



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



YÜKSEK LİSANS TEZİ

**BAZI BİTKİ EKSTRELERİ ve KİMYASAL MADDELERİN
ANTİGLİKASYON AKTİVİTELERİ**

Bihter BAŞOĞLU ÇETİN

Kimya Anabilim Dalı

Biyokimya Programı


**DANIŞMAN
Prof. Dr. Refiye YANARDAĞ**

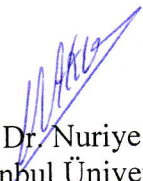
Mayıs, 2017


İSTANBUL

Bu çalışma 25.05.2017 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Kimya Anabilim Dalı Biyokimya programında Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi:


Prof. Dr. Refiye YANARDAĞ
İstanbul Üniversitesi
Mühendislik Fakültesi


Prof. Dr. Nuriye AKEV
İstanbul Üniversitesi
Eczacılık Fakültesi


Prof. Dr. Aşen YARAT
Marmara Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi


Prof. Dr. Ayşegül PEKSEL
Yıldız Teknik Üniversitesi
Fen-Edebiyat Fakültesi


Prof. Dr. Özlem SAÇAN
İstanbul Üniversitesi
Mühendislik Fakültesi



20.04.2016 tarihli resmi gazetede yayımlanan Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliğinin 9/2 ve 22/2 maddeleri gereğince; Bu Lisansüstü teze, İstanbul Üniversitesi'nin abonesi olduğu intihal yazılım programı kullanılarak Fen Bilimleri Enstitüsü'nün belirlemiş olduğu ölçütlere uygun rapor alınmıştır.

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yürütücü Sekreterliğinin 40759 numaralı projesi ile desteklenmiştir.

ÖNSÖZ

Yüksek lisans eğitimim ve bu çalışmanın yürütülmesi esnasında bilgi birikimini ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen değerli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Refiye YANARDAĞ'a en içten duygularıyla teşekkür ederim.

Tüm bu çalışma boyunca yardım severliği ve hoşgörüsüyle bana destek olan, yol gösteren Sayın Prof. Dr. Özlem SAÇAN'a en içten duygularıyla teşekkür ederim. Bu süreçteki destek ve yardımlarından dolayı Doç. Dr. Sevim TUNALI'ya, Yrd. Doç. Dr. Bertan Boran BAYRAK'A, Yrd. Doç. Dr. İsmet Burcu TÜRKYILMAZ'a ve Ar. Gör. Onur ERTİK'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmamın uygulama kısmını destekleyen İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde büyük emeği olan canım ailem ve bu süreçte desteğini ve anlayışını hiç eksik etmeyen sevgili eşime özellikle teşekkür ederim.

Mayıs 2017

Bihter BAŞOĞLU ÇETİN

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
ŞEKİL LİSTESİ.....	iv
TABLO LİSTESİ	v
SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ	vi
ÖZET.....	viii
SUMMARY	ix
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL KISIMLAR	3
2.1. DİABETES MELLİTUS	3
2.1.3. Diabetes Mellitus'un Sınıflandırılması	3
2.1.4. Diabetes Mellitus'un Komplikasyonları	5
2.2. GLİKASYON	6
2.2.1. Protein Glikasyonu.....	6
2.2.2. Lipidlerin Glikasyonu	7
2.2.3. Nükleik Asitlerin Glikasyonu	7
2.3. İLERİ GLİKASYON SON ÜRÜNLERİ (AGE) VE OLUŞUM MEKANİZMALARI	7
2.3.1. AGE Türleri ve Yapıları	13
2.3.2. AGE Tayin Yöntemleri.....	16
2.4. AGE ETKİ MEKANİZMALARI.....	16
2.4.1. AGE'lerin Reseptör Aracısız Etkileri	17
2.4.2. AGE'lerin Reseptör Aracılı Etkileri	18
3. MALZEME VE YÖNTEM	21
3.2. DENEYDE KULLANILAN ALETLER.....	21
3.2. DENEYDE KULLANILAN KİMYASAL MADDELER	21
3.3. ANTIĞLİKASYON AKTİVİTE TAYİNİNDE KULLANILAN BİTKİLER. 21	
3.3.1. Sulu Ekstrelerin Hazırlanması	22

3.4 ANTİGLİKASYON AKTİVİTE TAYİNİNDE KULLANILAN KİMYASAL MADDELER	23
3.5.ANTİGLİKASYON AKTİVİTESİNİN ÖLÇÜLMESİ	25
4. BULGULAR	27
4.1. SULU BİTKİ EKSTRELERİNİN GLİKASYON ÜZERİNE İNHİBİTÖR ETKİLERİ.....	27
4.2. BAZI KİMYASAL MADDELERİN GLİKASYON ÜZERİNE İNHİBİTÖR ETKİLERİ.....	32
4.3. BAZI ASİTLERİN GLİKASYON ÜZERİNE İNHİBİTÖR ETKİLERİ	36
4.4. BAZI AMİNO ASİTLERİN GLİKASYON ÜZERİNE İNHİBİTÖR ETKİLERİ	41
4.5. BAZI VİTAMİNLERİN GLİKASYON ÜZERİNE İNHİBİTÖR ETKİLERİ	43
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	45
KAYNAKLAR	53
ÖZGEÇMİŞ.....	67

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 2.1: Proteinlerin Maillard yolu ile glikasyonu ve AGE oluşumu (Parmaksız, 2011).	8
Şekil 2.2: Dikarbonil bileşikler ve AGE oluşum mekanizmaları (Parmaksız, 2011).	9
Şekil 2.3: Glukozun oto-oksidasyonu yoluyla AGE oluşumu (Çimen, 2008).	10
Şekil 2.4: Amadori ürünlerinin oto-oksidasyonu yoluyla AGE oluşumu (Çimen, 2008).	11
Şekil 2.5: Maillard reaksiyonundaki oto-oksidasyon yolları (Çimen, 2008)... ..	12
Şekil 2.6: Floresan ve çapraz bağlı bazı AGE yapıları (Kurt, 2011).	13
Şekil 2.7: Floresan olmayan ve çapraz bağlı bazı AGE yapıları (Kurt, 2011).	14
Şekil 2.8: Çapraz bağlı olmayan bazı AGE yapıları (Kurt, 2011).	14
Şekil 2.9: Kollajendeki çapraz bağ oluşumu (Çimen, 2008).	18
Şekil 2.10: RAGE molekülünün yapısı (Bulut, 2010).	19
Şekil 2.11: RAGE izoformları (Kurt, 2011).	20

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 3.1: Antiglikasyon aktivite tayininde kullanılan bitkiler.	22
Tablo 3.2: Antiglikasyon aktivite tayininde kullanılan kimyasal maddeler.....	23
Tablo 3.3: Antiglikasyon aktivite tayininde kullanılan asitler.	24
Tablo 3.4: Antiglikasyon aktivite tayininde kullanılan amino asitler.	24
Tablo 3.5: Antiglikasyon aktivite tayininde kullanılan vitaminler.	25
Tablo 4.1: Çeşitli bitkilerden hazırlanan sulu ekstrelerin glikasyon üzerindeki % inhibisyon ve IC ₅₀ değerleri.	27
Tablo 4.2: Bazı kimyasal maddelerin glikasyon üzerindeki % inhibisyon ve IC ₅₀ değerleri.	32
Tablo 4.3: Bazı asitlerin glikasyon üzerindeki % inhibisyon ve IC ₅₀ değerleri.....	36
Tablo 4.4: Bazı amino asitlerin glikasyon üzerindeki % inhibisyon ve IC ₅₀ değerleri.	41
Tablo 4.5: Bazı vitaminlerin glikasyon üzerindeki % inhibisyon ve IC ₅₀ değerleri.	43

SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ

Simgeler Açıklama

mL	: Mililitre
μL	: Mikrolitre
mg	: Miligram
μM	: Mikromolar
M	: Molar
nm	: Nanometre

Kısaltmalar Açıklama

AFGP	: Alkil formil glikozil pirol
AGE	: İleri glikasyon son ürünleri (Advanced glycation end products)
ALI	: Arginin lizin imidazol
BSA	: Sığır serum albümini (Bovine serum albumin)
CEL	: Karboksietillizin
CML	: Karboksimetillizin
DM	: Diabetes mellitus
ECM	: Hücre dışı zar (Ekstra cellular matrix)
ELİSA	: Enzim bağlantılı bağışıklık testi (Enzyme linked immunosorbent assay)
GOLD	: Glioksal lizin dimeri
HbA_{1c}	: Glikozillenmiş hemoglobin
HPLC	: Yüksek performanslı likit kromatografisi (High performance liquid chromatography)
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein (Low density lipoprotein)
MOLD	: Metilglioksal lizin dimeri
NO	: Nitrik oksid
PBS	: Fosfat tamponlu salin (Phosphate buffered saline)
RAGE	: İleri glikasyon son ürünleri reseptörü (Receptor for AGE)
RIA	: Radyo bağışıklık testi (Radio immuno assay)
TCA	: Trikloro asetik asit



ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BAZI BİTKİ EKSTRELERİ ve KİMYASAL MADDELERİN ANTİGLİKASYON AKTİVİTELERİ

Bihter BAŞOĞLU ÇETİN

İstanbul Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

Danışman : Prof. Dr. Refiye YANARDAĞ

Proteinlerin amino gruplarının, glukoz ve diğer indirgeyici şekerlerle enzimatik olmayan, kendiliğinden gerçekleşen tepkimesi glikasyon olarak adlandırılır. Glukoz ve diğer indirgeyici şekerlere ek olarak, gıdalarla alınan, lipidlerin peroksidasyonu ve birçok diğer mekanizmanın ürünü olarak oluşan reaktif karboniller de protein glikasyonuna neden olurlar. Glikasyon sonucunda ileri glikasyon son ürünleri oluşur. Diyabet gibi durumlarda, artmış glukoz konsantrasyonunun bir sonucu olarak ileri glikasyon son ürünleri proteinler üzerinde birikir, hücrenin yapısını ve fonksiyonunu değiştirirler. Böylece ileri glikasyon son ürünleri diyabetin mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarının gelişimine katkı sağlarlar. Bu çalışmada bazı bitki ekstraktları ve kimyasal maddelerin glikasyonu inhibe ettiği saptanmıştır. En etkili inhibitör sakız ağacı ekstresi olarak bulunmuştur. Bu nedenle bu bitki ekstraktları ve kimyasal maddelerin diyabet komplikasyonlarının tedavisinde ve ilaç endüstrisinde kullanılabileceği sonucuna varılabilir.

Mayıs 2017, 79 sayfa.

Anahtar kelimeler: İleri glikasyon son ürünleri, glikasyon, antiglikasyon, bitki ekstresi, amino asitler, vitaminler, asitler, inhibisyon

SUMMARY

M.Sc. THESIS

ANTIGLYCATION ACTIVITIES OF SOME PLANT EXTRACTS AND CHEMICAL COMPOUNDS

Bihter BAŞOĞLU ÇETİN

İstanbul University

Institute of Graduate Studies in Science and Engineering

Department of Chemistry

Supervisor : Prof. Dr. Refiye YANARDAĞ

Spontaneous non-enzymatic reaction of protein amino groups with glucose and other reducing sugars is called glycation. In addition to glucose and other reducing sugars, reactive carbonyls which are taken up with food, such as peroxidation of lipids and products of many other mechanisms, also cause protein glycation. As a result of the glycation, advanced glycation end products occur. In situations such as diabetes as a consequence of increased glucose concentration, advanced glycation end products accumulate on proteins, alter the cell structure and function. Therefore, advanced glycation end products contribute to the development of microvascular and macrovascular complications of diabetes. In this study, it was determined that some plant extracts and chemical substances inhibited glycation. Pistacia atlantica Desf. Extract was found as the most effective extract. For this reason it is possible that these plant extracts and chemical substances can be used in the treatment of complications of diabetes and in the pharmaceutical industry.

May 2017, 79 pages.

