeşitli çalışmalarda, insülin düzeyinde görülen azalmaya bağlı olarak yapısal proteinlerde katabolik tepkimelerin artışı nedeniyle olduğu belirtilmiştir (Cheng ve ark. , 2012; Demir ve Yılmaz, 2013; Özkol ve ark., 2013). Demir ve Yılmaz (2014) glukoz metabolizması üzerinde yaptıkları çalışmada hipoglisemik ajanların diyabetik ratlarda kilo artışını veya kaybını engellemede etkili olduklarını tespit etmişlerdir. Bu çalışmada da ratların ilk günkü (0.gün) canlı ağırlıkları ile kıyaslandığında diyabet dışındaki grupların vücut ağırlıklarında istatistiksel düzeyde olmamasına rağmen DK grubuna göre daha çok artmış olması önceki çalışmanın sonuçları ile örtüşmektedir. Canlı ağırlıkların arasındaki fark istatistiksel düzeyde anlamlı olmaması muamele süresinin kısa oluşundan olabilir.

Çizelge 4.2'deki sonuçlar değerlendirildiğinde; muamele sonrası 2. ve 4. saatlerinin kan glukoz değerleri muamele öncesi ile karşılaştırıldığında NK ve DM2 gruplarının 2. saat kan glukoz değerlerindeki artış istatistiksel yönden anlamlı ($p<0.05$) kaydedilirken, DÇ1 gruplarda artmalar ve azalış anlamlı ($p<0.05$) bulundu. Ayrıca muamele sonrası 4. Saat DM2 grubunda artış ve DÇ1 grubunda azalış istatistiksel yönden anlamlı oldukları kaydedildi ($p<0.05$). Diğer yandan, Çizelge 4.3.'teki sonuçlar incelendiğinde; haftalık kan glukoz değerleri başlangıç gün ile karşılaştırıldığında 7. günde gurplarda artış ve azalışlar görülmesine rağmen bu artış ve azalışlar istatistiksel açıdan önemli olmadığı tespit edildi ($p>0.05$). 14. gün kan glukoz değerleri başlangıç gün ile karşılaştırıldığında DM2 grubunda artış olurken DÇ1 gruplarında istatistiksel

açından önemli azalış tespit edildi ($p<0.05$). 21. Gündeki grupların kan glukoz değerleri başlangıç gün ile karşılaştırıldığında DÇ1 grubunun kan glukoz değerinin istatistikî yönden anlamlı azalış olduğu kaydedildi. Diğer gruplarda ise artma ve azalmalar görülmesine rağmen istatistiksel bakımdan bu sonuçların anlamlı olmadıkları tespit edildi ($p>0.05$).

Yapılan birçok çalışmada, antidiyabetik amaçla kullanılan antihiperglisemik özelliğe sahip bazı bitkilerin kan glukoz düzeylerini önemli ölçüde azalttığı veya dengelediğini tespit etmişlerdir (El Shafey ve ark., 2013; Meliani ve ark., 2011; Sharma ve ark., 2008). Demir (2017), STZ ile deneysel diyabet oluşturdukları ratlar üzerine limon çekirdeğinin antioksidan özelliğini araştırdıkları çalışmalarında, 1. ve 3. saatlerde kan glukoz değerlerinin 0.saate göre istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde ettiklerini belirtmişlerdir (Demir, 2017). STZ ile diyabet oluşturulan sıçanlar üzerine yapılan başka çalışmalarda kan glukoz düzeyinin kontrol gruplarına göre 2.5-3.5 kat artış gösterirken, bitki ekstraktlarının uygulandığı gruplarda anlamlı bir azalma görüldüğü tespit edilmiştir (Kumar ve ark., 2015; Suparto ve ark., 2008). Bu çalışmada, muamele sonrası 2. ve 4. saatlerdeki kan glukoz değerlerinin muamele öncesi değere göre kıyaslandığında DM2 grubundaki artış ile DÇ1 azalış istatistiksel bakımdan anlamlı olduğu tespit edildi. Diğer yandan muamele sonrası 14. ve 21. günlerdeki kan glukoz değerlerinin muamele öncesi değere göre kıyaslandığında DÇ1 grubunda istatistiksel bakımdan anlamlı olurken DÇ2 grubundaki azalış ise önemsiz derecede oldukları kaydedildi. Elde edilen bu sonuçlara göre çalışmada kullanılan üzümün meyvesi kan şeker düzeyini artışına neden oluken, çekirdek ekstresinin hipoglisemik etkiye sahip olabileceği sonucuna varıldı. Üzümün çeşinin meyve ve çekirdeğinin farklı etkiler göstermesi içeriklerinden kaynaklandığını düşünmekteyiz

Çizelge 4.4.'teki sonuçlara göre; kontrol grubu ile karşılaştırıldığında DK, DA, DM1, DM2, DÇ1 ve DÇ2 gruplarındaki serum AST ve ALT değerlerindeki artışı istatistiksel açıdan önemli artış ($p<0.05$) olduğu saptanırken, DK grubu ile kıyaslamada muamele gruplarından DA grubunda istatistiksel açıdan önemli azalış, DM1, DM2, DÇ1 ve DÇ2 gruplarında ise AST ve ALT değerlerindeki artış istatistiksel açıdan önemli ($p<0.05$) bulundu. Diğer yandan, muamele grupların serum LDH seviyesi NK grubu ile kıyaslandığında DK ve DA gruplarında önemli değişiklik bulunmazken ($p>0.05$), DM1, DM2, DÇ1 ve DÇ2 gruplarındaki serum LDH düzeyinde istatiski

açından önemli ($p<0.05$) azalış tespit edildi. Önemli hücrel enzimler olan ALT, AST ve LDH enzimleri, yapılan çalışmalarda hücre içi değerleri hücre dışına göre çok yüksek olduğu durumlarda veya plazmada söz konusu enzimlerde meydana gelen az miktarda bir artış da bile hücrel hasarın bir biyobelirteci olabilir. ALT karaciğer, kas, böbrek ve iskelet kaslarında bulunur, AST ise karaciğer, kalp kası ve iskelet kasında bulunmaktadır (Ersöz, 2002; Şentürk ve ark., 2006). STZ ile deneysel diyabet oluşturulan ratlarla yapılan bir çalışmada diyabetik ratların karaciğerlerinde AST ve ALT enzim aktivitelerinde önemli derecede artış meydana geldiği bildirilmiştir (Zafar ve ark., 2009). Özkol ve ark. (2013);

Doğan ve ark. (2015), yaptıkları çalışmalarda diyabetik ratlarda AST, ALT ve LDH değerlerinde NK grubuna göre istatistiksel bakımdan önemli bir fark gözlemlediklerini ($p<0.05$), diyabetik gruplarda da verdikleri bitki ekstraktının diyabetik kontrol grubuna göre istatistiki açıdan önemli bir fark kaydettiklerini bildirmişlerdir($p<0.05$). Benzer başka bir çalışmada karaciğerde meydana gelen hasarda LDH düzeyinde karakteristik değişimler tespit edildiği ifade edilmiştir (Shimizu ve Ichihara, 2015). Mohammed ve ark. diyabet üzerine yaptıkları çalışmada diyabetik kontrol grubunun ALT ve LDH değerlerinin NK grubuna göre artış gözlemlenirken, bitki ekstraktının verildiği diyabetik grubunun ALT ve LDH değerlerinin diyabetik kontrol grubuna göre bu enzim değerlerinde bir düşüş saptadıklarını bildirmişlerdir (Mohammed ve ark. 2016). Yapılan bu çalışmada da DK grubunun serum ALT ve AST değerlerinin NK grubu ile kıyaslanmasında istatistiksel açıdan önemli artış meydana gelmesi diğer çalışmalarla paralellik arz ederken LDH enziminde ise sapma görülmüştür. Keza, bu farklılıkların muamele süresi ve şekli ile üzüm çeşidinin meyve ve çekirdeğinde bulunan etken bileşiklerden kaynaklanmış olabileceğini düşünüyoruz.

Keza, Çizelge 4.4.'teki α -glikozidaz ile ilgili sonuçlara bakıldığında; disakkaritlerin sindiriminde önemli bir yeri olan bağırsak dokunun α -glikozidaz aktivitesinin muamele gruplarının NK ve DK ile karşılaştırılmalarında sadece DA grubunun α -glikozidaz aktivitesi NK grubuna göre anlamlı artış olduğu bulunurken, diğer gruplardaki değişiklikler istatistiki açıdan önemsiz ($p>0.05$) olduğu tespit edilmiştir.

Alfa-glikozidaz enzimi ince bağırsak hücrelerinin epitelinde fırçası kenar hücrelerinde mevcut olan karbonhidratlardan oligosakkarit ve disakkaritleri

monosakkaridlere parçalayıp sindirim sisteminin son safhasında önemli rol oynayan bir enzimdir (Clissold ve Edwards, 1988; Toeller, 1994). Nişasta ve sakroz diyet karbonhidratların temel bileşenidir. Bundan dolayı α -glukosidaz inhibitörleri ince bağırsak boyunca karbonhidrat absorpsiyon süresini artırarak yemek sonrası hiperglisemiye önlediği ve plazma glukoz değerlerini azaltmaktadır (Gao ve ark., 2008). Bu sonuçlar önceki çalışmalarla ile örtüşmediği tesbit edilmiştir. Bu farklılıkların muamele süresi ve şekli ile üzüm çeşidinin meyve ve çekirdeğinde bulunan etken bileşiklerin farklı oluşundan kaynaklanmış olabileceğini düşünüyoruz.

Çizelge 4.5.'deki sonuçlar değerlendirildiğinde; lipid profili unsurlarından TG, TC ve HDL-c NK grubuna ile kıyaslandığında; DA, DM2, DÇ1 ve DÇ2 gruplarındaki TG değerlerindeki azalış istatistiksel açıdan önemli ($p<0.05$), diğer grupların NK göre azalış ve tüm muamele grupların DK ile karşılaştırılmasındaki fark istatistiksel açıdan önemli olmadığı saptandı. Diğer yandan nefropati biyobelirteçlerinden URE NK grubuna ile kıyaslandığında tüm muamele gruplarındaki artış istatistiksel açıdan önemli ($p<0.05$) iken, DK ile karşılaştırılmasındaki fark istatistiksel açıdan önemli ($p>0.05$) olmadığı saptandı. Keza, DM1 grubunun NK grubuna göre CRE değerindeki önemli ($p<0.05$) azalış dışında diğer muamele gruplarının NK ve DK grupları arasındaki değişimler istatistiksel açıdan önemli olmadığı bulundu. Yine Çizelge 4.5.'deki sonuçlara göre NK grubuna göre DK, DA, DM1, DM2, DÇ1 ve DÇ2 gruplarındaki HbA1c değerlerindeki artış istatistiksel açıdan önemli ($p<0.05$) olduğu kaydedilirken, DK grubuna göre DA ve bitki ekstrelerinin muamele gruplarındaki HbA1c değerlerindeki değişiklikler istatistiksel açıdan önemli olmadığı saptandı.