Keywords: Advanced glycation end products, glycation, antiglycation, plant extract, amino acids, vitamins, acids, inhibition

1. GİRİŞ

Diabetes Mellitus, pankreasın insülin salgısının yokluğu ya da yetersizliği sonucu oluşan, hiperglisemi ile seyreden, karbohidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozukluklara yol açan bir hastalıktır (Koloğlu, 1996).

Dünya Sağlık Örgütü 2016 yılı raporuna göre tüm dünyada diyabetli sayısı 422 milyon civarındadır. Ülkemizde ise diyabetli sayısı 7 milyon civarındadır. Bu sayılar gün geçtikçe hızla artmaktadır. Prevelansı bu kadar çok olması nedeniyle Diabetes Mellitus üzerinde en çok araştırma yapılan hastalıktır.

Diyabete bağlı olarak yüksek seyreden kan glukoz seviyeleri nedeniyle glukoz gibi indirgeyici şekerler ile protein, lipid ve nükleik asitlerin yapılarındaki amino gruplarının non enzimatik reaksiyonları yani glikasyon reaksiyonu sonucu stabil olmayan schiff bazı ve daha stabil olan ketoamin veya Amadori ürünleri oluşur. Daha sonra yeniden düzenlenme, dehidrasyon ve kondensasyon gibi reaksiyonlar sonucu geri dönüşümsüz ileri glikasyon son ürünleri (AGE) meydana gelir (Ahmed, 2005; Basta ve diğ., 2004; Peppia ve diğ., 2004; Singh ve diğ., 2001).

AGE oluşumunda proteinlerin turnover hızı, glukoz seviyesi ve çevresel oksidan stres düzeyi gibi faktörler önemli role sahiptir (Aronson ve Rayfield, 2002; Goldin ve diğ., 2006). Ayrıca diet ve sigara gibi kaynaklarla da vücuda eksojen olarak AGE girişi olmaktadır (Peppia ve diğ., 2004; Vlassara ve Palace, 2003).

AGE'ler hasar oluşturucu etkilerini doğrudan ya da AGE reseptörleri aracılığıyla gösterirler. Çeşitli dokularda AGE oluşumu ve birikimi diyabetin makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlarına neden olmaktadır (Beisswenger ve diğ., 1995; Brownlee, 2001).

İnsanlık tarihi süresince birçok hastalık bitkiler ile tedavi edilmeye çalışılmış ve hala çalışılmaya devam etmektedir. Gelişmiş ülkelerde reçeteli ilaçların %25'i bitkisel kaynaklı etken maddelerden oluşmaktadır (Farnsworth ve diğ., 1985).

Bitkisel kaynaklı ilaçların daha az yan etkiye sahip olması ve üretim maliyetlerinin düşük olmasından dolayı, tedavi amaçlı bitki kullanımı gün geçtikçe artmaktadır.

Bu bilgiler ışığında, bu tez çalışmasında, glikasyon reaksiyonunu inhibe etmek amacıyla çeşitli bitki ekstreleri ve kimyasal maddeler kullanılıp, AGE kaynaklı komplikasyonları azaltmak amaçlanmıştır.



2. GENEL KISIMLAR

2.1. DİABETES MELLİTUS

DM; insülin hormon salgısının, insüline karşı doku cevabının veya bu faktörlerin her ikisinde de meydana gelen bozukluklar sonucu oluşan; karbohidrat, protein ve yağ metabolizmasında aksaklıklara yol açan, hiperglisemi ile karakterize kronik bir metabolizma hastalığıdır (Yenigün ve Altuntaş, 2001).

2.1.3. Diabetes Mellitus'un Sınıflandırılması

Diyabetle ilgili sınıflamalar önceden başlama yaşı dikkate alınarak gençlerde görülene juvenil tip ileri yaşlarda görülene adult tip adı verilerek yapılmıştır. Daha sonra bu sınıflama geliştirilerek “İnsülin Bağımlı Diabetes Mellitus” ve “İnsülin Bağımlı olmayan Diabetes Mellitus” olarak yapılmıştır. Zamanla tip 2 diyabet vakalarının da insülin gerektirebildiği anlaşıldığından bu sınıflamada doğruluğunu yitirmiştir (Bulut, 2010).

Günümüzde Amerikan Diyabet Derneği'nin kriterlerine göre diabetes mellitus sınıflandırılması şu şekildedir:

- I. Tip 1 DM
 - Tip 1 A DM (otoimmün kaynaklı)
 - Tip 1 B DM (idiyopatik)
- II. Tip 2 DM
- III. Gestasyonel DM
- IV. Diğer spesifik DM tipleri

Tip 1 DM: Mutlak insülin eksikliği vardır ve hastalar insüline bağımlıdırlar. Hastaların %75'i 30 yaş altıdır. Tip 1 A ve Tip 1 B olmak üzere ikiye ayrılır. Tip 1 A DM; genetik yatkınlığı olan kişilerde, çevresel tetikleyici faktörlerin otoimmün sistemi tetiklemesiyle, pankreasın β hücrelerinde oluşan tahribat nedeniyle oluşur. Tip 1 DM vakalarının %90 kadarını oluşturur. Tip 1 B DM ise otoimmünite dışındaki bazı nedenlerden kaynaklı β hücre tahribatı nedeniyle oluşur. Kanda antikorlar bulunmadığı için idiyopatik

denilmiştir. Tip 1 DM vakalarının %10 kadarını oluşturur (American Diabetes Association, 2006).

Tip 2 DM: Temelde insülinin hedef dokudaki etkisine karşı konulan direnç sonucu oluşur. Hastalığın başlarında insülin sekresyonunda bozulma yoktur. Pankreas insülin direncine karşı daha fazla miktarda insülin üretebilir ve böylece açlık glukoz miktarı normal düzeylerde tutulur. Ancak zamanla pankreas insülin direncini aşmaya yetecek kadar insülin üretemez hale gelir ve açlık hiperglisemisi gelişir (Da Silva ve Molitch, 2001). Tüm diyabetlilerin yaklaşık %90'ını oluştururlar. Genelde 30 yaş sonrası ortaya çıkar. Ancak son yıllarda çocuklarda obezite artışı ve aktivite azlığı dolayısıyla erken yaşlarda da ortaya çıkmaya başlamıştır (American Diabetes Association, 2006). Obez kişiler, birinci derece akrabalarında diyabet olanlar, gestasyonel diyabet teşhisi konulanlar ve 4200 gram üstü doğum gerçekleştirenler tip 2 DM için yüksek risk taşırlar (Bulut, 2010).

Gestasyonel DM: Gebelik diyabeti şeklinde de adlandırılır. Gebelikteki metabolik değişiklikler nedeniyle oluşan insülin direnciyle gelişir. Genetik yatkınlık söz konusudur. İlk kez gebelik sırasında başlar, daha önceden diyabetli olanlar bu sınıfa girmez. Tip 2 DM ile benzerlikler gösterir. Geçici bir durumdur. Doğum sonrası çoğu hasta normale döner, ancak sonraki gebeliklerde tekrarlar ve gestasyonel DM gelişen hastaların %30-50 kadarı ilerleyen dönemlerde tip 2 diyabet hastası olmaktadır. Tedavi edilmeyen durumlarda hem anne hem de bebek için tehlikeli olabilir, bu nedenle gebelik boyunca dikkatlice izlenmelidir (Thomas, 2006).

Diğer spesifik DM tipleri: Spesifik bir bozukluk nedeniyle gelişen hiperglisemi söz konusudur. Bu bozukluklardan bazıları; β hücrelerinin işlevini bozan genetik mutasyonlar, insülin genindeki mutasyonlar, pankreasta hasar oluşturan ekzokrin hastalıklar, insülin karşıtı hormonların aşırı salgılandığı hastalıklar, insülin salgısını bozan ilaç ve hormonlar, toksinler ve bazı genetik sendromlardır. Tüm diyabetlilerin yaklaşık %1-2'sini oluştururlar (World Health Organization, 1999).

2.1.4. Diabetes Mellitus'un Komplikasyonları

I. Akut komplikasyonlar

- **Diyabetik ketoasidoz:** İnsülin miktarı dokularda glukoz kullanımını sağlamada, karaciğerde glukoz oluşumunu önlemede yetersiz kaldığında ortaya çıkar. Kasta glukoz kullanımının baskılanmasıyla serbest yağ asitleri artar ve bunlar karaciğerde keton cisimlerine dönüşür. Kanda ve idrarda keton cisimleri artışı ile ketoasidoz meydana gelir (İmamoğlu, 2009).
- **Hiperglisemik hiperosmolar nonketotik koma:** İleri düzeyde hiperglisemi, hiperosmolarite, dehidrasyon ile karakterize akut metabolik bir olaydır. Az da olsa insülin salgısı vardır ve insülin miktarı lipolizi engelleyebildiğinden keton cisimleri artmaz (İmamoğlu, 2009).
- **Hipoglisemi:** İnsülin tedavisi gören hastalarda fazla doz insülin uygulanması ya da insülin sonrası yeterli gıda alınmaması durumlarında hipoglisemi koması meydana gelebilmektedir (Kasper ve diğ., 2005).

II. Kronik komplikasyonlar

- **Mikrovasküler:** Diyabetin küçük damarlardaki hasarı nedeniyle oluşan hastalıklardır.

Retinopati: Diyabetin ciddi ve en sık rastlanan komplikasyonudur. Orta yaşlarda meydana gelen körlüğün başlıca sebeplerindendir. Hiperglisemi hastalığı başlatan en önemli faktördür (İmamoğlu, 2009).

Nefropati: Böbrek yetmezliğine yol açan en önemli nedendir ve diyaliz uygulanan hastaların büyük çoğunluğunu diyabetliler oluşturmaktadır. Diyabetik nefropati klinik olarak hipertansiyon, ödem, proteinüri ve böbrek yetersizliği ile karakterizedir (İmamoğlu, 2009).

Nöropati: Sinir liflerinin etkilenmesi sonucu meydana gelir. Gelişimi hipergliseminin şiddeti ve süresine bağlıdır. Diyabet kontrolü ile gelişiminin önüne geçilebilir. En sık görülen semptomları; karıncalanma, uyuşma, geceleri şiddetlenen yanma, spontan şiddetli ağrılar, aşil refleksi ve vibrasyon duyusunda kayıplardır (İmamoğlu, 2009).

- **Makrovasküler:** Diyabetin büyük damarlardaki hasarı nedeniyle oluşan hastalıklardır. Bunların başlıcaları; Hipertansiyon, koroner arter hastalığı, periferik vasküler hastalıklar, serebrovasküler hastalıklardır.

- **Diğer komplikasyonlar:** Gastrointestinal, genitoüriner, dermatolojik, infeksiyöz, katarakt, glokom (Kasper ve diğ., 2005).

Kanda yüksek seyreden glukoz düzeyleri sonucu oluşan ileri glikasyon son ürünlerinin, bu komplikasyonların gelişiminde büyük rol oynadığı düşünülmektedir (Parmaksız, 2011).

2.2. GLİKASYON

Glikasyon reaksiyonu ilk defa 1912 yılında Fransız kimyacı Louis Camille Maillard tarafından yiyeceklerin pişirilmesi sırasında, indirgenmiş şekerler ile amino asitler arasında gerçekleşen esmerleşme reaksiyonu olarak tarif edilmiştir. Bu reaksiyon sonucu oluşan ürünler gıdalara renk, tat, aroma vermekte, ayrıca gıdalara besinsel veya toksikolojik özellikler kazandırmaktadır. Gıda kimyasının ve tıbbın gelişmesiyle bu esmerleşme reaksiyonunun aslında *in vivo* koşullarda da gerçekleştiği anlaşılmıştır. 1970'li yıllarda hemoglobinin glike yani glikasyona uğramış şeklinin (HbA_{1c}) keşfedilmesi ile bu reaksiyon daha da önem kazanmıştır. HbA_{1c} ölçümü diyabet hastalarının izlenmesinde büyük önem taşımaktadır. Bu reaksiyon onu keşfeden ilk araştırmacıya ithafen "Maillard reaksiyonu" adıyla da anılmaktadır (Rahbar ve diğ., 1969; Bunn ve diğ., 1978; Baynes ve Thorpe, 2000; Cerami ve Ulrich, 2001; Finot, 2005).

2.2.1. Protein Glikasyonu

Proteinlerin glukozla reaksiyonu enzimatik ve non-enzimatik olarak iki şekilde meydana gelmektedir:

Enzimatik glikozilasyon: Zarsal proteinler ile hücre dışı proteinlerin bazıları sentezlendikten sonra yapılarına oligosakkarid zincirleri katılır ve katılmalar proteinlerin yapıları ve fonksiyonları için önemlidir. Bu reaksiyon hücrenin golgi cisimciği ve endoplazmik retikulum organellerinde bulunan enzimler tarafından katalizlenir ve karbohidratlar proteinlere glikozidik bağ ile bağlanır. Bu reaksiyonlar son derece spesifiktir. Glikoprotein sentezi sırasında gerçekleşen bu reaksiyon "protein glikozilasyonu" olarak adlandırılır ve enzimatiktir (Onat ve diğ., 2006; Kılınç, 2011).

Non-enzimatik glikozilasyon: İndirgeyici şekerler ve şekerlerin metabolik türevleri, herhangi bir enzim tarafından katalizlenmeden de proteinler ile tepkimeye girerler. Tepkimenin hızı ortamdaki indirgeyici şeker ve serbest amino asit miktarı ile sıcaklığa

bağlıdır. İndirgeyici şekerlerin proteinlerle kendiliğinden gerçekleşen bu reaksiyonu “protein glikasyonu olarak” adlandırılır. Sadece proteinler değil; küçük peptidler, serbest amino grubu içeren diğer moleküller örneğin: nükleik asitler ve fosfolipidler de glikasyona uğrayabilir (Zhang ve diğ., 2009).

2.2.2. Lipidlerin Glikasyonu

Glikasyon tepkimesi karbonil grubu ile amino grubu arasında gerçekleşen bir tepkime olduğundan, teorik olarak fosfatidiletanolamin ile fosfatidilserin glikasyona uğrar. Ancak *in vivo* ve *in vitro* koşullarda sadece fosfatidiletanolamin glikasyona uğrayabilir. Bu durum fosfatidiletanolaminin glukoz ile tepkimeye girmek için daha uygun pozisyonda olmasından kaynaklıdır. Protein glikasyonunda olduğu gibi lipid glikasyonu da ortamdaki glukoz konsantrasyonuna bağlıdır. Lipidlerin glikasyonu sonucu oluşan ürünler oksitlenip reaktif oksijen türlerinin oluşumuna yol açar. Bu olay da lipid peroksidasyonunu artırarak çeşitli komplikasyonlara neden olur (Lertsiri ve diğ., 1998; Miyazawa ve diğ., 2010).

2.2.3. Nükleik Asitlerin Glikasyonu

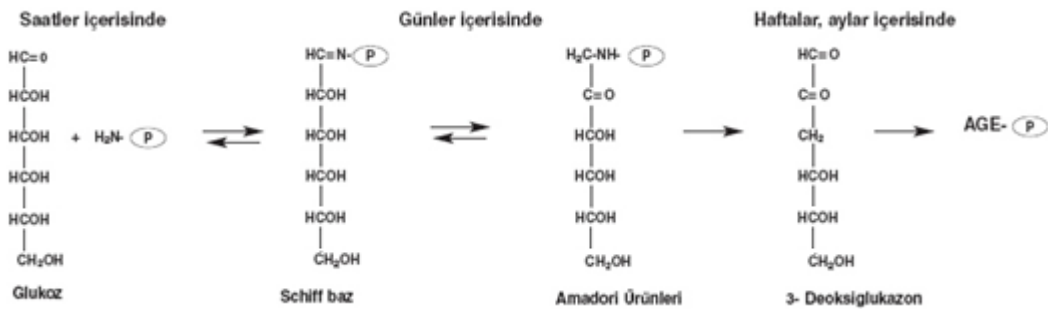
Nükleik asitlerin ve nükleotidlerin yapılarında bulunan adenin, guanin ve sitozin bazları birer serbest amino grubu içerir. Bu nedenle glikasyon tepkimesine girebilirler. Proteinlerle kıyaslandığında nükleobazların glikasyonu ve glikasyon ürünü biriktirme kapasitesi daha sınırlıdır. Çünkü glikasyona uğrayan serbest nükleotidler vücuttan hızlı bir şekilde atılır. RNA kısa ömürlüdür, uzun ömürlü olan DNA’da ise sarmal yapının parçası olan bu bazlar birbiriyle hidrojen bağlarıyla etkileşimde olduğundan glikasyona karşı önemli ölçüde korunurlar. Glikasyona uğrasalar bile DNA onarım mekanizmaları ile onarılırlar. Bu nedenlerle nükleik asitlerin glikasyonu şimdiye kadar ancak *in vitro* koşullarda araştırılmıştır (Seidel ve Pischetsrieder, 1998; Udayan ve diğ., 2006).

2.3. İLERİ GLİKASYON SON ÜRÜNLERİ (AGE) VE OLUŞUM MEKANİZMALARI

Besinlerle alınan karbohidratlar arasındaki başlıca indirgeyici şekerler fruktoz ve laktozdur. Serbest glukoz ile diğer indirgeyici şekerlerin besinlerdeki miktarı oldukça düşüktür. Besinlerle alınan karbohidratların sindirimi sonucu oluşan glukoz, fruktoz, galaktoz indirgeyici şekerlerdir ve glikasyon tepkimesine katılırlar. Fruktoz ile galaktoz başta karaciğer olmak üzere hızla glukoz metabolizmasındaki ara ürünlere çevrilir, bu

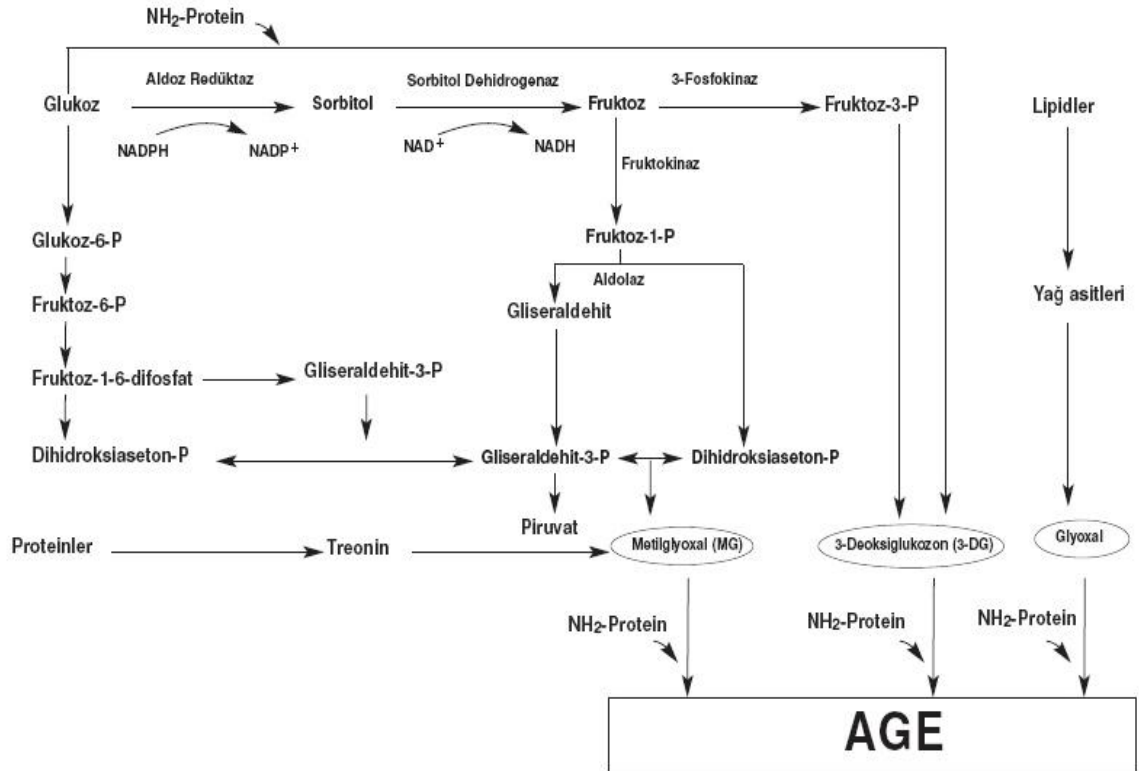
yüzden vücuttaki konsantrasyonları düşüktür. Glukoz ise başta plazma olmak üzere vücut sıvılarında yüksek konsantrasyonda bulunur. Bu nedenle glikasyondan sorumlu temel molekülün glukoz olduğu kabul edilmektedir. Fakat konsantrasyonları düşük olsa bile metabolitleri de en az glukoz kadar etkili glikasyon ajanlarıdır. Örneğin; glukoz-6-fosfat, riboz, riboz-5-fosfat ve eritroz-4-fosfat glukozdan daha reaktiflerdir. Glukozun fizyolojik koşullarda %99.9 halkalı yapıda olması reaktivitesini daha düşük olmasına neden olmaktadır. Ayrıca şekerin fosforile olması da reaktiviteyi arttırmaktadır (Kılınc, 2011).

Glikasyon tepkimesinin ilk basamağı, glukoz gibi indirgeyici bir şekerin karbonil grubunun, proteinin N-terminal amino asitlerinin α -amino grupları ve/veya ϵ -amino grupları ile non-enzimatik olarak kondensasyonudur. Reaksiyonda su çıkışı ile Schiff bazı ara ürünü oluşur. Bu ara ürün stabil değildir; ya su katılmasıyla tepkime tersine döner ya da yeniden düzenlenme reaksiyonları sonucu daha stabil ve geri dönüşümlü olan ketoamin yapıdaki Amadori ürünü (örneğin HbA_{1c}, fruktozamin) oluşur. Stabil ketoamin formunun oluşumu “Amadori düzenlenmesi” olarak adlandırılır. Amadori ürününün düz ve halkasal formları birbiriyle denge halindedir (Nursten, 2005; Çimen, 2008; Zhang ve diğ., 2009). Amadori ürünleri ve Schiff bazı kimyasal olarak geri dönüşümlü olduğundan erken glikasyon ürünleri olarak adlandırılır. Amadori ürünleri yavaş ve karmaşık dehidratasyon ve kondensasyon reaksiyonları ile sarı-kahverengi renkte fluoresans özellikler gösteren geri dönüşümsüz AGE'lere dönüşür. AGE oluşum mekanizmalarından biri olan bu yola “Maillard yolu” adı verilir (Baynes ve Thorpe, 2000; Ulrich ve Cerami, 2001).



Şekil 2.1: Proteinlerin Maillard yolu ile glikasyonu ve AGE oluşumu (Parmaksız, 2011).