Özkoç ve ark., (2013); Doğan ve ark., (2015), yaptıkları çalışmalarda kreatinin ve üre değerlerinde diyabetik gruplarda NK grubuna göre istatistiksel bakımdan anlamlı artış olduğu gözlenirken, antihiperglisemik olduğunu iddia ettikleri bitki ekstaktının uygulandığı diyabetik grupların kreatinin ve üre düzeyleri diyabetik kontrol grubuna göre anlamlı bir azalma meydana geldiğini gözlediklerini belirtmişler (Özkoç ve ark., 2013; Doğan ve ark., 2015). STZ ile deneysel diyabet oluşturulan diğer bir çalışmada kreatinin anlamlı bir artış görülmesi, hiperglisemiye dayalı olarak meydana gelen değişiklikler ile işlevlerinde hasar gördüğünün göstergesi olarak kabul edilmiştir. Fakat üredeki yükselmenin kısmen hacim artışına dayalı olarak su kaybından kaynaklandığını ifade etmişlerdir (Dönmez, 2008). Doğan ve ark. (2015)'nın STZ deneysel diyabet

oluşturdukları ratlarla yaptıkları bir çalışmada ratlarda artan TC, TG ve LDL-c değerlerinin tedavi için uyguladıkları bitki ekstraktının diyabetik gruplarda bu parametrelerin tekrar normale doğru bir düşüş sergilediğini belirtmişlerdir.

Yine STZ ile deneysel diyabet oluşturulan başka bir çalışmada TG, TC ve VLDL değerlerinde NK grubuna kıyasla istatistiki bakımdan önemli artma, HDL-c düzeylerinde önemli azalma tespit edilmiştir. Bitki ekstraktının ve referans maddenin uygulandığı başka bir çalışmada diyabetik gruplarda diyabetik kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel bakımdan TG ve TC düzeylerinde azalma kaydedilirken HDL-c düzeylerinde ise artma meydana geldiğini belirtmişlerdir (Kumar ve ark., 2015). Bu çalışmada ise diyabetik ratlara verilen üzüm çeşidinin meyve ve çekirdeğinin ekstraktlarının diyabetten kaynaklı oluşan hasarları önlemeye yönelik incelenen parametreler üzerinde iyileştici etkileri yönünde olumlu sayılabilecek sonuçlar saptanamadı. Keza, bu çalışmada etkileri araştırılan üzüm çeşidinin bu parametreler üzerindeki etkileri ile ilgili literatürlere rastlanılmadığı için karşılaştırma fırsatını bulunamamıştır.

Antioksidan savunma sistemi unsurlarından CAT, GR, GSH-Px, GST, SOD aktiviteleri ile GSH seviyelerinin eritrosit, karaciğer, beğın ve böbrek dokularındaki değişiklikler Çizelge 4.6., 4.7., 4.8., 4.9., 4.10. ve 4.11.'de verilmiştir. Çizelge 4.6.'da görüldüğü gibi; CAT aktivitesi NK grubuna göre böbrek dokusunun DK, DM2 ve DÇ1 gruplarıdaki önemli azalış dışında tüm gruplarda dalgalanmalar olmasına rağmen bu dalgalanmalar istatistiksel açıdan önemli olmadığı ($p>0.05$) olmadığı sonucuna varılmıştır.

Katalaz, aktif bölgelerinde hemoglobin kısmının heme bağılı demiri bulunduran enzimdir. Öncelikle H_2O_2 'nin H_2O 'ya ayrışmasını katalizlemek için aktivite gösteren temel bir antioksidan savunma bileşenidir. Bu fonksiyonu glutatyon peroksidaz ile birlikte gerçekleştirir (Halliwell ve Gutteridge, 1994). STZ ile deneysel diyabet oluşturulan diyabetik ratlarla yapılan çeşitli çalışmalarda diyabetik ratların CAT enzimi aktivitesi kontrol grubu ile kıyaslandığında önemli azalma meydana geldiği tespit edilirken, bitki veya referans hipoglisemik ajanların verildiği diyabetik gruplarda bu enzim aktivitesinde diyabetik kontrol grubuna göre artma gözlemlendiğini ifade etmişlerdir (Bagrı ve ark., 2009; El Shafey ve ark., 2013; Özkol ve ark., 2013; Florence ve ark., 2014; Doğan ve ark., 2015). Bu çalışmada karaciğer, eritrosit ve beyin dokularında

anlamli sonuçlar elde edilmezken; böbrek dokusunda DM2, D1 ve D2 gruplarında NK grubuna göre anlamli sonuçlar tespit edildi. Bu sonuçlar daha önceki sonuçlarla örtüşmediği anlaşılmaktadır. Bunun sebebi ise alışmamaların farklı uygulamadan veya farklı deneme süresinden kaynaklanabilir. Çünkü canlıların diyabet gibi oksidatif strese karşı tepkisi muamele süresince farklı düzeyde olabilmektedir.

GR aktivitesi için: Çizelge 4.7.'deki sonuçlara göre; karaciğer dokusundaki GR değerlerinde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında D2 grubundaki azalma istatistiksel açıdan önemli ($p<0.05$) iken, diğer gruplardaki artış ve azalışlar istatistiksel açıdan önemli olmadığı ($p>0.05$) tespit edildi. DK grubu ile karşılaştırıldığında diyabetik akarboz ve D2 gruplarındaki azalış istatistiksel açıdan önemli ($p<0.05$), bulunurken DM2 grubundaki artış istatistiksel açıdan önemli ($p<0.05$) olduğu kaydedildi. Keza, diğer gruplardaki dalgalanmalar istatistiksel açıdan önemli olmadığı ($p>0.05$) tespit edildi. Keza, beyin dokusundaki GR değerlerinde NK grubu ile kıyaslandığında DA, DM1 D1 ve D2 gruplarındaki azalma istatistiksel açıdan önemli ($p<0.05$) bulundu. Ancak, DK grubu ile karşılaştırıldığında DA grubunda istatistiksel açıdan önemli düşüş ($p<0.05$), diğer gruplardaki düşüşler ise istatistiksel açıdan önemli olmadığı ($p>0.05$) tespit edildi. Diğer yandan, böbrek dokusundaki GR aktivitesi DK ile karşılaştırıldığında DA ve D2 gruplarındaki azalışın DM1 grubunda ise artış istatistiksel açıdan önemli ($p<0.05$) olduğu bulunurken, D2 deki azalış NK grubuna göre istatistiksel açıdan önemli ($p<0.05$) olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, eritrositlerdeki GR aktivitesi NK grubu ile karşılaştırıldığında DK, DM1 ve DM2 gruplarındaki artışın istatistiksel açıdan önemli ($p<0.05$), diğer gruplarda dalgalanmalar ise istatistiksel açıdan önemli olmadığı ($p>0.05$) tespit edildi. DK grubu ile kıyaslandığında DM2 grubundaki artışın istatistiksel açıdan önemli ($p<0.05$), DA, D1 ve D2 gruplarındaki azalışlışın istatistiksel açıdan önemli ($p<0.05$) olduğu tespit edildi.

İnsan eritrositlerinde önemli miktarda katalaz var olduğu halde, hidrojen peroksitin buradan uzaklaştırılmasındaki esas mekanizmanın NADPH, glutatyon redüktaz vasıtasıyla olduğu düşünülmektedir (Gaetani ve ark., 1989). Glutatyon redüktaz enzim vasıtasıyla ile oksidatif stres süresince redükte GSH iyi derecede korunmaktadır (Deng ve ark., 2015). Dinçer ve ark., STZ ile deneysel diyabet oluşturdukları sıçanlarda glutatyon redüktaz aktivitesinde artış gözlendiğini belirtmişlerdir (Dinçer ve ark., 2002). Bu sonuçlar daha önceki sonuçlarla örtüşmediği

anlaşılmaktadır. Bunun sebebi ise farklı uygulama ve farklı deneme süresi ve kullanılan metod farklılıklarından kaynaklanmış olabilir. Çünkü canlıların oksidatif strese karşı tepkisi zaman içinde farklı düzeyde olabilmektedir. Bu farkların sebebi çalışma periyodunun farklı sürelerde yapılmış ve uygulama esasları olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Enzimatik olmayan antioksidan unsurdan GSH'ın Çizelge 4.8.'deki sonuçlara göre: karaciğer dokusundaki GSH seviyesinde NK grubu ile karşılaştırıldığında DK, DA, DM1, DM2, DÇ1 ve DÇ2 gruplarındaki artış istatistiksel açıdan önemli ($p<0.05$) tespit edilirken, DK grubuna göre DA DM1, DM2, DÇ1 ve DÇ2 gruplarındaki artışlar istatistiksel açıdan önemli ($p<0.05$) bulundu. Beyin dokusundaki GSH düzeyinde NK grubu ile karşılaştırıldığında DK, diyabetik akarboz ve DM1 gruplarındaki yükselmeler istatistiksel açıdan önemli ($p<0.05$) bulunurken, DM2 grubundaki artış ile DÇ1 ve DÇ2 gruplarında azalış istatistiksel açıdan önemli olmadığı ($p>0.05$) tespit edildi. DK grubu ile kıyaslandığında DM1 grubunda artma istatistiksel açıdan önemli artma ($p<0.05$), DM2 ve DÇ2 gruplarındaki düşüş istatistiksel açıdan önemli ($p<0.05$), DA grubundaki artış ise istatistiksel açıdan önemli olmadığı ($p>0.05$) tespit edildi. Diğer yandan, böbrek dokusundaki GSH değerinde NK grubu ile karşılaştırıldığında DK, DM2, DÇ1 ve DÇ2 gruplarındaki azalmalar istatistiksel açıdan önemli ($p<0.05$) tespit edilirken, diğer gruplarda azalışlar olmasına rağmen istatistiksel açıdan önemli olmadığı ($p>0.05$) tespit edildi. DK grubu ile karşılaştırıldığında diyabetik akarboz ve DM1 gruplarındaki artmaların istatistiksel açıdan önemli ($p<0.05$) iken, DM2, DÇ1 ve DÇ2 gruplarındaki düşüşler ise istatistiksel açıdan önemli ($p<0.05$) olduğu tespit edildi. Keza, eritrositlerdeki GSH seviyesi NK grubu ile karşılaştırıldığında DK, DA, DM1 ve DM2 gruplarındaki artışın istatistiksel açıdan önemli ($p<0.05$), diğer gruplardaki değişiklikler olmasına rağmen fark istatistiksel açıdan önemli olmadığı ($p>0.05$) tespit edildi. DK grubu ile kıyaslandığında DÇ2 grubundaki azalış istatistiksel açıdan önemli ($p<0.05$) bulunurken, DA, DM1, DM2 ve DÇ1 gruplarındaki değişikliklere rağmen fark istatistiksel açıdan önemli olmadığı ($p>0.05$) tespit edilmiştir.