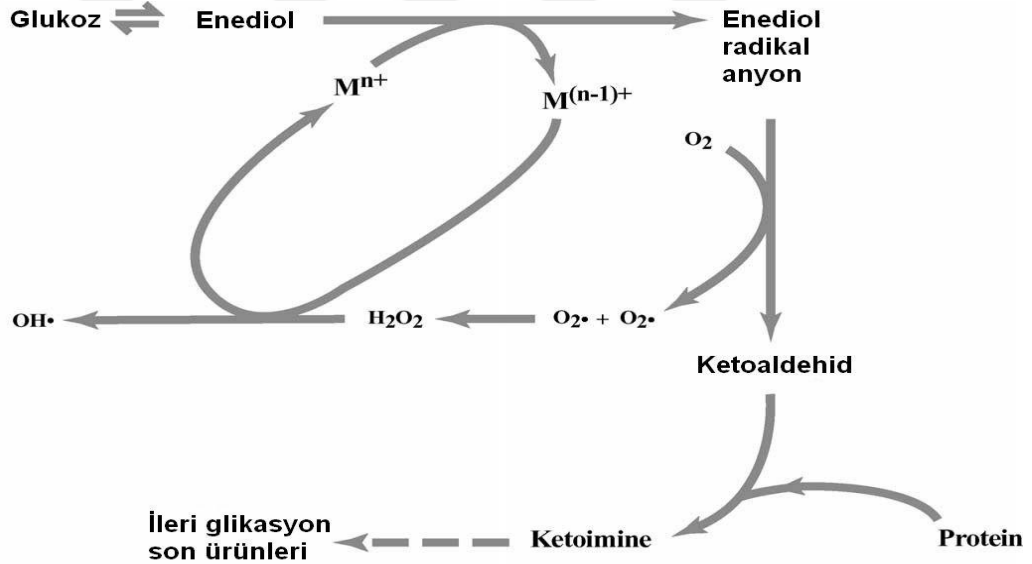
AGE oluşumunda bir diğer mekanizma ise diyabette artmış olan oksidatif strese bağlı olarak, şekerlerin veya askorbatın oto-oksidasyonu, lipidlerin peroksidasyonu, glikoliz, polioliol yolu, keton cisimlerinin metabolizması, treonin katabolizması ve miyeloperoksidaz gibi çeşitli yollar sonucunda ara ürün olarak reaktivitesi yüksek, düşük molekül ağırlıklı 3-dezoksiglukozon, glioksal ve metilglioksal gibi dikarbonil bileşiklerinin oluşumudur. α -okzalaldehitler olarak da bilinen dikarbonil bileşikleri serbest amino grupları ile reaksiyona girmedi şekerlerden çok daha reaktifirler. Çok küçük konsantrasyonlarda bile direkt olarak proteinlerin terminal amino asit kalıntılarıyla reaksiyona girerek AGE oluşumuna yol açabilmektedir (Thornally, 1990; Wells-Knecht ve diğ., 1995; Parmaksız, 2011). Dikarbonil bileşiklerinden glioksal; lipidlerin peroksidasyonu sonucu oluşur. 3-dezoksiglukozon; nonoksidatif yeniden düzenlenme, amadori ürününün hidrolizi ve polioliol yolu sonucu oluşur. Metilglioksal ise anaerobik glikolizdeki nonoksidatif mekanizmalarla, trioz fosfat, keton cisimleri ve treonin katabolizması ve polioliol yolu sonucu oluşur (Singh ve diğ., 2001).



Şekil 2.2: Dikarbonil bileşikler ve AGE oluşum mekanizmaları (Parmaksız, 2011).

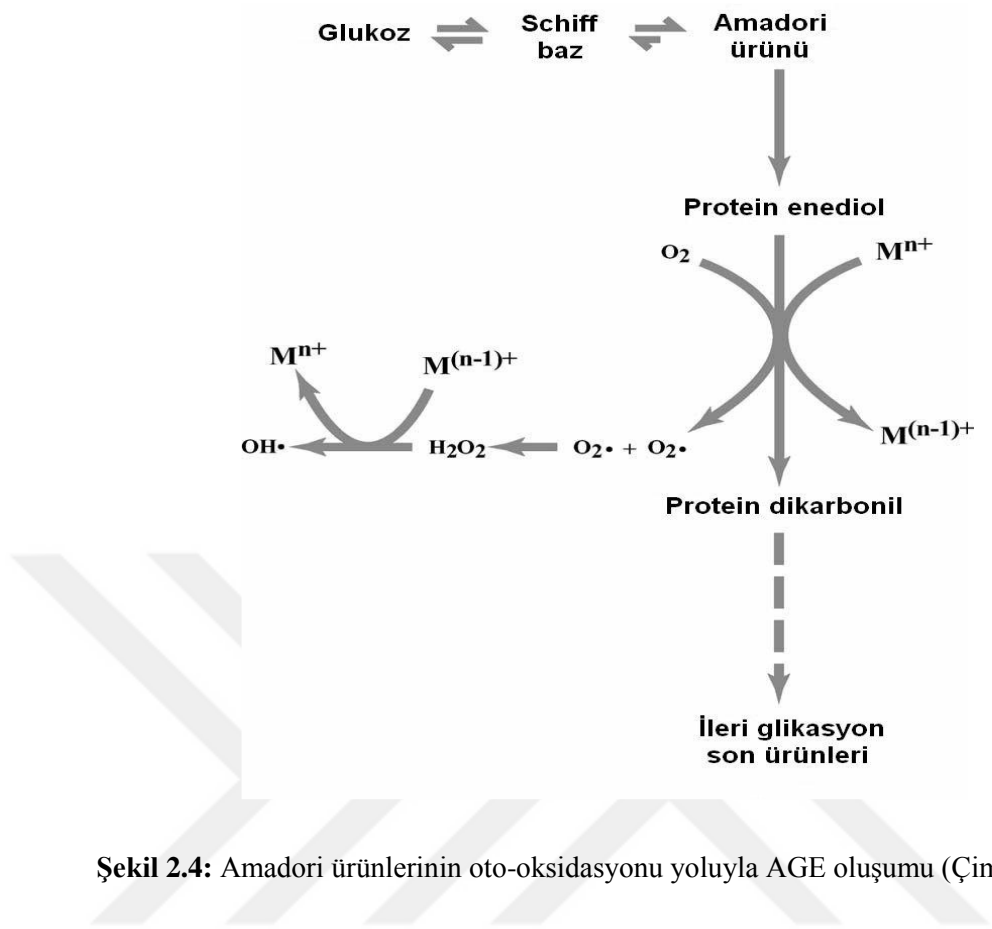
Oto-oksidatif glikasyon ve glikoksidasyon: Glikasyon reaksiyonlarına oksidasyonun eşlik ettiği süreçler için glikoksidasyon terimi kullanılmakta, oluşan ürünlerde glikoksidasyon ürünleri olarak tanımlanmaktadır.

Glukoz gibi monoksakkaritler; enediol formlarıyla denge halindeyken transisyon metalleri varlığında oto-oksidasyona uğrayarak enediol radikaline dönüşürler. Bu radikal moleküler oksijeni indirgeyerek süperoksit radikali (O_2^{\bullet}) oluştururken kendisi de okside olarak yapısındaki ketoaldehidin proteinin amino grubu ile etkileşmesi sonucu ketoimin oluşturur. Ketoiminler Amadori ürününe benzer ancak daha reaktiftirler. AGE oluşumuna katkıda bulunurlar. Reaksiyondan oluşan süperoksit radikalleri ise Fenton reaksiyonu ile yüksek reaktivitesi olan hidroksil radikaline (OH^{\bullet}) dönüşebilir.



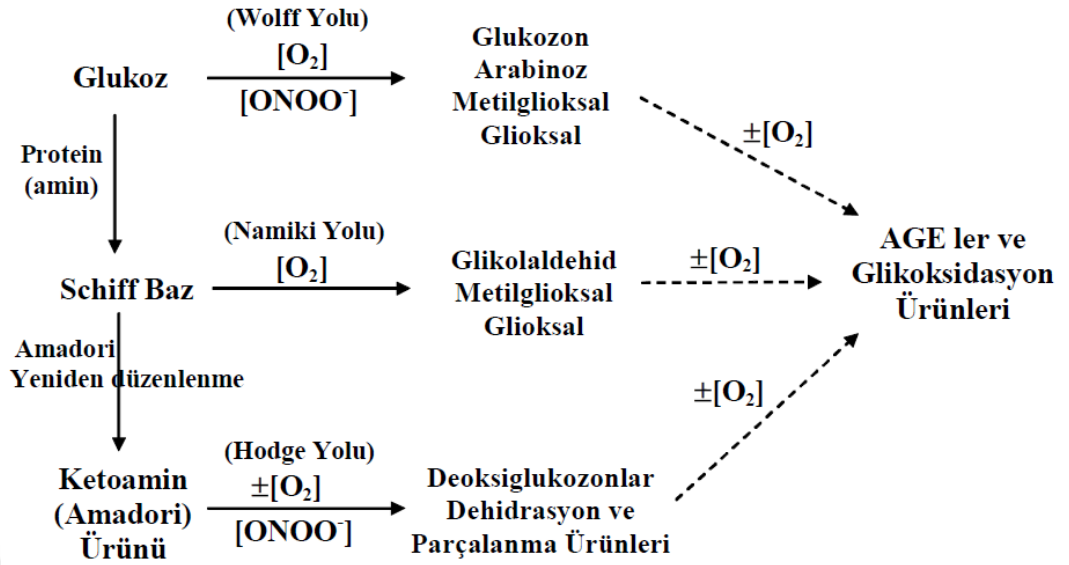
Şekil 2.3: Glukozun oto-oksidasyonu yoluyla AGE oluşumu (Çimen, 2008).

Bir diğer oto-oksidasyon mekanizması ise proteine bağlı Amadori ürününün oksijen ve serbest metaller eşliğinde yüksek derecede reaktif, protein enediol ve protein dikarbonil yapılarına dönüşüp AGE oluşturmasıdır. Açığa çıkan süperoksit radikali (O_2^{\bullet}) Fenton reaksiyonu ile yüksek reaktivitesi olan hidroksil radikaline (OH^{\bullet}) çevrilebilir.



Şekil 2.4: Amadori ürünlerinin oto-oksidasyonu yoluyla AGE oluşumu (Çimen, 2008).

Glukozun oto-oksidasyonu “Wolff yolu”, Amadori ürünlerinin oto-oksidasyonu “Hodge yolu”, Schiff bazının oto-oksidasyonu ise “Namiki yolu” olarak adlandırılmaktadır. Bu yollar sonucu oluşan reaktif karbonil bileşikleri AGE oluşumuna katkıda bulunurlar.



Şekil 2.5: Maillard reaksiyonundaki oto-oksidasyon yolları (Çimen, 2008).

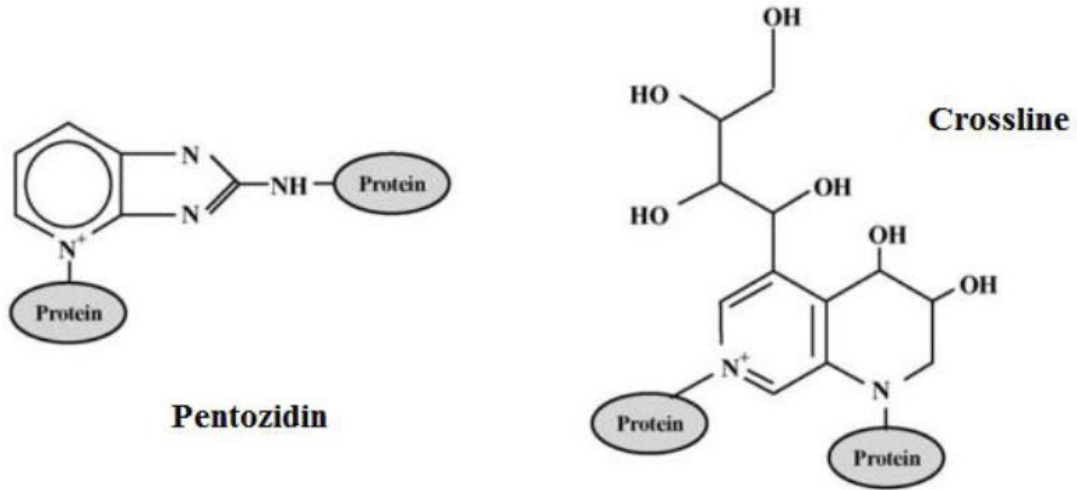
Glikasyon ve oksidasyon arasındaki etkileşimlerle artan AGE oluşumu oksidatif stresi arttırmakta ve zaten antioksidan sistemleri bozulmuş olan diyabetlilerdeki komplikasyonlara katkıda bulunmaktadır. Oksidatif stresin artmasıyla ise oto-oksidasyonlar artmaktadır. Kısır bir döngü olan bu durum şu şekilde özetlenebilir; oksidatif stres AGE oluşumuna neden olurken, AGE oluşumu oksidatif stresi arttırmaktadır (Beisswenger ve diğ., 1993; McCane ve diğ., 1993; Singh ve diğ., 2001; Aronson ve Rayfield, 2002; Jakus ve Rietbrock, 2004; Lapolla ve diğ., 2005; Ahmed ve Thornalley, 2007).