Serbest radikallerin yol açtığı biyolojik hasarı onarma ve serbest radikalleri ortadan kaldırma yeteneğine sahip antioksidan bir molekül olan glutatyon üzerine yapılan birçok çalışma bulunmaktadır. Deneysel diyabet oluşturulan ratlara acı badem yağının uygulandığı bir çalışmada; diyabet grubunda GSH değerinin düşüş gösterdiğini

ve acı badem yağının uygulandığı grupta ise GSH düzeyinin arttığı tespit edilmiştir (Demir ve Yılmaz, 2014). Bu çalışmaya benzerlik gösteren başka çalışmalarda ratların çeşitli dokularında GSH düzeylerinde düşüş olduğu, çeşitli bitki ekstraktı ile fitokimyasalların verilmesi sonucunda GSH düzeyinde artma meydana geldiğini ifade etmişlerdir (Ramesh ve Pugalendi, 2006; Aslan ve ark., 2007; Karthikesan ve ark., 2010). Bu sonuçlarda daha önceki parametrelerde olduğu gibi önceki sonuçlarla örtüşmediği anlaşılmaktadır. Bu farklılığın sebebi uygulama ve farklı deneme süresinden kaynaklanabilir. Çünkü canlılarda diyabet gibi oksidatif strese karşı GSH'ın düzeyinde tepkisi muamelenin farklı zaman diliminde farklı olabilmektedir. Yani, ilk tepkisi artış, daha sonra normale dönüş ve oksidatif strese karşı antioksidan savunma sisteminin yetersizliği durumunda ise azalış olabilmektedir. Bu çalışmada etkileri araştırılan üzüm çeşidinin bu parametreler üzerindeki etkileri ile ilgili literatürlere rastlanılmadığı için karşılaştırma yapılamamıştır.

GSH-Px aktivitesi ile ilgili olarak Çizelge 4.9.'da görüldüğü üzere; karaciğer dokusundaki GSH-Px aktivitesi NK grubu ile karşılaştırıldığında DK, diyabetik akarboz, DM1, DM2, DÇ1 ve DÇ2 gruplarındaki istatistiksel açıdan önemli azalma ($p<0.05$) tespit edildi. Keza, DK grubu ile karşılaştırıldığında tüm müamele gruplarında istatistiksel açıdan önemli ($p<0.05$) azalma tespit edilirken, beyin dokusundaki GSH-Px değerlerinde NK grubu ile kıyaslandığında DK, DA ve DÇ2 gruplarında istatistiksel açıdan önemli ($p<0.05$) tespit edildi. Diğer yandan böbrek dokusundaki GSH-Px değerlerinde NK grubu ile karşılaştırıldığında DÇ1 grubunda istatistiksel açıdan önemli artma ($p<0.05$) tespit edilirken, diğer gruplarda değişiklikler istatistiksel açıdan önemli olmadığı ($p>0.05$) ortaya konurken, eritrositlerdeki GSH-Px değerlerinde NK grubu ve DK ile karşılaştırıldığında DM1, DM2, DÇ1 ve DÇ2 gruplarındaki artışın istatistiksel açıdan önemli ($p<0.05$) bulunmuştur.

GSH-Px hidrojen peroksidi glutatyon varlığında suya katalizler (Deneke ve ark., 1985). Bu esnada redükte glutatyon ise okside duruma geçer. GSH-Px enzimi etki göstermek için redükte glutatyona ihtiyaç duyar. Okside durumdaki glutatyonun (GSSG), redükte glutatyona (GSH) dönüşümünü glutatyon redüktaz katalizler (Kahraman, 1998). Bu çalışmalara yakınlık gösteren yapılan birçok çalışmada GSH-Px enziminin aktivitesinin diyabetik kontrol grubunda azalma olduğu gözlenirken; antioksidan ve antihiperlipidemik etkisi olduğu düşünülen bazı bitki ekstraktlarının

uygulandığı diyabetik gruplarda ise anlamlı bir artma gözlemlendiği belirtilmiştir (Adewole ve Ojewole, J., 2009; Singu ve Kakkar, 2009; Kumar ve ark., 2009; Parveen ve ark., 2010; Ramachandran ve ar., 2012; Rao ve ark., 2012; Dogan ve ark., 2015). Bu çalışmada bazı dokulardaki GSH-Px düzeyindeki azalış benzerlik göstermektedir. Bu parametre ile diğer parametrelerin dokular arasında görülen dalgalanmalar diyabetten kaynaklı oluşan oksidatif stresin dokuları farklı düzeyde etkilemesinden ve bitki ekstrelerinin dokulara dolaşım üzerinden farklı miktarlarda maruz kalma özelliğinden kaynaklandığı sonucuna varabiliriz.

GST aktivitesi ile ilgili olarak Çizelge 4.10.'deki sonuçlara göre; karaciğer dokusundaki GST aktivitesi NK grubu ile karşılaştırıldığında DK ve DM2 gruplarındaki azalış istatistiksel açıdan önemli ($p<0.05$) iken, DÇ1 ve DÇ2 gruplarındaki artış istatistiksel açıdan önemli ($p<0.05$) tespit edilirken, DK grubu ile karşılaştırıldığında DA, DM1, DÇ1 ve DÇ2 gruplarındaki artışlar istatistiksel açıdan önemli ($p<0.05$) bulunmuştur. Beyin dokusundaki GST aktivitesi NK grubu ile karşılaştırıldığında DK grubundaki artış istatistiksel açıdan önemli ($p<0.05$) bulunurken, DA, DM1 grubundaki artış ile DM2, DÇ1 ve DÇ2 gruplarında azalış istatistiksel açıdan önemsiz ($p>0.05$) bulunmuştur. DK grubu ile karşılaştırıldığında DM2 ve DÇ2 gruplarındaki azalış istatistiksel açıdan önemli ($p<0.05$) iken, DA grubunda artış ile DM1 ve DÇ1 gruplarındaki azalış istatistiksel açıdan önemli olmadığı ($p>0.05$) sonucuna varılmıştır.

Diğer yandan, böbrek dokusundaki GST değeri NK grubu ile kıyaslandığında DM1, DÇ1 ve DÇ2 gruplarındaki artış ile DK grubu ile kıyaslandığında DÇ1 ve DÇ2 gruplarındaki artışlar istatistiksel açıdan önemli ($p<0.05$) bulundu. Eritrositlerdeki GST düzeyi NK grubu ile karşılaştırıldığında DÇ2 grubundaki artışın istatistiksel açıdan önemli ($p<0.05$), diğer grupların karşılaştırmalarında ise dalgalanmaların istatistiksel açıdan önemli olmadığı ($p>0.05$) tespit edildi.

Detoksifikasyon yapan GST enzimi, hücre içi taşıyıcı ve bağlayıcı fonksiyonuna sahip olan bir enzimdir. Katalitik olarak yabancı maddeleri glutatyondaki (GSH) sisteine ait -SH grubu ile bağlayarak onların elektrofilik bölgelerini etkisiz hale getirir ve ürünün sudaki çözünürlüğünü artırır. Meydana gelen bu GSH konjugatları, organizmadan uzaklaştırılabilir veya daha ileri metabolize olurlar (Akkus, 1995). GST aktivitesindeki artma oksidatif stres durumuna karşı koyma mekanizmasında görülen adaptasyon olarak düşünülebilir (Agrawal ve ark., 1991; Banerjee ve ark., 1999). Doğan

ve ark., STZ ile deneysel diyabet oluşturulan bir çalışmada karaciğer, böbrek ve beyin dokularında GST düzeyinde anlamlı bir artma tespit ettiklerini ifade etmişlerdir (Doğan ve ark., 2015). Kumar ve ark., antioksidan enzim düzeylerinde görülen azalmanın, serbest radikallerdeki artışı temizlemek için enzim kullanımının artmasından dolayı olabileceğini belirtmişlerdir. Genet ve ark. ve Cho ve ark., yaptıkları bir çalışmada antioksidan enzim seviyelerindeki artış artan oksidatif strese karşı bir telafi mekanizması sonucunda veya antioksidan enzim genlerinin aşırı ekspresyonu neticesinde meydana geldiğini belirtmişlerdir (Cho ve ark., 2002; Genet ve ark., 2002). Yapılan bu çalışmada GST aktitesi dokularda dalgalanmalar görülmüştür. GST aktivitesindeki artışı oksidatif stres durumuna karşı koyma mekanizmasında izlenen adaptasyon olabilir. Organizmada serbest radikallerin artması oksidatif stres oluşturur. Bu stresi ortadan kaldırmak için antioksidan enzimlerin aktivitesi artar.

SOD aktivitesi ile ilgili olarak Çizelge 4.11.'de görüldüğü gibi; karaciğer dokusundaki SOD aktivitesi muamele grupları NK grubu ile karşılaştırıldığında DM1 grubundaki artış istatistiksel açıdan önemli ($p<0.05$) iken, DK grubu ile karşılaştırıldığında tüm gruplardaki azalış ve artışların istatistiksel açıdan önemli olmadığı ($p>0.05$) tespit edildi. Deneysel grupların beyin dokusundaki SOD seviyesinin NK grubu ile karşılaştırıldığında DM2 grubundaki azalış istatistiksel açıdan önemli ($p<0.05$) iken, muamele grupların DK grubu ile karşılaştırıldığında artış ve azalışlar olmasına rağmen istatistiksel açıdan önemli olmadığı ($p>0.05$) bulundu. Keza, muamele grupların böbrek dokusundaki SOD aktiviteleri NK ve DK grupları ile karşılaştırıldığında gruplardaki dalgalanmalar olmasına rağmen bu artış ve azalışların istatistiksel açıdan önemli olmadığı ($p>0.05$) tespit edildi. Ayrıca, eritrosit SOD aktivite değerlerinin NK grubu ile karşılaştırıldığında DÇ1 grubundaki azalış istatistiksel açıdan önemli ($p<0.05$) iken, diğer muamele gruplarındaki artış ve azalış olmasına rağmen bu değişiklikler normal ve diyabet kontrol ile kıyaslandığında istatistiksel açıdan önemli olmadığı ($p>0.05$) tespit edildi.

SOD enzimi, oksidatif stres kaynaklı oluşan süperoksit radikallerini dismutasyona uğratıp hidrojen peroksit (H_2O_2) ve moleküler oksijene dönüşmesinde fonksiyon gösterir (Halifeoğlu ve ark., 2005). SOD, süperoksit serbest radikale karşı oksijeni kullanan hücreleri korumada rol alır ve bunun neticesi olarak lipid peroksidasyonunu engellemektedir. SOD enzim aktivitesi oksidatif stresin yükseklik

derecesine ve oksidatif stresin artışına yol açan etkenlerin dozlarına dayalı olarak meydana gelen adaptasyonla birlikte hücredeki SOD enzim aktivitesinde artış görülmektedir (Akkuş, 1995). Birçok yapılan benzer çalışmada SOD enzim aktivitesinin diyabetik kontrol grubunda azalma görüldüğünü ve antioksidan etkisi olduğu iddia edilen bitki ekstraktı uygulanan diyabetik gruplarda ise artma meydana geldiğini belirtmişlerdir (Adewole ve Ojewole, J., 2009; Singu ve Kakkar, 2009; Parven ve ark., 2010; Rao ve ark., 2012; Dogan ve ark., 2015). Bu çalışmada karaciğer dokusunda SOD aktivitesindeki artış süperoksit radikalının aşırı üretiminden dolayı bu enzimin sentezini tetiklemiş olabilir. Antioksidan savunma enzimlerinden SOD aktivitesinde meydana gelen azalış ise indüklenmiş süperoksit radikal oluşumunun dolaylı bir işareti sayılabilir. Çünkü antioksidan kapasite üzerinden radikal akışı enzimlerin sistein amino asiti üzerinden bağlanan radikaller enzim aktivitesini yitirmesine neden olabilir.

Farklı dokulardaki MDA değerleri ile ilgili Çizelge 4.11.'de gösterildiği gibi; muamele grupların karaciğer, beğın ve böbrek dokuları ile eritrositlelerdeki MDA seviyesi NK ve DK gruplarına göre önemli değişiklikler tespit edilmiştir. Elde sonuçlara göre; karaciğer dokusundaki MDA seviyesi NK grubu ile kıyaslandığında DK ve DÇ1 gruplarındaki artış istatistiksel açıdan önemli ($p<0.05$) bulunurken, tüm muamele grupların DK grubu ile mukayesesinde istatistiksel açıdan önemli azalış ($p<0.05$) ortaya konulmuştur. Beyin dokusunda ise MDA seviyesi NK grubu ile karşılaştırıldığında DK grubundaki artış istatistiksel açıdan önemli ($p<0.05$) iken, muamele gruplarının (DA, DM1, DM2, DÇ1 ve DÇ2) DK grubu ile kıyaslandığında gruplardaki MDA seviyesindeki azalışlar istatistiksel açıdan önemli ($p<0.05$) olduğu tespit edildi.

Diğer yandan, böbrek dokusundaki MDA değerleri NK grubu ile karşılaştırıldığında tüm gruplarındaki artışlar istatistiksel açıdan önemli ($p<0.05$) tespit edilirken, DK grubu ile karşılaştırıldığında bütün gruplarındaki MDA değerindeki azalışlar istatistiksel açıdan önemli ($p<0.05$) bulunmuştur. Keza, Çizelge 4.12.'de görüldüğü gibi; DM2, DÇ1 ve DÇ2 grupların eritrosit MDA seviyesi hem NK hemde DK grubu ile karşılaştırıldığında azalış istatistiksel açıdan önemli ($p<0.05$) bulunurken, DA ve DM1 gruplarının DK göre azalış istatistiksel açıdan önemli olduğu ($p<0.05$) tespit edildi.

Bazı dış etki (radyasyon, ilaç toksikasyonları, kimyasal maddeler) faktörlerin etisi ile veya diyabet gibi çeşitli hastalıkların meydana gelmesi ile birlikte serbest

radikal üretiminde artma ve buna dayalı olarak hücrelerdeki bileşiklerde bazı hasarlar meydana gelmektedir (Halliwell, ve Gutteridge, 1990; Janssen ve ark., 1993; Stevens, 1993; Moslen, 1994). Demir ve ark.'nın STZ ile deneysel diyabet oluşturdukları ratlar üzerinde yaptıkları çalışmada diyabetik ratların beyin dokularında uyguladıkları madde ile MDA düzeylerinde önemli sonuçlar elde ettiklerini ifade etmişlerdir (Demir ve ark., 2016). Doğan ve ark., STZ indüklü diyabetik ratlarda yaptıkları çalışmada eritrosit, böbrek, beyin ve karaciğer dokularında MDA düzeylerindeki artışı verdikleri bitki ekstraktı ile düşüş gözlemlendiğini belirtmişlerdir (Doğan ve ark., 2015). Bizim çalışmamızda ise eritrosit, beyin, böbrek ve karaciğer dokularında bazı dalgalanmalarla birlikte genel anlamda istatistiksel anlamda önemli sonuçlar elde ettik. Bundan yola çıkarak diyabetten kaynaklı oluşan oksidatif stres sonucu artan serbest radikallere karşı verdiğimiz ekstraktların antioksidan etki gösterdiği kanısına varabiliriz.

Sonuç olarak; bu biyokimyasal verilerin doğrultusunda diyabetin neden olduğu oksidatif stres sonucu olarak serbest radikal üretiminin göstergesi olarak lipid peroksidasyonun son ürünü olan malondialdehit dokularda artarken, birçok dokuda antioksidan savunma sistemi biyobelirteçlerinde dalgalanmalara sebep olmuştur. Yine diyabetin komplikasyonlarına bağlı olarak karaciğer harabiyet göstergesi olan serum enzimlerinin seviyelerinin artışına neden olmuştur. Diğer yandan, üzüm çeşidinin çekirdek ve meyveyi karaciğer harabiyet göstergesi olan serum enzimlerini kontrollere yakın değere çekmediği görülmüştür. Bir diğer yandan, diyabetin neden olduğu oksidatif stres sonucu olarak tüm dokularda artan malondialdehit üzüm çeşidinin meyve ve çekirdeği kontrol değerlerine çektiği ve yine çeşitli dokularda dalgalanan antioksidan savunma sistemi biyobelirteçlerinde de DK grubuna göre iyileştirme sağladığı tespit edilmiştir. Üzüm çeşidinin meyve ve çekirdeği bu etkileri kesin söylenememekle birlikte içerdiği fenolik, bazı karetonoid bileşikler, E ve C vitaminleri gibi unsurları antioksidan rolü sayesinde böyle etkiler göstermiş olabileceği sonucuna varıldı. Keza, diyabet ve üzüm çeşidinin meyve ve çekirdeği ekstresi ile beslenen sıçanların dokularında antioksidan lipid peroksidasyon seviyeleri ve savunma sistemlerinde görülen farklı düzeyde etkiler olmasının nedeni ise; dokuların hücresel fizyolojik adaptasyonun dokulara göre farklı nitelikte olmasından kaynaklanabilir.

Etkileri incelenen üzüm çeşidinin meyve ve çekirdeği ile ilgili çalışmalara, bu uygulama tarzında daha önce literatür taramalarında rastlanmadığından karşılaştırma

yapılamamıştır. Bununla birlikte, Saito ve ark. (1998), üzüm çekirdekleri monomerik fenolik bileşenlerle zengin kaynaklardır. Monomerik fenolik bileşenlerden, (+)-katezin (poliyfenolik antioksidan bitki metaboliti), (-)-epikatezin ve (-)-epikatezin-3-O-gallate ve dimerik, trimerik ve tetramerik prosiyanidinlerin antimutajenik ve antiviral ajanlardır. Bagchi ve ark. (1997); Bagchi ve ark. (1998), ayrıca üzüm çekirdek poliyfenollerinin vitamin E ve C'den çok daha güçlü serbest oksijen radikal temizleyicisi olduğu gösterilmiştir. Maffei Facino ve ark. (1996), üzüm çekirdeğindeki polifenoller; prosiyanidin veya proantosiyonidin kombine isim olarak adlandırmış olup, son zamanlarda yapılan çalışmalarda üzüm çekirdeğinde bulunan prosiyanidinlerin allerji, yangı ve artritis oluşumunu engelleme gibi birçok etkisinin yanında, deri yaşlanması ve kalp hastalıklarından korunmada da etkili olduğunu göstermişlerdir. Çetin ve ark. (2008), sıçan karaciğerinde radyasyonun yol açtığı oksidatif strese üzüm çekirdeği ekstreksinin etkisi incelenmiştir. Üzüm çekirdeği ekstreksi hücre membranında lipid ve protein peroksidasyonunu engelleyerek takiben oksidatif hasarı azalttığı ayrıca üzüm çekirdeği ekstreksinin verilmesiyle RTx grubundaki malondialdehid seviyesinde orta derecede bir azalma gözlemlenmiştir. İkizler ve ark. (1996), çalışmalarında üzüm de bulunan bir antioksidan olan resveratrol, oksidatif stresi önleyerek iskemi/reperfüzyon hasarında koruyucu etki gösterdiğini bildirmişlerdir. Bu çalışmalarda kullanılan farklı üzüm çeşidinin meyve ve çekirdeği, uygulama periyodu, tasarım ve dokular olmasına rağmen MDA parametresi açısından sonuçlarımızı destekler nitelikte olması bu üzüm çeşidinin meyve ve çekirdeğinin sözkonusu etken maddeler sayesinde bu etkileri gösterdiği sonucuna varılmıştır.

Yaptığımız çalışmadan çıkarılabilecek sonuç ve öneriler:

- Çalışma boyunca haftada bir ölçülen kan glukoz düzeylerinde ekstrakt muamelesinden önce (0. saat), ve ekstrakt uygulandıktan sonra 2. ve 4. saatlerdeki kan glukoz değerleri DM2 ve DÇ1 gruplarında önemli düzeyde düşüş meydana gelmiş olması sözkonusu ekstraktların geçici şeker düşürücü etkilerinin olabileceği sonucuna varılabilir.
- Karaciğer harabiyet belirteçleri olan enzimlerden AST, ALT ve LDH düzeylerindeki sonuçlardan yola çıkarak, uyguladığımız ekstraktların diyabetten kaynaklı meydana gelen hasarlar ve ekstrakların etkilerinin

sonucu olarak hepatositlerin zar geçirgenliği ve taşıma sitemindeki değişikliklerinden dolayı olabileceği kanısına varıldı.

- STZ ile ratlarda oluşan diyabetik harabiyetten kaynaklı böbrek dokusunda oluşan nefropatiyi değerlendirmemizi sağlayabilecek CRE parametresinin olumlu sonuçlarından yararlanarak, çalışmada kullanılan üzümlü çeşidinin meyve ve çekirdek ekstraktlarının böbreklerde oluşan nefropati harabiyeti önlemiş olabileceği sonucuna varılamamıştır.
- Ratların kanlarında elde edilen lipid profili parametreleri (TG, TC ve LDLc) verileri değerlendirilmesinde çalışmada kullanılan üzümlü çeşidinin meyve ve çekirdek ekstraktlarının antilipidemik özelliğe sahip olabileceği sonucuna varılamamıştır.
- Yapılan deneylerde üzümlü çeşidinin meyve ve çekirdek ekstraktlarının antioksidan özelliğini tespit etmek için; farklı dokularda malondialdehit (MDA) ve antioksidan enzim düzeylerindeki sonuçlardan yola çıkılarak antioksidan savunma unsurlarındaki bazı dalgalanmalar görülsede genel anlamda kullanılan üzümlü çeşidinin meyve ve çekirdek ekstraktlarının oksidatif stresin önemli biyobelirteci olan MDA'nın seviyesini DK grubuna göre bütün dokularda düşürmüş olması ekstraktların antioksidan özelliğe sahip olabileceği sonucu çıkarılabilir.
- Yaptığımız bu çalışmada üzümlü meyve ve çekirdek ekstraktlarının farklı dokular üzerinde farklı etkiler göstermesi sonradan yapılacak *in vivo* alışmalarda kolaylık sağlayacağını düşünmekteyiz.
- Çalışma sonunda yapmış olduğumuz uygulamalarda üzümlü çeşidinin meyve ve çekirdeğinin diyabetten kaynaklı oluşan komplikasyonlara karşı antioksidan özelliğe sahip olabileceği ancak, ekstraktların ham ekstrakt olması nedeniyle antioksidan özelliği gösteren etken maddelerden hangisinin daha etkin olduğu bu aşamada bilinmemektedir. Dolayısıyla, ileriki çalışmalarla bu etken maddelerin hangisinin olduğu araştırılabilir.