Bu yollar dışında, tütün ürünleri reaktif AGE öncüllerini içermektedir. Gıdaların yüksek derecelerde uzun süreli pişirilmeleri de AGE oluşumuna yol açmaktadır. Düşük derecelerde, kısa süreli ve bol su ile pişirmenin gıdalardaki AGE oluşumunu azalttığı bilinmektedir. Gıda kaynaklı bu AGE'lerin yaklaşık %10'u bağırsaklardan absorbe edilerek vücuda girmektedir. Doku ve dolaşımda bulunan eksojen kaynaklı AGE miktarı sigara içenlerde ve yüksek AGE içerikli beslenenlerde enflamasyon belirteçleri ile birlikte yüksek seviyelerdedir (Cerami ve diğ., 1997; Koshinsky ve diğ., 1997; Nicholl ve diğ., 1998; Huebschmann ve diğ., 2006; Yamagishi ve diğ., 2007).

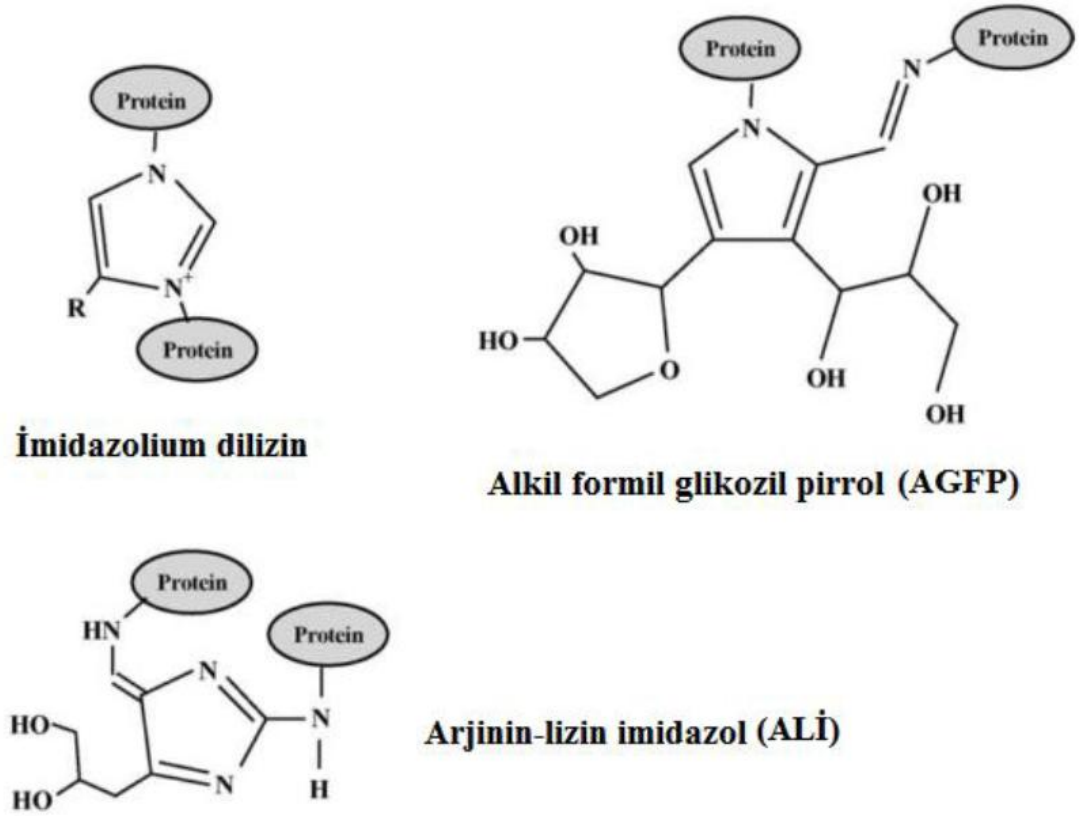
2.3.1. AGE Türleri ve Yapıları

AGE'ler karmaşık yapıdaki heterojen moleküllerdir. Proteinlerde çapraz bağlanmalara, esmerleşmeye ve floresansa neden olurlar. Çok sayıda AGE molekülü saptanmış olmasına rağmen oluşum mekanizmaları tam olarak aydınlatılamamıştır, bu nedenle daha tanımlanmamış birçok AGE söz konusudur. Yavaş oluşumları nedeniyle önceleri sadece uzun ömürlü proteinlerde AGE oluştuğu düşünülürken, yeni çalışmalarla kısa ömürlü proteinlerde hatta büyüme faktörlerinde bile oluştuğu görülmüştür (Giardino ve diğ., 1994; Ahmed, 2005). AGE'ler kimyasal yapılarına göre 3'e ayrılır;

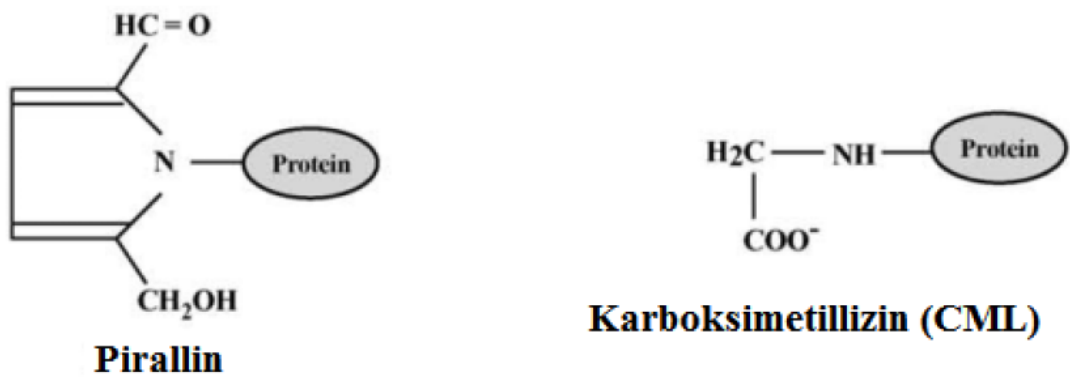
1. Floresan ve çapraz bağlı AGE'ler (Pentosidin, Crossline, Vesperlizin, Pentodilizin).
2. Floresan olmayan ve çapraz bağlı AGE'ler (Arjinin lizin imidazoller (ALI), Alkil formil glikozil piroller (AFGP), İmidazolyum dilizin)
3. Çapraz bağlı olmayan AGE'ler (Piralin, N^ε-karboksi metil lizin (CML), imidazolon).



Şekil 2.6: Floresan ve çapraz bağlı bazı AGE yapıları (Kurt, 2011).



Şekil 2.7: Floresan olmayan ve çapraz bağlı bazı AGE yapıları (Kurt, 2011).



Şekil 2.8: Çapraz bağlı olmayan bazı AGE yapıları (Kurt, 2011).

Pentozidin: Lizin veya arginin kalıntıları ile pentoz arasındaki çapraz bağlanma sonucu oluşur. Pentozidin diyabetik hayvan ve insan kollajeninde bulunmuştur. Miktarı diyabette artmaktadır. Pentozidin oksidasyon kaynaklı glikasyon sonucu oluşur (Sell ve Monnier, 1989; Grandhee ve Monnier, 1991; McCane ve diğ., 1993; Grundy ve diğ., 2004).

Crossline: İki lizin kalıntısı ile iki glukoz molekülü arasındaki çapraz bağlanma sonucu oluşur. Hem *in vivo* hem de *in vitro* olarak oluşabilmektedir. İlk olarak diyabetik sıçanların böbreklerinde bulunmuştur (Obayashi ve diğ., 1996).

İmidazolyum: Glioksal lizin dimer (GOLD) ve metilglioksal lizin dimer (MOLD) olarak da bilinir. Bu çapraz bağlı yapılardan GOLD iki molekül lizin ile glioksal arasında oluşurken, MOLD iki molekül lizin ile metilglioksal arasında oluşur (Nagaraj ve diğ., 1996; Frye ve diğ., 1998).

Alkil formil glikozil pirol (AFGP): *In vivo* olarak sınırlı öneme sahiptir. İki şeker molekülü ile tek lizin kalıntısı ile oluşur (Farmer ve diğ., 1988).

Arginin lizin imidazol (ALİ): Son yıllarda izole edilen AGE'ler arasındadır. Moleküller arası çapraz bağ yaptığı düşünülmektedir (Al-Abed ve Bucala, 2000).

Piralin: Çapraz bağ yapmayan bir AGE'dir. 3-dezoksiglukazon ve lizin arasındaki reaksiyon sonucu oluşur. İnsanda deride, plazmada ve beyin plaklarında biriktiği saptanmıştır (Smith ve diğ., 1994).

N^ε-karboksi metil lizin (CML): Glioksal molekülü ile lizin amino asitinin N^ε grubu arasında gerçekleşen reaksiyon sonucu oluşur. Genellikle lipid peroksidasyonu ile meydana gelmektedir. Glikasyon ve glikoksidasyon reaksiyonlarının bir kombinasyonu sonucunda oluşmaktadır. Ayrıca çoklu doymamış yağ asitlerinin metal katalizli oksidasyonu ile de oluşmaktadır. CML karbohidrat ve lipid oksidasyon reaksiyonları ile oluşan oksidatif stresin genel belirtecidir (Fu ve diğ., 1996; Singh ve diğ., 2001; Fedor ve Kelley, 2009).

Karboksi etil lizin (CEL): Metilglioksal ile lizin arasındaki reaksiyon sonucu oluşmaktadır. Lens kristalinde birikmektedir (Ahmed ve diğ., 1997).

2.3.2. AGE Tayin Yöntemleri

Erken glikasyon ürünlerinin (Amadori ürünleri) ölçümü, diyabetik hastalarda kontrol sağlamak için kullanılmaktadır. Bu amaçla en çok kullanılan parametrelerden bir tanesi glike hemoglobin (HbA_{1c}) düzeylerinin tespitidir. HbA_{1c} düzeyi glukoza maruz kalınan 4-8 haftalık dönemde gerçekleşen glikasyonun belirteçidir. HbA_{1c} ölçümünde çeşitli yöntemler kullanılmıştır. Kolorimetrik yöntem, izo-elektrofokus yöntemi, immünometrik yöntemler denenmiştir. HbA_{1c} standartları hazırlanarak yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC) ve kütle spektrometresi (MS) kullanılarak da ölçüm mümkündür. Daha erken dönemdeki glikasyon ürünlerinin değerlendirilmesinde glikasyona uğramış serum proteinleri kullanılmaktadır. Bunlardan en sık kullanılanı fruktozamindir. Fruktozamin son 2 haftalık dönemdeki glikasyonu yansıtmaktadır. Ara dönem glikasyon ürünlerinin değerlendirilmesinde metil glioksal, glioksal ve 3-dezoksiglukazon düzeyi ölçümleri yapılmaktadır. Metil glioksal ve glioksal ölçümlerinde HPLC ve gaz kromatografisine eşlik eden kütle spektrometresi kullanılırken reaktivitesi çok yüksek olan 3-dezoksiglukazonun HPLC yöntemi ile ölçülmesi zordur.

AGE düzeylerinin ölçümünde ise ilk başlarda spektroskopik ve fluorimetrik yöntemler kullanılsa da, bu yöntemlerin hassasiyetinin düşük olması sebebiyle antikordlardan yararlanılarak RİA ve ELİSA gibi immünometrik yöntemler kullanılmaktadır. Kimyasal yapısı aydınlatılmış AGE'lerden CML antijenik yapıda olduğundan ELİSA, immünohistokimya gibi yöntemlerle ölçümü yapılabilmektedir. Bunların yanında kolorimetri de kullanılabilir. Piralin düzeyleri düşük derişimlerde ise ELİSA yöntemi ile, eğer yüksek derişimlerde ise de HPLC yöntemi ile ölçülebilmektedir (Lapolla ve diğ., 2005).

Bunlar dışında lens veya cildin otofluoresans özelliğinden yararlanılarak doku CML ve pentosidin birikimini analiz etmek için invaziv olmayan uzun dönem glisemik düzeyleri gösteren AGE okuyucusu gibi teknikler geliştirilmiştir (Kessel ve diğ., 2004; Ueno ve diğ., 2008; Chabroux ve diğ., 2010).