KAYNAKLAR

- Adam, B., Ardiçoğlu, Y., 2002. *Klinik Biyokimya Analiz Metodları* (Editör: Adam, B.) Ankara. 207s.
- Adewole, S., Ojewole, J., 2009. Protective effects of *Annona muricata* Linn.(Annonaceae) leaf aqueous extract on serum lipid profiles and oxidative stress in hepatocytes of streptozotocin-treated diabetic rats. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*, **6** (1).
- Aebi, H., 1974. *Catalase, In Methods of Enzymatic Analysis* (Bergemeyer, H U., ed) Academic Press, New York-London. 673-684.
- Aebi, H., 1984. Catalase in vitro. *Methods Enzymol.*, **105**: 121-126.
- Agrawal, D., Sultana, P., Gupta, G.S.D., 1991. Oxidative damage and changes in glutathione redox system in erythrocytes from rats treated with hexachlorocyclo hexane. *Food and Chemical Toxicology*, **29**: 459-62.
- Akkuş, İ., 1995. *Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri*. Mimoza Yayınları Konya.
- Aksoy, Y., 2002. Antioksidan Mekanizmada Glutasyonun Rolü. *Klinik Tıp Bilimleri*, **22**: 442-448.
- Aliyev, E., 2005. *Atrisorb Uygulanmış ve Radikal Süpürücü Enzimler (Superoxide Dismutase (Sod) ve Catalase (Cat) Verilmiş Köpeklerin Dişeti Dokularında Radikal Süpürücü Enzimlerin (Sod, Cat ve Glutathione Peroxidase) Aktivitelerinin Zamana Göre Değişimi* (doktora tezi, basılmamış). Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Samsun.
- Alper G. Diyabet. In: Onat T, Emerk K, Sözmen EY, (eds). 2002. İnsan Biyokimyası. Ankara, Palme Yayıncılık, pp: 248-257,
- Arendt, J., 1988. Melatonin. *Clinical Endocrinology*, **29**: 205-209.
- Arteel, G. E., Sies, H., 2001. The biochemistry of selenium and the glutathione system. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, **10**: 153-158.
- Aslan, M., Deliorman, O.D., Orhan, N., Sezik, E., Yesilada, E., 2007. In vivo antidiabetic and antioxidant potential of *Helichrysum plicatum* ssp. *plicatum capitulum* in streptozotocin-induced-diabetic rats. *Journal and Ethnopharmacology*, **109**: 54-9.
- Aslan, R., Şekeroğlu, R., Bayıroğlu, F., 1995. Serbest radikal türlerinin membran lipid peroksidasyonuna etkileri ve hücrel antioksidan savunma. *Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Billimleri Enstitüsü Dergisi*, **2**: 137-142.
- Atalay, M., Laaksonen, D. E., 2002. Diabetes, oxidative stres and phsical exercise. *Journal of Sports Science and Medicine*, **1**: 1-14,
- Aydın, A., Sayal, A., Işimer, A., 2001. *Serbest Radikaller ve Antioksidan Savunma Sistemi*. Gülhane Askeri Tıp Akademisi Basımevi, Yay. No: 20, Ankara, 75.
- Ayvalık, S. Z., 2006. *Deneyisel Olarak Oluşturulan Tip 2 Diyabette Taurinin Oksidan-Antioksidan Sistemler Üzerine Etkisi*. Uludağ Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü (yüksek lisans tezi, basılmamış), Bursa.
- Bagchi, D., Garg, A., Krohn, R.L., Bagchi, M., Bagchi, D.J., Balmoori, J., Stohs, S.J., 1998. Protective effects of grape seed proanthocyanidins and selected antioxidants against TPA-induced hepatic and brain lipid peroxidation and

- DNA fragmentation and peritoneal macrophage activation in mice. *Gen Pharmacol.*, **30**: 771–776.
- Bagchi, D., Garg, A., Krohn, R.L., Bagchi, M., Tran, M.X., Stohs, S.J., 1997. Oxygen free radical scavenging abilities of vitamin C and E and a grape seed proanthocyanidin extract in vitro. *Res. Commun. Mol. Pathol Pharmacol.*, **95**: 179–189.
- Bagri, P., Ali, M., Aeri, V., Bhowmik, M., Sultan, S., 2009. Antidiabetic effect of Punica granatum flowers: Effect on hyperlipidemia, pancreatic cells lipid peroxidation and antioxidant enzymes in experimental diabetes. *Food and Chemical Toxicology*, **47**: 50–54.
- Banerjee, B.D., Seth, V., Bhattacharya, A., Pasha, S.T., 1999. Chakraborty AK. Biochemical effects of some pesticides on lipid peroxidation and free radical scavengers. *Toxicology letters*, **107**: 33–47.
- Bast, A., Haenen, G. R. M. M., Cees, J. A. D., 1997. Oxidants and antioxidants: State of the art. *The American Journal of Medicine*, **91** (3C): 3–13.
- Baynes, J. W., Dominiczak, M. H., 2009. Medical Biochemistry. Third Edition. MOSBY Elsevier limited
- Bayramoğlu, M., 2008. Artemisia taurica willd. ve Salvia kronenburgii Rech. *Fil Bitkilerinin Uçucu Yağlarının Antioksidan Özellikleri Ve Ksantin Oksidaz Enzimine Etkileri* (Yüksek lisans tezi, basılmamış). YYÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü, Van.
- Baz, H., 2014. *Streptozotocinle İndüklenen Diyabetli Ratlar Üzerinde Myrtus communis L. Yaprığı Su Ekstresi Etkilerinin Araştırılması* (Doktora Tezi). Atatürk Üniversitesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Bennett P.H. 1994; *Definition, diagnosis and classification of Diabetes Mellitus and impaired glucose tolerance*, *Joslin's Diabetes Mellitus*, 20. Edition, Lea & Febiger Co : 193 -215.
- Beutler, E., Duron, O., Kelly, B.M., 1963. Improved method for the determination of blood glutathione. *The Journal of Clinical and Medicine*, **61** (5): 882–888.
- BioVision, 2017. *α -Glucosidase Activity Colorimetric Assay Kit*, for research use only!. Catalog # K690-100.
- Bondet, W., Brand, W., Berset, C., 1997. Kinetics and mechanism of antioxidant actin using the DPPH free radical method. *Lebensmittel Wissenschaft and Technologie*, **30** (6): 609–615.
- Canuto, R.A., Muzio, G., Maggiora, M., Biocca, M.E., Dianzani, M.U., 1993. Glutathione-S Transferase, Alcohol-Dehydrogenase and Aldehyde Reductase Activities during Diethylnitrosamine-Carcinogenesis in Rat-Liver. *Cancer Letters*, **68**: 177–183.
- Carlberg, I., Mannervik, B., 1985. Glutathione reductase. *Methods Enzymology*, **113**: 484–490.
- Champe, P. C., Harvey, R. A., Ferrrier, D. R., 2005. *Lippincott's Illustrated Reviews: Biochemistry*. 3rd Edition, 26–266.
- Cheeseman, K. H., Slater, T. F., 1993. An introduction to radical biochemistry. *British Medical Bulletin*, **49**: 481–493.
- Cheng, D., Liang, B., Li, Y., 2012. Antihyperglycemic effect of Ginkgo biloba extract in streptozotocin-induced diabetes in rats. *BioMed Research International*, 2013.
- Cheung, C. C. C., Zheng, G. J., Li, A. M. Y., Richardson, B. J., Lam, P. K. S., 2001. Relationship between tissue concentrations of polycyclic aromatic hydrocarbons

- and antioxidative responses of marine mussels, *Perna viridis*. ***Aquatic Toxicology*, 52: 189-203.**
- Cho, S.Y., Park, J. Y., Park, E. M , Choi, M. S., Lee, M. K., Jeon, S. M., Jang, M. K., Kim, M.J., Park, Y. B., 2002. Alternation of hepatic antioxidant enzyme activities and lipid profile in streptozotocin-induced diabetic rats by supplementation of dandelion water extract. ***Clinica Chimica Acta*, 317: 109–117.**
- Clissold, S.P., Edwards, C., 1988. Acarbose. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential. ***Drugs*, 35 (3): 214-243.**
- Çakır, M., 1997. ***Aspirin ve Vitamin E (A-Tokoferol)’Nin Farelerde (Mus Musculus) Karaciğer Total Süperoksit Dismutaz Ve Katalaz Aktivitelerine Etkileri*** (Yüksek lisans tezi, basılmamış). OMÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü, Samsun.
- Çalışkan, O. ve A.A. Polat. 2011. Phytochemical and antioxidant properties of selected fig (*Ficus carica* L.) accessions from the eastern Mediterranean region of Turkey. ***Scientia Horticulturae*, 128: 473–478.**
- Çavdar, C., Sifil, A., Çamsarı, T., 1997. Reaktif Oksijen Partikülleri Ve Antioksidan Savunma. ***Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*, 3 (4): 92-95.**
- Çavdar, Z., Eğrilmez, M. Y., Bülbül, M., Güner, G., Koçtürk, S., 2006. Yüksek performanslı sıvı kromatografisi ile eritrositlerde toplam ve indirgenmiş glutatyon miktarının tayini. ***Türk Biyokimya Dergisi*, 31 (4): 187-193.**
- Çelik, S., 1998. Bağcılık (Ampeloloji), Trakya Univ. Ziraat Fak. Bahçe Bit. Böl., Cilt-1, Tekirdağ.
- Çetin, A., Kaynar, L., Koçyiğit, İ., Hacıoğlu, S.K., Saraymen, R., Öztürk, A., Orhan, O., Sağdıç, O., 2008. The effect of grape seed extract on radiation-induced oxidative stress in the rat liver. ***The Turkish Journal of Gastroenterology*, 19 (2): 92-98.**
- Çiftçi, M., Kufrevioğlu, O. I., Gundogdu, M., Ozmen, I., 2000. Effects of some antibiotics on enzyme activity of glucose-6-phosphate dehydrogenase from human erythrocytes. ***Pharmacological Research*, 41 (1): 109-113.**
- Dalar, A., Konczak, I., 2013. Phenolic contents, antioxidant capacities and inhibitory activities against key metabolic syndrome relevant enzymes of herbal teas from Eastern Anatolia. ***Industrial Crops and Products*, 44: 383-390.**
- Deaton, C. M., Marlin, D. J., 2003. Exercise-associated oxidative stress, ***Clinical Techniques Equine Practice*, 3 (2): 278-291.**
- Delibaş, N., Özcanakaya, R., 1995. Serbest radikaller. ***Süleyman Demirel Üniversitesi , Tıp Fakültesi Dergisi*, 2 (3): 11-17.**
- Demir, A., 2017 ***Deneyisel Diyabet Oluşturulan Sıçanlarda Limon Çekirdeği (Citrus Limonum) Ekstraktının İyileştirici Etkilerinin Araştırılması***. Yüksek Lisans Tezi. Yüzüncü Yıl Üniversitesi. Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı.
- Demir, E., 2014. Streptozotocinin neden olduğu tip-1 diyabette çam yağının karaciğer ve böbrek dokusundaki bazı biyokimyasal parametrelere etkisi. ***Karaelmas Fen ve Mühendislik Dergisi*, 4 (1): 43-51.**
- Demir, E., Keser, S., Yilmaz, O., 2016. Some Positive Effects of Pine Oil on Brain Tissue in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. ***Journal of The Chemical Society of Pakistan*, 38 (6): 1174-1174.**

- Demir, E., Yılmaz, Ö., 2013. Streptozotosin ile tip-2 diyabet oluşturulan sıçanlarda çam yağının antihiperglisemik ve bazı biyokimyasal parametrelere etkisi. **Marmara Fen Bilimleri Dergisi**, 25 (3): 140-156.
- Demir, E., Yılmaz, Ö., 2014. The effects of pine oil on some biochemical parameters in the liver and kidney streptozotocin induced tip-1 diabetes. **Karaelmas Science and Engineering Journal**, 4 (1): 43-51.
- Deneke, S. M., Lynch, B. A., Fanburg, B. L., 1985. Transient depletion of lung glutathione by diethylmaleate enhances oxygen toxicity. **Journal of Applied Physiology Society**, 58 (2): 571-574.
- Deng, Z., Zhao, M., Liu, H., Wang, Y., Li, D., 2015. Molecular cloning, expression profiles and characterization of a glutathione reductase in *Hevea brasiliensis*. **Plant Physiology and Biochemistry**, 96: 56-63.
- Di Mascio, P. Murphy, M.E., Sies, H. 1991. Antioxidan defense system: the role of carotenoids, tocopherols, and thiols. **The American Journal of Clinical**, 53; 194-200.
- Dinçer, Y., Telci, A., Kayali, R., Yılmaz, I. A., Cakatay, U., Akçay, T., 2002. Effect of alphalipoic acid on lipid peroxidation and anti-oxidant enzyme activities in diabetic rats. **Clinical Experimental Pharmacology and Physiology**, 29 (4): 281-4.
- Diplock, A. 1998. **Healty Lifestyles Nutrition and Physical Activity: Antioxidant Nutrients**. ILSI Europe concise monograph series, 59 s., Belgium.
- Doğan ve Çelik, 2010, **Etil Alkol ile Deneyisel Oksidatif Stres Oluşturulan Sıçanlarda Üzüm (*Vitis vinifera L.*) çekirdeğinin karaciğer koruyucu ve antioksidan rolünün belirlenmesi**. Yüksek lisans tezi. Yüzüncü Yıl Üniversitesi. Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı.
- Doğan, A., 2015. **Deneyisel Diyabet Oluşturulan Sıçanlarda Bazı Bitki Ekstraktlarının İyileştirici Etkilerinin Araştırılması**. Doktora tezi. Yüzüncü Yıl Üniversitesi. Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı.
- Dogan, A., Celik, I., Kaya, M. S., 2015. Antidiabetic properties of lyophilized extract of acorn (*Quercus brantii* Lindl.) on experimentally STZ-induced diabetic rats. **Journal of Ethnopharmacology**, 176: 243-251.
- Dönmez, S., 2008. **Deneyisel Diyabetik Nefropatide İrbesartan ve Antioksidan Tedavilerin Karşılaştırılması**. (Tıpta uzmanlık tezi). Trakya Üniversitesi. Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı.
- Du, C. T., Wang, P. L., Francis, F. J., 1975. Anthocyanins of pomegranate, *Punica granatum*. **Journal of Food Science**, 40: 417-418.
- Eidi, A., Eidi, M., Darzi, R., 2009. Antidiabetic effect of *Olea europaea L.* in normal and diabetic rats. **Phytotherapy Research**, 23: 347-50.
- El Shafey, A. A. M., El-Ezabi, M. M., Selim, M. M. E., Ouda, H. H. M., İbrahim, D. S., 2013. Effect of *Gymnema sylvestre R. Br.* leaves extract on certain physiological parameters of diabetic rats. **Journal of King Saud University , Science**, 25: 135-141.
- Erat, M., 2002. **İnsan Ve Sığır Eritrosit Glutatyon Redüktaz Enziminin ,Saflaştırılması, Bazı İlaç ve Kimyasal Maddelerin İnhibisyon veya Aktivasyon Etkilerinin Araştırılması** (doktora tezi, basılmamış). Atatürk üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Erzurum.
- Erenel, G., Erbaş, D., Arıcıoğlu, A., 1992. Serbest radikaller ve antioksidan sistemler. **Gazi Tıp Dergisi**, 3: 243-250.

- Ersöz, B., 2002. **Enzimler**, Bölüm 5. İnsan Biyokimyası (Onat T, Emerk K, Sözmen EY), Palme Yayıncılık, Ankara.
- Farber, P.M., Arscott, L.D., Williams, C.H., Becker, K., Schirmer, R.H., 1998. Recombinant Plasmodium falciparum glutathione reductase is inhibited by the antimalarial dye methylene blue. **FEBS Letters**, **422**:311-314.
- Florence, N. T., Benoit, M. Z., Jonas, K., Alexandra, T., Paul Désiré, D. D., Pierre, K., Théophile, D., 2014. Antidiabetic and antioxidant effects of Annona muricata (Annonaceae), aqueous extract on streptozotocin-induced diabetic rats. **Journal of Ethnopharmacology**, **151**: 784–790.
- Foster D. W. 1998. Diabetes Mellitus, Harrison's Principles of Internal Medicine, 2060, Volume 2, 14. Edition
- Frankel, E. N., Waterhouse, A. L., Teissedre, P. L., 1995. Principal phenolic phytochemicals in selected California wines and their antioxidant activity in inhibiting oxidation of human low-density lipoproteins. **Journal Agricultural and Food Chemistry**, **43**: 890–894.
- Freeman, B. A., Crapo, J. D., 1982. Biology of disease: Free radical and tissue injury. **Laboratory Investigation**, **47** (5): 412-426.
- Gaetani, G. F., Galiano, S., Canepa, L., Ferraris, A. M., Kirkman, H. N., 1989. Catalase and glutathione peroxidase are equally active in detoxification of hydrogen peroxide in human erythrocytes. **Blood**, **73** (1): 334-339.
- Gao, H., Huan, Y. N., Gao, B., Xu, P. Y., Inagaki, C., Kawabata, J., 2008. α -Glucosidase inhibitory effect by the flower buds of *Tussilago farfara* L. **Food Chem.**, **106**: 1195–1201.
- Genet, S., Kale, R. K., Baquer, N. Z., 2002. Alterations in antioksidant enzymes and oxidative damage in experimental diabetic rat tissues: Effect of vanadate and fenugreek (*Trigonella foenum graecum*). **Molecular and Cellular Biochemistry**, **236**: 7-12.
- Guerrero, JM., Reiter, RJ., 1992. A brief survey of pineal gland-immune system interrelationships. **Endocrine Research**, **18**: 91-113.
- Gulcin, I., Oktay, M., Kireççi, E., Kufrevioğlu, I., 2003. Screening of antioxidant and antimicrobial activities of anise (*Pimpinella anisum* L.) seed extracts. **Food Chemistry**, **83**: 371-382.
- Gutteridge, J. M., 1995. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. **Clinical Chemistry**, **4**: 1819- 1828.
- Gürbüz, D. G., 2008. **Demir Eksikliği Anemisinde İntravenöz Demir Tedavisinin Total Antioksidan Kapasite Üzerine Etkisi**. (Uzmanlık tezi), Sağlık Bakanlığı, ğiĒli Etfal EĒitim ve AraĒtırma Hastanesi, 3. Ēç Hastalıkları KliniĒi.
- HalifeoĒlu, İ., Karataş, F., Çolak, R., Canatan, H., Telo, S., 2005. Tip 2 diyabetik hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası oksidan ve antioksidan durum. **Fırat Tıp Dergisi**, **10** (3): 117-122.
- Halliwell, B., Gutteridge, J. M., 1986. Oxygen free radicals and iron in relation to biology and medicine: some problems and concepts. **Archives Biochemistry and Biophysics**, **246**: 501-514.
- Halliwell, B., Gutteridge, J. M., 1989. **Free Radicals in Biology and Medicine**. 2th Edition. Oxford: Clarendon Press. England. 125.
- Halliwell B, Gutteridge, J. M. C., 1994 **Antioxidants in Nutrition, Health and Disease**. Oxford University Press: Tokyo. p. 41-78.