2.4. AGE ETKİ MEKANİZMALARI

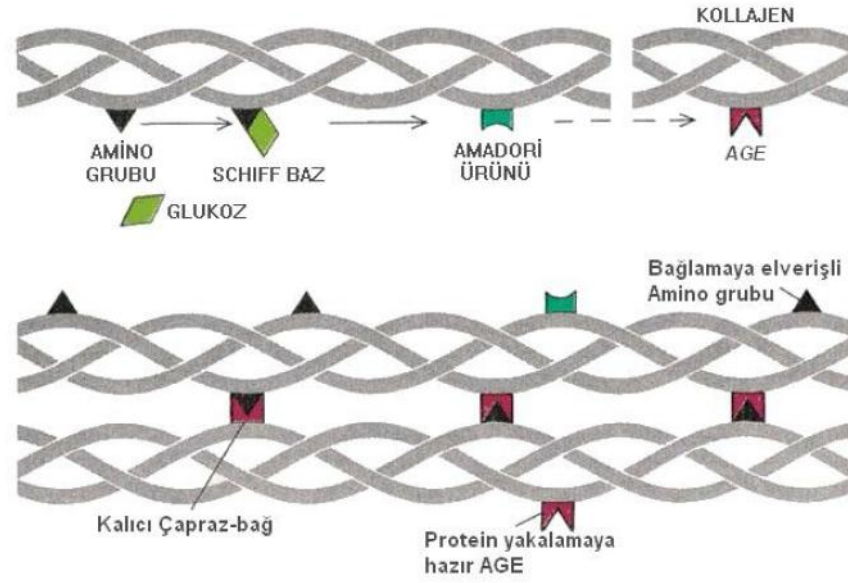
Böbrekler AGE'nin temizlenmesinden sorumlu başlıca organdır. Diyabette kronik hipergliseminin varlığı ve aynı zamanda böbrek fonksiyonunun bozulması nedeniyle klirensin azalması sonucu AGE birikimi meydana gelir. AGE'lerin etkileri reseptör

aracısız ve reseptör aracılı olarak ikiye ayrılmaktadır. Reseptörden bağımsız etkiler ekstrasellüler ortamda gerçekleşirken, reseptör aracılı etkiler intraselüler ortamda gerçekleşmektedir (Schmidt ve diğ., 1994; Singh ve diğ., 2001).

2.4.1. AGE'lerin Reseptör Aracısız Etkileri

Yaşlanma süresince fizyolojik bir süreç olarak ekstrasellüler matriks (ECM) proteinlerinde AGE'ler birikmektedir. Bu birikme diyabet ve böbrek yetmezliğinde daha erken başlar ve daha hızlı devam eder. Protein ve lipoproteinlerin glikasyonu sonucu moleküler yapıları bozulur, enzimatik aktiviteleri değişir, yıkım kapasiteleri azalır ve reseptör sistemleri bozulur (Wautier ve Guillausseau, 2001; Thomas ve diğ., 2005).

ECM bileşenlerinden özellikle fibronektin, tip III/IV/VI kollajen ve laminin gibi proteinler AGE'ler tarafından değişikliğe uğratılır. Miyelin, tubulin, PAI-1 ve fibrinojen gibi diğer uzun ömürlü proteinler de glikasyona maruz kalmaktadır. AGE'ler enzim aktivitesini, proteinlerin yarı ömrünü ve immünojenitesini değiştirir, reseptör proteinlerin ligand bağlanmasını azaltır. Glikasyon sonucu moleküller arası veya molekül içi çapraz bağlanmalar kollajende yapı değişikliklerine, sertleşmeye ve proteolitik sindirime karşı direnç kazanmasına neden olur (Haitoglu ve diğ., 1992; Vlassara, 1996; Thornalley ve diğ., 1999; Brownlee, 2001; Ziemann ve diğ., 2005).



Şekil 2.9: Kollajendeki çapraz bağ oluşumu (Çimen, 2008).

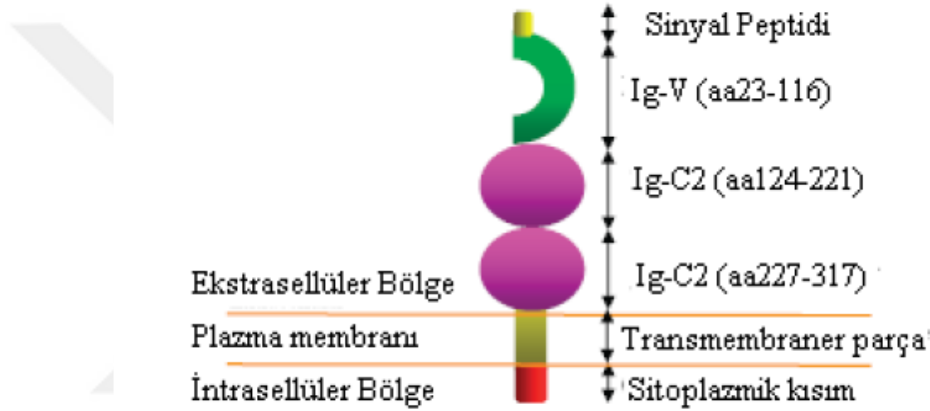
Glikasyon sonucu oluşan serbest radikaller protein yapısında değişikliğe ve lipid veya nükleik asitlerin oksidasyonuna yol açabilir (Baynes, 1991). DNA’da bulunan adenin ve guanin bazları glikasyona duyarlıdır (Baynes, 2002). AGE oluşumu lipidlerde de gerçekleşmektedir. Fosfatidiletanolamin ve fosfatidilserin gibi fosfolipidlerin glikasyonu lipid peroksidasyonunu başlatır (Vlassara, 1996). Bunlar dışında Low density lipoprotein (LDL) gibi moleküller de glikasyona uğrar. Glike LDL oluşumu nitrik oksit (NO) üretimini azaltır ve ateroskleroza neden olur (Bucala ve diğ., 1994).

2.4.2. AGE’lerin Reseptör Aracılı Etkileri

AGE’ler vücuda olan etkilerinin büyük kısmını reseptörleri aracılığıyla gösterir. AGE’lerin bağlandığı başlıca reseptörler; RAGE (ileri glikasyon son ürünleri reseptörleri), çöpçü reseptörler (Class A, CD36, class B tip 1, LOX-1, FEEL-1, FEEL-2), AGE-R1 (oligosakkaril transferaz-48), AGE-R2, AGE-R3 (Galektin-3) isimli reseptörlerdir. Bunların içerisinde en çok incelenmiş ve aydınlatılmış olanı RAGE’dir (Peyroux ve Sternberg, 2006).

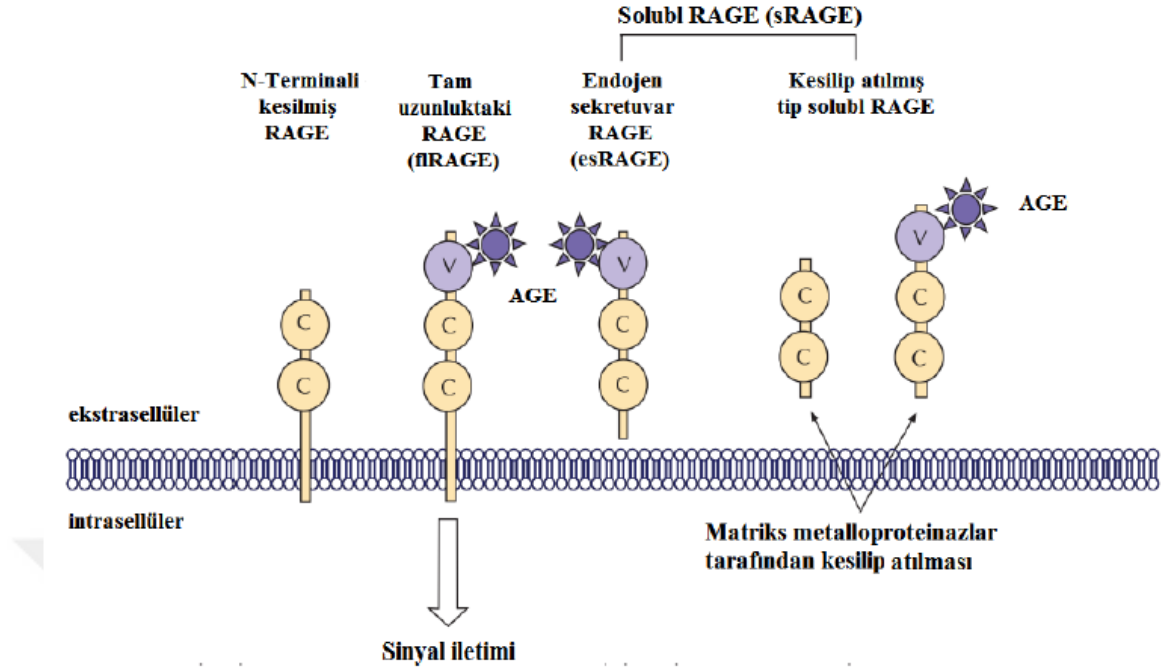
RAGE; immünoglobulin süper ailesinin multigland bir üyesi olan hücre yüzey moleküllerindedir (Singh ve diğ., 2001; Huebschmann ve diğ., 2006). RAGE hücre içi oksidan stres sinyal iletim peptidi olarak görev yapar (Miyazaki ve diğ., 2002; Vlassara ve Palace, 2003; Basta ve diğ., 2004). Düz kas hücreleri, monosit/makrofajlar,

T lenfositler, fibroblastlar, düz kas hücreleri, endotel hücreleri, mezangiyel hücreler gibi aterosklerotik süreçle ilgili tüm hücrelerde bulunur (Aronson ve Rayfield, 2002). RAGE'nin hücre dışı kısmı V tipi bölge ve C tipi bölge olmak üzere 2 farklı bölgeden oluşur. V tipi bölge, ligand bağlanmasından sorumlu iken C tipi bölge, V tipi bölgenin stabilitesini sağlar. Bu kısmı takip eden transmembran kısım ise reseptörün membrana bağlanmasını sağlar. Transmembran bölgenin ucunda küçük bir intrasitoplazmik kuyruk bulunur bu kuyruk hücre içi sinyalizasyonu sağlayan kısımdır. Sitoplazmik domain de denir (Schmidt ve diğ., 2001).



Şekil 2.10: RAGE molekülünün yapısı (Bulut, 2010).

4 farklı RAGE izoformu mevcuttur. Bunlar; full length RAGE (fRAGE), dominant negatif RAGE (dnRAGE), amino ucu kesilmiş RAGE (NtRAGE) ve soluble RAGE (sRAGE)'dir. Temel farkları; fRAGE tam uzunluktadır yani tüm bölümlere sahiptir, dnRAGE sitoplazmik domain kısmından yoksundur hücre içi iletişim söz konusu değildir. NtRAGE V bölgesinden yoksundur ve ligandları bağlayamaz. sRAGE çözünebilir RAGE formudur. Transmembran kısmı ve sitoplazmik domaini yoktur. sRAGE'ler tuzak etki göstererek dolaşımda bulunan AGE'leri kendine bağlar ve membran RAGE'ye ulaşmalarını engeller, AGE etkilerini baskılayıcı şekilde çalışır (Humpert ve diğ., 2007; Ding ve Keller, 2005).



Şekil 2.11: RAGE izoformları (Kurt, 2011).

Glikasyona uğramış proteinler hücre zarlarındaki reseptörlerine bağlandıktan sonra doğrudan veya dolaylı yollarla çok sayıdaki sinyal iletim yollarının aktivasyonuna neden olur. Farklı reseptör ligandları farklı sinyal yollarını aktive edebilir. Bu yollar, NF-kappaB, AP-1, MAP kinaz, PI3-kinaz, Akt, Ras, Stat3, JAK ve PKA sinyal yolları aktive olur; inflamatuvar sitokinlerin ve proteazların sentezi indüklenir ve oksidatif strese artış meydana gelir. Kronik inflamasyonun artması ve bu sinyal yollarının aktivasyonu ile çok sayıdaki patolojik durum (kanser, ateroskleroz, periferel vasküler hastalık, miyokard infarktüsü, pulmoner hastalıklar, konjestif kalp yetmezliği, diyabetik retinopati, diyabetik nöropati, diyabetik nefropati, Alzheimer hastalığı, psöriyazis vb.) arasında ilişki vardır (Riehl ve diğ., 2009).