- Halliwell, B., Gutteridge, J. M. C., 1999. **Free Radicals in Biology and Medicine**. Third Edition, Oxford University Press, Inc., New York, 936s.
- Hayes, J. D., Pulford, D. J., 1995. The Glutathione S-Transferase supergene family: regulation of GST and the contribution of the isoenzymes to cancer chemoprotection and drug resistance. **Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology**, **30**: 445-600.
- İkizler, M., Dernek, S., Erkasap, N., Kaygısız, Z., Sevin, B., Kural, T., 1996. The hemodynamic efficacy of resveratrol on reperfusion injury in isolated rat hearts. **Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahi Dergisi**, **11**:91-95.
- İlizarov, A. M., Koo, H. C., Kazzaz, J. A., Mantell, L. L., Li, Y., Bhapat, R., 2001. Overexpression of manganese superoxide dismutase protects lung epithelial cells against oxidant injury. **American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology**, **24**: 436-441.
- Iqbal, K., Khan, A., Kahttak, M. A. K., 2004. Biological Significance of Ascorbic Acid (Vitamin C) in Human Health – A Review. **Pakistan Journal of Nutrition**, **3**: 5-13.
- İrer, S., Alper, G., 2004. Deneysel diyabet modelleri. **Türk Klinik Biyokimya Dergisi**, **2** (3): 127-36.
- Jain, S. K., McVie, R., Duett, J., ve Herbst, J. J., 1989. Erythrocyte membrane lipid peroxidation and glycosylated hemoglobin in diabetes. **Diabetes**, **38**: 1539–1543.
- Janssen, Y.M.W., Houten, B.V., Borm, P.J.A., Mossmon, B.T., 1993. Biology of disease, cell and tissue responses to oxidative damage. **Laboratory Invest.**, **69** (3): 261-274.
- Kahraman, T., 1998. **Elektrik Alanın Rat Eritrosit ve Dokularındaki Antioksidanenzim (Süperoksit Dismutaz, Glutasyon Peroksidaz) Aktiviteleri, Lipit Peroksidasyon ve Glutasyon Seviyelerine Etkisi**. YYÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Van.
- Kaminaka, H., Morita, S., Tokumoto, M., Yokuyama, H., Masumara, T., Tanaka, K., 1999. Molecular cloning and characterization of cDNA for an ironsuperoxide dismutase in rice (*Oryza sativa* L.). **Bioscience, Biotechnology and Biochemistry**, **63**: 302-308.
- Karthikesan, K., Pari, L., Menon, V.P., 2010. Protective effect of tetrahydrocurcumin and chlorogenic acid against streptozotocin–nicotinamide generated oxidative stress induced diabetes. **Journal of Functional Foods**, **2**: 134-42.
- Keha, E., Küfrevioğlu, Ö., 2004. **Biyokimya**. Aktif yayınevi. Erzurum.
- Kehrer JP., 1993. Free-Radicals as Mediators of Tissue-Injury and Disease. **Critical Reviews in Toxicology**, **23**: 21-48.
- Kılınç, K., 1986. Kanserde oksijen radikalleri ve süperoksit dismutaz. **Biyokimya Dergisi**, **11**: 59-76.
- Kosower, E. M., 1976. **Chemical Properties of Glutathione. in Glutathione Metabolism and Function**. (Editors: Irwin, M., William, B.J.). Raven Press, New York, USA. 64.
- Kumar, R., Arora, V., Ram, V., Bhandari, A., Vyas, P., 2015. Hypoglycemic and hypolipidemic effect of Allopolyherbal formulations in streptozotocin induced diabetes mellitus in rats. **International Journal of Diabetes Mellitus**, **3** (1): 45-50.

- Kumar, G., Banu, S., Murugesan, A. G., 2009. Influence of Helicteres isora administration for diabetes mellitus: Its effect on erythrocyte membrane and antioxidant status. **Food and Chemical Toxicology**, **47**: 1803–1809.
- Kuru, H. İ., 2007. **Arseniğin İnsan ve Bazı Canlılarda Oksidatif Enzimler Üzerine Etkileri** (yüksek lisans tezi, basılmamış). Dumlupınar Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kütahya.
- Kuş, İ., Sarsılmaz, M., 2002. Pineal bezin morfolojik yapısı ve fonksiyonları. **Türkiye Klinikleri Journal of Medicine Sciences**, **22**: 221-226.
- Kuyvenhoven, J. P., Meinders, A. E., 1999. Oxidative stress and diabetes mellitus. Pathogenesis of long term complications. **European Journal of Internal Medicine**, **10**: 9-19.
- Kuzuya, T., Nakagawa, S., Satoh, J., Kanazawa, Y., Iwamoto, Y., Kobayashi, M., 2001. Report of the committee on the classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus. **Diabetes Its Complications**, **15**: 203-210.
- Lala, P. K., Chakraborty, C., 2001. Role of nitric oxide in carcinogenesis and tumour progression. **The Lancet Oncology**, **2**: 149-156.
- Laparra, J., Michaud, J., Masquelier, J., 1979. Action of oligomeric procyanidins on vitamin C deficient guinea pig. **Bulletin de la Societe de Pharmacie de Bordeaux**, **118**: 7–13.
- Lardinnois, O. M., 1995. Reactions of bovine liver catalase with superoxide radicals and hydrogen peroxide. **Free Radical Research**, **22**: 251-274.
- Losso JN, Shahidi F, Bagchi D (2007) **Anti-angiogenic Functional and Medicinal Foods**. CRC Press Boca Raton, London, New York, 736
- Maffei Facino, R., Carini, M., Adlini, G., Berti, F., Rossoni, G., Bombardelli, E., Morazzoni, P., 1996. Procyanidines from *Vitis vinifera* seeds protect rabbit heart from ischemia/reperfusion injury: antioxidant intervention and/or iron and copper sequestering ability. **Planta Medica**, **62**: 495–502.
- Malo, C., Wilson, J. X., 2000. Glucose modulates vitamin C transport in adult human small intestinal brush border membrane vesicles. **Journal of Nutrition**, **130**: 63-69.
- Mannervik, B., Awasthi, Y. C., Board, P. G., Hayes, J. D., Di Ilio, C., Ketterer, B., Listo Morgenstern, R., Muramatsu, M., Pearson, W. R. ve ark., 1992. Nomenclature for glutathione transferases. **Biochemical Journal**, **282** (1): 305-306.
- Mannervik, B., Guthenberg, C., 1981. Glutathione S-transferase (Human Placenta). Method. **Enzymol**, **77**: 231–235.
- Mantle, T. J., McCusker, F. M., Philips, M., Boyce, S., 1990. Glutathione S-Transferases. **Biochemical Society Transactions**, **18**: 175-177.
- Marklund, S. L., 1990. Analysis of extracellular superoxide dismutase in tissue homogenates and extracellular fluids. **Methods in Enzymology**, **186**: 260-265.
- Mavelli, İ., Rotilio, G., 1984. Enzymatic Protection Against Intracellular Oxidative Processes, Advances on Oxygen Radicals and Radioprotectors, **Edizioni Scientifiche**, 65-80.
- Mazza, G., 1995. Anthocyanins in grapes and grape products. CRC Crit. Rev. **Food Science & Nutrition**, **35**: 341-371
- McCord, J. M., Fridovich, I., 1969. Superoxide dismutase an enzymic function for erythrocyte hemoglobin (hemocuprein). **Journal of Biological Chemistry**, **244** (22): 6049-6055.

- McCord, J. M., 2000. The evolution of free radicals and oxidative stress. ***American Journal of Medicine*, 108:** 652-659.
- Mc Kinlay, J., Marceau, L., 1992. US public health and the 21 st century: Diabetes mellitus. ***Lancet*, 356:** 757-61.
- Mehmetoğlu, İ., 2002. ***Klinik Biyokimya Laboratuvarı El Kitabı*** (Editors: Mehmetoğlu, İ.) Konya. 138s.
- Meliani, N., Amine Dib, M.E., Allali, H., Tabti, B., 2011. Hypoglycaemic effect of *Berberis vulgaris* L. in normal and streptozotocin-induced diabetic rats. ***Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. 468-47.**
- Mercan, U., 2004. Toksikolojide serbest radikallerin önemi. ***Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 15 (1):** 91-96.
- Meyer, A.S., Yi, O.S., Pearson, D.A., Waterhouse, A.L. and Frankel, E.N., 1997. Inhibition of human low-density lipoprotein oxidation in relation to composition of phenolic antioxidants in grapes (*Vitis vinifera*). ***Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 45:** 1638-1643.
- Meyer, A.S., Jepsen, S.M. and Sorensen, N.S., 1998. Enzymatic release of antioxidants for human low-density lipoprotein from grape pomace. ***Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 46(7):** 2439-2446.
- Mishra, A., Jaitly, A.K., Srivastava, A.K., 2009. Antihyperglycemic activity of six edible plants in validated animal models of diabetes mellitus. ***Indian Journal Science Technology*, 2 (4):** 80–6.
- Mohammed, A., Koorbanally, N. A., Islam, M. S., 2016. Anti-diabetic effect of *Xylopiya aethiopica* (Dunal) A. Rich.(Annonaceae) fruit acetone fraction in a type 2 diabetes model of rats. ***Journal of Ethnopharmacology*, 180:** 131-139.
- Montgomery, R., Dryer, R., Conway, T., Spector, A., 2000. ***Biyokimya-Olgu Sunumlu Yaklaşım***. 6. Baskıdan Çeviri (Ç. Editörü: Atlan, N.). Palme Yayıncılık, Ankara, 112.
- Moreno, D.A., Ilic, N., Poulev, A., Brasaemle, D.L., Fried, S.K., Raskin, I., 2003. Inhibitory effects of grape seed extract on lipases. ***Nutrition*, 19:** 876-9.
- Moslen, M.T., 1994. Reactive Oxygen species in normal Physiology, cell injury and phagocytosis. ***Free Radicals in Diagnostic Medicine*** (Editors: D Armstrong) Plenum Press, New York. 1-15s.
- Moscone, D., 1988. Determination of superoxide dismutase activity with an electrochemical oxygen probe. ***Analytica Chimica Acta*, 211:** 195-204.
- Murt, C.N., Verney, E., Sidransky, H., 1980. Acute effect of ethanol on membranes of the endoplasmic reticulum and protein synthesis in rat liver. ***Clinic and Experimental Research*, 4:** 93.
- Murray, R. K., Mayes, P. A., Granner, D. K., Radwell, V. W., 1993. ***Harper'in Biyokimyası***. Çevirenler: Menten, G., Ersöz, B., Barış Kitabevi.
- Nelson, D. L., Cox, M. M., 2000. Bioenergetics and metabolism. ***Lehninger Principles of Biochemistry***. 3rd ed. New York: Worth Publishers, 598-619.
- Nordberg, J., Arner, E. S. J., 2001. Reactive oxygen species, antioxidants and the mammalian thioredoxin system. ***Free Radical Biology and Medicine*, 31 (11):** 1287-1317.
- Okwu, D. E., Emenike, I. N., 2006. Evaluation of the phytonutrients and vitamin contents of citrus fruits. ***International Journal of Molecular Medicine and Advance Sciences*, 2 (1):** 1-6.

- Onat, T, Emerk, K., 1998. *Temel Biyokimya, Radikal Kavramı ve Oksijen Radikalleri*. 2. Baskı. İzmir, Saray Medikal Yayıncılık, 520-528.
- Özdem, S., Şadan, G., 1994. Serbest oksijen radikallerinin oluşum ve klinik açıdan önemi. *Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi Dergisi*, **11** (1): 63-71.
- Özkol, H., Tuluçe Y., Dilsiz. N., Koyuncu. I., 2013. Therapeutic Potential of Some Plant Extracts Used in Turkish Traditional Medicine on Streptozocin-Induced Type 1 Diabetes Mellitus in Rats. *The Journal of Membrane Biology*, **246**: 47–55.
- Paglia, D.E., Valentine, W.N., 1967. Studies on quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine* **70**: 158.
- Papas, A.M., 1996. Determinants of antioxidant status in humans. *Lipids*, **31**: 77-82.
- Pari, L., Suresh, A. 2008. Effect of grape (*Vitis vinifera* L.) leaf extract on alcohol induced oxidative stress in rats. *Food and Chemical Toxicology*, **46**: 1627–1634
- Parisa, S., Somayeh, R., Sedigheh, F., Azaadeh, M., Gholamreza, D., Gholamreza A., Abbas S., Mohammad, A., 2007. Antidiabetic effect of *Phlomis anisodonta*: Effects on hepatic cells lipid peroxidation and antioxidant enzymes in experimental diabetes. *Pharmacological Research*, **56**: 261–266.
- Parveen, K., Khan, M. R., Mujeeb, M., Siddiqui, W. A., 2010. Protective effects of pycnogenol on hyperglycemia-induced oxidative damage in the liver of type 2 diabetic rats. *Chemico-Biological Interactions*, **186**: 219-227.
- Prasad, S. K., Kulshreshtha, A., Qureshi, T.N., 2009. Antidiabetic activity of some herbal plants in streptozotocin induced diabetic albino rats. *Pak J Nutr*, **8** (5): 551–557.
- Reaven, P.D., Khouw, A., Beltz, W.F. , Parthasarathy, S. and Witztum, J.L. 1993. Effect of dietary antioxidant combinations in humans. Protection of LDL by vitamin E but not by β -carotene. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **13** (4); 590-600.
- Ramachandran, S., Naveen, K.R., Rajinikanth, B., Akbar, M, Rajasekaran, A., 2012. Antidiabetic, antihyperlipidemic and in vivo antioxidant potential of aqueous extract of *Anogeissus latifolia* bark in type 2 diabetic rats. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, 596-602.
- Ramesh. B, Pugalendi, K.V., 2006. Antioxidant role of Umbelliferone in STZ-diabetic rats. *Life Sciences*, **79**: 306–10.
- Randox Lab. Ltd., 1996. *Ransod Süperoxide Dismutase Enzim Kiti*, Ransel glutathione peroxidase enzim kiti.
- Rao, P. V., Sujana, P., Vijayakanth, T., Naidu, M. D., 2012. *Rhinacanthus nasutus*—Its protective role in oxidative stress and antioxidant status in streptozotocin induced diabetic rats. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, **2** (4): 327-330.
- Rauf, A., Uddin, G., Ali, J., 2014. Phytochemical analysis and radical scavenging profile of juices of *Citrus sinensis*, *Citrus anrantifolia*, and *Citrus limonum*. *Organic and Medicinal Chemistry Letters*, **4** (1): 5.
- Rizzi, R., Caroli, A., Bolla, P., Acciaioli, A., Pagnacco, G., 1988. Variability of reduce glutathione levels in massese ewes and its effect on daily milk production. *Journal of Dairy Research*, **55**: 345-353.

- Saito, M., Hosoyama, H., Ariga, T., Kataoka, S., Yamaji, N., 1998. Antiulcer activity of grape seed extract and procyanidins. *Journal Agricultural and Food Chemistry*, **46**: 1460–1464.
- Sayın, O. Arslan, N. Güner, G. 2008. Resveratrol and cardiovascular system. *Turk Journal Biochem.*; **33** (3): 117-121.
- Scheuner M.T., Raffel L.J., Rotter J.R. ; Genetics of Diabetes, International Textbook of Diabetes Mellitus, 1997, Edited by K.G.M.M. Alberti, P. Zimmet, R.A. Defronzo and H. Keen; *John Wiley & Sons Ltd.* : 37 - 88.
- Sever, U. N., 2006. *Koroner Arter Hastalığı Olan Olgularda İsülin Direnci ve Bozulmu/Diyabetik Glukoz Toleransı Sıklığının Sağlıklı Populasyonla Karşılaştırılması*, Uzmanlık Tezi, T.C. Sağlık Bakanlığı Dr. Lutfi Kırdar Kartal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi
- Sharma, B., Balomajumder, C., Roy, P., 2008. Hypoglycemic and hypolipidemic effects of flavonoid rich extract from *Eugenia jambolana* seeds on streptozotocin induced diabetic rats. *Food and Chemical Toxicology*, **46** (:) 2376–2383.
- Shimizu, Y., Ichihara, K., 2015. Sources of variation analysis and derivation of reference intervals for ALP, LDH, and amylase isozymes using sera from the Asian multicenter study on reference values. *Clinica Chimica Acta*, **446**: 64-72.
- Siems, W. G., Sommerburg, O., Grune, T., 2000. Erythrocyte free radical and energy metabolism. *Clinical Nephrology*, **53** (1): 9-17.
- Sies, H., 1997. Oxidative stress: oxidants and antioxidants, *Experimental Physiology*, **82**: 291- 295.
- Simonian, N. A., Coyle, J. T., 1996. Oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, **36**: 83-106.
- Sinclair, A.J., Barnett, A.H., Junec, J., 1990. Free radicals and antioxidant systems in health and disease. *British Journal of Hospital Medicine*, **43**: 334-344.
- Singu, J., Kakkar, P., 2009. Antihyperglycemic and antioxidant effect of Berberis aristata root extract and its role in regulating carbohydrate metabolism in diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*, **123**: 22-26.
- Slater, T.F., 1984. Overview of methods used for detecting lipid peroxidation. *Methods in Enzymology*, **105**: 283-305.
- Solomon, A., Golubowicz, S., Yablowicz, Z., Grossman, S., Bergman, M., Gottlieb, H., Altman, A., Kerem, Z. And M.A. Flaishman. 2006. Antioxidant activities and anthocyanin content of fresh fruits of common fig (*Ficus carica* L.). *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **54**: 7717–7723.
- Song, O., 2004. Oxidative Stress: A Theoretical Model or Biological Reality?. *Comptes Rendus Biologies*, **327**: 649-662.
- Suparto, I. H., Arfianti, N., Septiawati, T., Triwahyuni, W., Iskandari, D., 2008. Ethanol extract of Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl.) fruit with in-vitro antidiabetic activities. *Proceeding of The International Seminar on Chemistry*, 285-288.
- Sushil, J.K., Mcvie, R., Duett, J., Herbst, J.J., 1989. Erythrocyte membrane lipid peroxidation and glycosylated hemoglobin in diabetes. *Diabetes*, **38**: 1539-1543.
- Szkudelski, T., 2001. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in b cells of the rat pancreas. *Physiological Research*, **50**: 536-46.

- Şentürk, M., 2006. *Glutasyon Redüktaz Enziminin İnsan Eritrositlerinden Saflaştırılması ve Bazı İlaçların Enzim Aktivitesi Üzerine Etkilerinin Araştırılması*. Yüksek Lisans Tezi, Atatürk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Erzurum.
- Stevens, R.G., 1993. Breast cancer and electric power. *Biomed & Pharmacother*, **47**: 435-438.
- Thomas, H., Schladt, L., Knehr, M., Oesch, F., 1989. Effect of diabetes and starvation on the activity of rat liver epoxide hydrolases, glutathione S-transferases and peroxisomal beta-oxidation. *Biochemical pharmacology*, **38**: 4291-4297.
- Toeller, M., 1994. Alpha-Glucosidase inhibitors in diabetes: efficacy in NIDDM subjects. *European Journal of Clinical Investigation*, **24**: 31-35.
- Turan, A., Celik, I., 2016. Antioxidant and hepatoprotective properties of dried fig against oxidative stress and hepatotoxicity in rats. *International Journal of Biological Macromolecules* **91**: 554-559.
- Uzun, İ., 1996. Bağcılık. Akdeniz Üniv. Ziraat Fak. Bahçe Bit. Böl., yayın No: 69, Antalya
- Van Zutphen, L. F. M., Baumans, V., Beynen, A. C., 2003. *Principles of Laboratory Animal Science* (Laboratuvar hayvanları biliminin temel ilkeleri), Medipres, Ankara.
- Vincent AM, Russell JW, Low P, Feldman EL: Oxidative Stress in the Pathogenesis of Diabetic Neuropathy. *Endocrine Reviews*. 25: 612-628, 2004.
- Wareham, J. N., O'Rhailly, S., 1998. The changing classification and diagnosis of diabetes. *British Medical Journal*, **317**: 359-60.
- Wickens, A.P., 2001. Ageing and free radical theory. *Respiration Physiology*, **128**: 379-391.
- Xia, E., Rao, G., Remmen, H.V., Heydari, A.R., Richardson, A., 1994. Activities of antioxidant enzymes in various tissues of male fischer 344 rats are altered by food restriction. *The Journal of Nutrition*, **125**: 195-201.
- Xie, M., Chen, D., Zhang, F., Willsky, G. R., Crans, D. C., Ding, W., 2014. Effects of vanadium (III, IV, V)-chlorodipicolinate on glycolysis and antioxidant status in the liver of STZ-induced diabetic rats. *Journal of Inorganic Biochemistry*, **136**: 47-56.
- Yıldızhan, K., 2016. *Radyasyona Maruz Bırakılan Ratlarda Meydana Getirilen Doku Hasarına Karşı Isırgan Otu Tohumu Ekstraktının Koruyucu Etkinliğinin Araştırılması* (yüksek lisans tezi). Gaziantep Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Gaziantep.
- Yılmaz M.T.; Tip 1 Diabetin otoimmün patogenezi, *Aktüel Tıp Dergisi*, Kasım 1996, Cilt: 1, Sayı: 7: 512 - 517.
- Zhang, Q., Huang, X., 2003. Induction of interleukin-6 by coal containing bioavailable iron is through both hydroxyl radical and ferryl species. *Journal of Biosciences*, **28** (1): 95-100.

ÖZ GEÇMİŞ

Semra ADIYAMAN, 1985 yılında Van’da doğdu. İlk ve orta öğretimini Van’da tamamladı. 2003 yılında Milli Piyango Anadolu Lisesi’nden mezun oldu. 2009 yılında Üniversite eğitimine Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü’nde başlayıp bu bölümden 2012 yılında mezun olarak aynı yıl Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı’nda yüksek lisansa başladı.



T.C
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
LİSANSÜSTÜ TEZ ORJİNALLİK RAPORU

Tarih: 21/12/2017

Tez Başlığı / Konusu: Deneysel Diyabet Oluşturulan Sıçanlarda *Vitis vinifera L.* (Üzüm) Meyva ve Çekirdek Ekstraktlarının İyileştirici Etkilerinin Araştırılması

Yukarıda başlığı/konusu belirlenen tez çalışmamın Kapak sayfası, Giriş, Ana bölümler ve Sonuç bölümlerinden oluşan toplam 86 sayfalık kısmına ilişkin, 21/12/2017 tarihinde şahsım/tez danışmanım tarafından Turnitin intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtreleme uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı % 15 (onbeş)' dir.

Uygulanan filtreler aşağıda verilmiştir:

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

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

Gereğini bilgilerinize arz ederim.

Tarih ve İmza
21/12/2017

Adı Soyadı: Semra ADIYAMAN
Öğrenci No: 12911310259
Anabilim Dalı: Moleküler Biyoloji ve Genetik
Programı: Yüksek Lisans
Statüsü: Y. Lisans ☒ Doktora ☐

DANIŞMAN ONAYI
UYGUNDUR

Prof. Dr. İsmail ÇELİK

(Unvan, Ad Soyad, İmza)

ENSTİTÜ ONAYI
UYGUNDUR

(Unvan, Ad Soyad, İmza)