3. MALZEME VE YÖNTEM

3.2. DENEYDE KULLANILAN ALETLER

Buzdolabı	: Beko
Destile Su	: Brand Mono Dest 3000
Derin Dondurucu	: Beko
Etüv	: Memmert
Isıtıcı	: Electromantle
pH Metre	: Hanna H1 2211 pH/ORP meter
Spektrofluorometre	: Biotek FLx800
Terazi	: Radwag AS 220/C/2 Hassas Terazi
Terazi	: Radwag AS 220/X Hassas Terazi
Sonikatör	: Brandelin Sonorex
Soğutmalı Santrifüj	: Sigma 3K30
Su Banyosu	: Memmert

3.2. DENEYDE KULLANILAN KİMYASAL MADDELER

Bu çalışmada kullanılan kimyasal maddeler analitik saflıkta olup Merck, Sigma-Aldrich ve Fluka firmalarından temin edilmiştir.

3.3. ANTİGLİKASYON AKTİVİTE TAYİNİNDE KULLANILAN BİTKİLER

Çalışmamızda antiglikasyon aktivitesi yani bir diğer deyişle glikasyon inhibisyonu için çeşitli bitkiler kullanıldı. Pazarlardan temin edilen bitkiler; destile sudan geçirilerek yıkandı, gölgede kurutuldu ve sulu ekstraktları hazırlandı. Çalışmamızda kullanılan bitkilerin Türkçe ve Latince adları Tablo 3.1'de gösterildi.

Tablo 3.1: Antiglikasyon aktivite tayininde kullanılan bitkiler.

Bitkinin Türkçe adı	Bitkinin Latince adı
Akyıldız	<i>Ornithogalum sigmoideum freyn et sint.</i>
Asma yaprağı	<i>Vitis vinifera L.</i>
Beyaz lahanası	<i>Brassica oleracea var. capitata</i>
Brokoli	<i>Brassica oleracea italica</i>
Brüksel lahanası	<i>Brassica oleracea var. gemmifera</i>
Defne yaprağı	<i>Laurus nobilis</i>
Dut yaprağı	<i>Morus alba L.</i>
Ebegümece	<i>Malva sylvestris L.</i>
Karalahana	<i>Brassica oleracea L. var. acephala DC</i>
Labada	<i>Rumex cristatus DC</i>
Maydanoz	<i>Petroselinum crispum</i>
Oğul otu	<i>Melissa officinalis</i>
Pazı	<i>Beta vulgaris L. var. cicla</i>
Pirasa	<i>Allium porrum</i>
Roka	<i>Eruca sativa</i>
Sakız ağacı yaprağı	<i>Pistacia atlantica desf.</i>
Soğan	<i>Allium cepa</i>
Yaban mersini	<i>Vaccinium myrtillus</i>
Zakkum	<i>Nerium oleander</i>

3.3.1. Sulu Ekstrelerin Hazırlanması

20 g bitki materyali cam balona konularak üzerine 200 mL destile su ilave edildi. Karışım geri soğutucu altında 8 saat reflüks edildi. Elde edilen karışım soğuduktan sonra süzgeç kağıdından geçirilerek süzüldü. Süzüntü önceden tartılmış cam balona alındı. Balon rotaevaporatöre yerleştirilerek karışımın suyu düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Geriye

kalan ekstre önceden darası alınmış krozeeye konularak 1 hafta boyunca 37°C'deki etüvde, içindeki su tamamen uzaklaşmaya kadar bekletildi. Elde edilen ekstre tartıldıktan sonra eppendorf tüplerine alınarak -20°C'de muhafaza edildi.

3.4 ANTİGLİKASYON AKTİVİTE TAYİNİNDE KULLANILAN KİMYASAL MADDELER

Çalışmamızda antiglikasyon aktivitesi yani bir diğer deyişle glikasyon inhibisyonu için aşağıdaki Tablo 3.2, Tablo 3.3, Tablo 3.4 ve Tablo 3.5'de yer alan çeşitli kimyasallar, amino asitler, asitler ve vitaminler kullanıldı.

Tablo 3.2: Antiglikasyon aktivite tayininde kullanılan kimyasal maddeler.

Akarboz
Aminoguanidin
Arbutin
Çinko sülfat
Kateşin
Kolin klorür
Krom (III) klorür
Magnezyum klorür
Magnezyum sülfat
Metformin
Pirokateşin
Rezorsinol
Vanilin
Vanadyum okso sülfat

Tablo 3.3: Antiglikasyon aktivite tayininde kullanılan asitler.

Benzoik Asit
Gallik Asit
Glioksilik Asit
Kojik Asit
p-Kumarik Asit
Laktik Asit
Lipoik Asit
Malik Asit
Salisilik Asit
Sinamik Asit
Sitrik Asit
Sorbik Asit
Tartarik Asit
Ürik Asit
Valproik Asit
Vanilik Asit

Tablo 3.4: Antiglikasyon aktivite tayininde kullanılan amino asitler.

Arginin
Glutamin
Glutasyon
Lizin
Metionin
Serin
Sistein

Tablo 3.5: Antigliyakasyon aktivite tayininde kullanılan vitaminler.

B ₁ vitamini
B ₂ vitamini
B ₃ vitamini
C vitamini
U vitamini

3.5.ANTİGLİKASYON AKTİVİTESİNİN ÖLÇÜLMESİ

50 mM pH:7.4 olan fosfat tamponunda çözülen 1000 µL (2mg/mL) BSA çözeltisi, 800 µL (1.25 M) glukoz çözeltisi ve 200 µL bitki ekstralerinden ya da kimyasal maddelerden alınarak bir tüpe konuldu. Bu karışımlar 60°C’de 24 saat su banyosunda inkübe edildi. Daha sonra karışımdan 1 er mL santrifüj tüplerine alındı, üzerlerine reaksiyon sonlandırma çözeltisi olan %100’lük trikloroasetik asit (TCA) çözeltisinden 100 µL eklenerek 15000 rpm 4°C’de 4 dk santrifüje edildi. Üst faz dikkatlice döküldü, kalan çökelti 4 mL fosfat tamponlu salin (PBS) (pH:10) ile çözüldükten sonra mikropalakalara konuldu, Ex 370 nm / Em 440 nm’de spektrofloreometrede okuma yapıldı.

Kör olarak kullanılan karışımda glukoz yerine 50 mM pH:7.4 fosfat tamponu kullanıldı. Bitki veya kimyasal madde çözeltisi yerine de 50 mM pH:7.4 fosfat tamponu kullanıldı. Kontrol olarak kullanılan karışımda ise, bitki veya kimyasal madde çözeltisi yerine 50 mM pH:7.4 fosfat tamponu kullanıldı (Matsuura ve diğ., 2002).

Yapılan deneylerde farklı konsantrasyonlarda hazırlanan maddelerin antigliyakasyon aktivitesi (glikasyon reaksiyonu inhibisyonu) aşağıdaki formüle göre hesaplandı.

$$\% \text{ inhibisyon} = [(A \text{ kontrol} - A \text{ kör}) - (A \text{ örnek} - A \text{ kör})] / (A \text{ kontrol} - A \text{ kör}) \times 100$$

A kontrol: Kontrol çözeltisinin fluoresans değeri

A kör: Kör çözeltisinin fluoresans değeri

A örnek: Örnek çözeltisinin fluoresans değeri

Bitki ve kimyasal maddelerin gösterdiği IC_{50} değeri (%50 inhibisyon etkisi için gerekli madde miktarı); apsise madde miktarı, ordinata inhibisyon değerlerinin verilmesi ile çizilen eğrinin lineer kesiminden elde edilen regresyon denkleminde hesaplandı.



4. BULGULAR

4.1. SULU BİTKİ EKSTRELERİNİN GLİKASYON ÜZERİNE İNHİBİTÖR ETKİLERİ

Tablo 4.1’de çeşitli bitkilerin sulu ekstralarının glükasyon üzerindeki % inhibisyon ve IC₅₀ değerleri gösterilmektedir.

Tablo 4.1: Çeşitli bitkilerden hazırlanan sulu ekstraların glükasyon üzerindeki % inhibisyon ve IC₅₀ değerleri.

Bitki Adı	Konsantrasyon (mg/mL)	İnhibisyon (%)*	IC ₅₀ Değeri (mg/mL)*
Akyıldız	1	20.35±1.68	2.92±0.04
	2.5	42.78±0.59	
	5	56.02±2.86	
	10	64.49±1.39	
	15	70.00±0.00	
Asma yaprağı	0.05	5.55±0.62	0.73±0.04
	0.1	11.98±1.04	
	0.25	20.93±1.05	
	0.5	46.45±1.83	
	1	61.80±2.36	
Beyaz lahana	0.5	19.01±1.68	21.81±0.43
	1	23.98±0.83	
	5	28.88±0.37	
	10	37.00±0.00	
	15	39.01±0.31	

*Ortalama±SD

Tablo 4.1 (devam): Çeşitli bitkilerden hazırlanan sulu ekstraların glikasyon üzerindeki % inhibisyon ve IC₅₀ değerleri.

Brokoli	5	19.55±1.07	27.34±1.71
	10	25.60±2.70	
	15	33.99±1.90	
	20	39.36±0.92	
	25	46.97±2.88	
Brüksel lahanası	0.05	6.43±1.33	1.03±0.02
	0.1	12.51±1.07	
	0.25	20.95±1.53	
	0.5	26.77±1.22	
	1	48.70±0.82	
Defne Yapağı	0.05	1.41±1.02	0.23±0.01
	0.1	13.45±2.54	
	0.25	54.23±2.60	
	0.5	72.12±0.50	
	1	77.72±0.86	
Dut yapağı	0.1	11.81±2.05	2.41±0.08
	0.25	15.79±1.07	
	0.5	18.36±0.77	
	1	27.25±1.99	
	2	43.29±1.16	

*Ortalama±SD

Tablo 4.1 (devam): Çeşitli bitkilerden hazırlanan sulu ekstraların glikasyon üzerindeki % inhibisyon ve IC₅₀ değerleri.

Ebegümeçi	0.05	15.46±0.96	0.32±0.01
	0.1	24.90±0.47	
	0.25	39.40±0.60	
	0.5	52.29±1.70	
	1	66.23±1.31	
Kara lahana	1	34.49±5.11	5.36±0.99
	2.5	39.72±3.90	
	5	47.48±2.47	
	7.5	58.87±1.73	
	10	66.21±4.68	
Labada	0.01	17.09±0.76	0.20±0.01
	0.025	23.66±0.86	
	0.05	27.45±0.00	
	0.1	43.17±1.15	
	0.25	71.45±1.55	
	0.5	80.97±0.33	
Maydanoz	5	27.57±0.62	29.85±0.51
	10	31.24±1.15	
	15	35.14±0.82	
	20	40.69±0.84	
	25	46.14±0.31	

*Ortalama±SD

Tablo 4.1 (devam): Çeşitli bitkilerden hazırlanan sulu ekstraların glikasyon üzerindeki % inhibisyon ve IC₅₀ değerleri.

Oğul otu	0.05	36.93±0.40	0.11±0.00
	0.1	46.97±2.06	
	0.25	69.80±0.31	
	0.5	73.03±0.20	
	1	77.32±1.28	
Pazı	5	10.83±0.64	27.05±0.66
	10	25.00±0.00	
	15	34.27±0.41	
	20	38.31±1.27	
	25	44.48±0.88	
Pırasa	0.5	9.58±2.04	21.49±0.99
	1	16.77±0.54	
	5	23.88±1.74	
	10	30.45±0.00	
	15	37.67±2.38	
Roka	25	11.21±1.35	104.25±0.42
	50	42.81±0.42	
	100	48.46±0.51	
	500	54.38±0.35	
	1000	60.12±0.06	

*Ortalama±SD

Tablo 4.1 (devam): Çeşitli bitkilerden hazırlanan sulu ekstrelerin glikasyon üzerindeki % inhibisyon ve IC₅₀ değerleri.

Sakız ağacı yaprağı	0.05	45.98±1.90	0.02±0.01
	0.1	53.53±0.45	
	0.25	59.36±1.72	
	0.5	63.89±4.40	
	1	74.00±2.10	
Soğan	0.5	13.75±2.47	15.58±0.17
	1	19.00±0.35	
	5	31.25±0.00	
	10	40.00±0.71	
	15	48.13±0.53	
Yaban mersini	5	10.81±3.19	33.66±0.35
	10	18.07±0.27	
	15	20.82±0.58	
	20	25.90±1.07	
	25	42.31±0.59	
Zakkum	0.5	20.59±2.26	6.96±0.33
	1	36.30±1.22	
	2.5	40.94±1.04	
	5	49.15±0.53	
	10	55.56±1.10	

*Ortalama±SD

Tablo 4.1’de sulu bitki ekstrelerinin glikasyon üzerindeki % inhibisyon değerlerinin konsantrasyon artışı ile arttığı görüldü. Bitki ekstreleri içinde IC₅₀ değerinin en düşük olması sebebiyle en yüksek inhibisyonu sakız ağacı yaprağının (0.02 ± 0.01 mg/mL) gösterdiği bulundu.

En düşük IC₅₀ değerlerine göre bitki ekstraları arasındaki inhibitör sıralaması aşağıdaki şekildedir: sakız ağacı yaprağı (0.02 ± 0.01 mg/mL) > oğul otu (0.11 ± 0.00 mg/mL) > labada (0.20 ± 0.01 mg/mL) > defne yaprağı (0.23 ± 0.01 mg/mL) > ebegümece (0.32±0.01 mg/mL) > asma yaprağı (0.73±0.04 mg/mL) > brüksel lahanası (1.03±0.02 mg/mL) > dut yaprağı (2.41±0.08 mg/mL) > akyıldız (2.92±0.04 mg/mL) > kara lahana (5.36±0.99 mg/mL).

4.2. BAZI KİMYASAL MADDELERİN GLİKASYON ÜZERİNE İNHİBİTÖR ETKİLERİ

Tablo 4.2’de bazı kimyasal maddelerin glikasyon üzerindeki % inhibisyon ve IC₅₀ değerleri gösterilmektedir.

Tablo 4.2: Bazı kimyasal maddelerin glikasyon üzerindeki % inhibisyon ve IC₅₀ değerleri.

Kimyasal Maddenin Adı	Konsantrasyon (mM)	İnhibisyon (%)[*]	IC₅₀ Değeri (mM)[*]
Akarboz	5	7.02±0.28	80.78±2.29
	10	12.63±2.30	
	30	20.63±6.54	
	50	29.75±0.71	
	70	46.22±0.52	
Aminoguanidin	2.2	17.80±1.82	8.03±0.16
	4.4	35.49±1.18	
	6.6	45.16±0.59	
	8.8	53.88±0.35	
	13.2	73.57±0.55	

*Ortalama±SD

Tablo 4.2 (devam): Bazı kimyasal maddelerin glikasyon üzerindeki % inhibisyon ve IC₅₀ değerleri.

Arbutin	2.7	9.08±0.76	50.30±1.34
	3.6	15.21±1.44	
	5.4	24.35±0.95	
	17.9	27.79±0.49	
	27	31.35±0.00	
Çinko sülfat	2.5	6.00±0.94	39.35±1.10
	5	11.00±0.94	
	10	14.86±1.73	
	25	35.31±3.96	
	50	61.53±0.00	
Kateşin	1	14.02±1.14	5.40±0.09
	2.5	30.53±2.44	
	5	46.27±0.72	
	10	73.12±0.00	
	50	78.50±0.16	
Kolin klorür	10	6.14±0.30	192.30±7.23
	25	9.53±1.50	
	50	14.19±1.50	
	75	20.47±1.85	
	100	28.61±0.74	

*Ortalama±SD

Tablo 4.2 (devam): Bazı kimyasal maddelerin glikasyon üzerindeki % inhibisyon ve IC₅₀ değerleri.

Krom (III) klorür	1	58.94±1.63	0.85±0.02
	2.5	78.67±2.27	
	5	94.51±0.63	
	10	97.47±0.33	
	25	99.48±0.25	
Magnezyum klorür	25	9.26±2.72	88.01±1.65
	37.5	15.00±2.35	
	50	21.15±0.74	
	75	47.33±0.95	
	100	55.33±1.41	
Magnezyum sülfat	2.5	8.51±1.72	54.31±0.98
	5	15.80±1.22	
	10	18.88±0.99	
	25	36.19±1.24	
	50	43.53±0.74	
Metformin	5	4.38±1.05	71.70±4.45
	10	13.10±2.01	
	25	19.23±1.41	
	37.5	33.62±1.21	
	50	33.62±1.21	
	75	51.54±3.89	

*Ortalama±SD

Tablo 4.2 (devam): Bazı kimyasal maddelerin glikasyon üzerindeki % inhibisyon ve IC₅₀ değerleri.

Pirokateşin	1	25.69±4.77	4.68±0.10
	2.5	38.68±2.81	
	5	53.36±1.08	
	10	66.74±0.97	
	25	72.09±0.16	
Rezorsinol	1	9.14±1.56	31.91±0.24
	2.5	19.02±4.83	
	5	27.03±2.36	
	10	40.00±1.06	
	30	47.00±0.35	
Vanilin	10	6.94±0.76	50.00±1.32
	20	29.77±0.91	
	25	32.56±0.25	
	40	41.24±0.73	
	50	46.62±1.51	
Vanadyum okso sülfat	12.5	9.19±2.50	53.47±2.09
	25	19.44± 0.98	
	37.5	34.63±0.50	
	50	48.43±0.74	
	75	70.67±4.00	

*Ortalama±SD

Tablo 4.2’de bazı kimyasal maddelerin glikasyon üzerindeki % inhibisyon değerlerinin konsantrasyon artışı ile arttığı görüldü. Kimyasal maddeler içinde IC₅₀ değerinin en düşük olması sebebiyle en yüksek inhibisyonu krom (III) klorür (0.85±0.02 mM) gösterdi.

En düşük IC₅₀ değerlerine göre kimyasal maddeler arasındaki inhibitör sıralaması aşağıdaki şekildedir: krom (III) klorür (0.845±0.021 mM) > pirokateşin (4.68±0.10 mM) > kateşin (5.40±0.09 mM) > aminoguanidin (8.03±0.16 mM) > rezorsinol (31.91±0.24 mM) > çinko sülfat (39.35±1.10 mM) > vanilin (50.00±1.32 mM) > arbutin (50.30±1.34 mM) > vanadyum okso sülfat (53.47±2.09 mM) > magnezyum sülfat (54.31±0.98 mM).

4.3. BAZI ASİTLERİN GLİKASYON ÜZERİNE İNHİBİTÖR ETKİLERİ

Tablo 4.3.'de bazı asitlerin glikasyon reaksiyonu üzerindeki % inhibisyon ve IC₅₀ değerleri gösterilmektedir.

Tablo 4.3: Bazı asitlerin glikasyon üzerindeki % inhibisyon ve IC₅₀ değerleri.

Asit'in adı	Konsantrasyon (mM)	İnhibisyon (%)*	IC ₅₀ Değeri (mM)*
Benzoik Asit	1	8.12±1.82	11.94±0.16
	5	23.79±4.24	
	10	41.87±0.57	
	25	62.28±1.57	
	50	70.02±1.01	
Gallik Asit	2.5	29.92±0.51	4.96±0.16
	5	50.42±1.61	
	10	59.68±2.62	
	20	69.23±2.82	
	25	77.74±0.14	

*Ortalama±SD

Tablo 4.3 (devam): Bazı asitlerin glikasyon üzerindeki % inhibisyon ve IC₅₀ değerleri.

Glioksilik Asit	25	7.08±0.18	103.08±3.10
	30	13.69±0.00	
	50	15.33±0.18	
	75	34.41±2.98	
	100	50.00±0.62	
Kojik Asit	10	5.90±0.55	88.00±4.37
	25	23.23±0.93	
	50	33.99±0.56	
	75	40.34±0.61	
	100	56.22±3.64	
p-Kumarik Asit	5	5.34±0.50	63.81±1.48
	7.5	7.84±0.40	
	12.5	10.32±0.50	
	15	11.15±0.27	
	25	21.17±0.75	
Laktik Asit	5	15.22±0.40	87.71±0.50
	10	24.41±0.33	
	25	26.18±0.51	
	50	34.95±0.17	
	75	45.36±0.27	

*Ortalama±SD

Tablo 4.3 (devam): Bazı asitlerin glikasyon üzerindeki % inhibisyon ve IC₅₀ değerleri.

Lipoik Asit	0.5	4.85±0.93	8.43±0.21
	1	14.44±3.71	
	2.5	24.36±2.09	
	5	45.28±0.69	
	12.5	64.41±0.60	
Malik Asit	2.5	9.18±1.50	13.17±0.43
	5	25.61±0.75	
	10	37.98±1.24	
	25	54.77±4.50	
	50	72.61±0.25	
Salisilik Asit	1	4.95±0.50	19.66±0.51
	2.5	15.02±1.25	
	5	31.98±0.25	
	10	40.28±1.00	
	25	55.48±1.00	
Sinnamik Asit	1	28.26±0.13	27.34±0.27
	2.5	31.29±0.68	
	5	34.88±0.13	
	6.25	35.82±0.13	
	12.5	37.52±0.13	

*Ortalama±SD

Tablo 4.3 (devam): Bazı asitlerin glikasyon üzerindeki % inhibisyon ve IC₅₀ değerleri.

Sitrik Asit	2.5	12.22±1.79	9.17±0.57
	5	32.72±3.38	
	10	54.61±3.39	
	25	72.23±1.70	
	50	79.20±11.92	
Sorbik Asit	5	5.34±4.02	31.14±1.63
	7.5	21.83±0.40	
	12.5	26.46±1.18	
	15	27.69±0.66	
	25	38.97±3.27	
Tartarik Asit	2.5	14.88±4.77	37.15±0.83
	5	21.77±1.39	
	10	38.10±1.96	
	25	41.97±1.17	
	50	58.02±0.13	
Ürik Asit	2.5	2.43±1.73	52.03±0.51
	5	10.95±0.79	
	7.5	15.55±2.16	
	10	20.64±1.39	
	25	24.86±1.00	

*Ortalama±SD

Tablo 4.3 (devam): Bazı asitlerin glikasyon üzerindeki % inhibisyon ve IC₅₀ değerleri.

Valproik Asit	5	10.04±1.61	21.12±0.48
	7.5	25.11±0.18	
	10	40.82±3.61	
	20	48.70±0.21	
	30	63.67±0.60	
Vanilik Asit	1	4.89±1.48	33.71±1.61
	2.5	9.45±1.46	
	5	15.61±4.27	
	10	20.21±1.48	
	25	37.93±2.04	

*Ortalama±SD

Tablo 4.3’de bazı asitlerin glikasyon üzerindeki % inhibisyon değerlerinin konsantrasyon artışı ile arttığı görüldü. Asitler içinde IC₅₀ değerinin en düşük olması sebebiyle en yüksek inhibisyonu gallik asit (4.96±0.16 mM) gösterdi.

En düşük IC₅₀ değerlerine göre asitler arasındaki inhibitör sıralaması aşağıdaki şekildedir: Gallik asit (4.96±0.16 mM) > lipoik asit (8.43±0.21 mM) > sitrik asit (9.17±0.57 mM) > benzoik asit (11.94±0.16 mM) > malik asit (13.17±0.43 mM) > salisilik asit (19.66±0.51 mM) > valproik asit (21.12±0.48 mM) > sinamik asit (27.34±0.27 mM) > sorbik asit (31.14±1.63 mM) > vanilik asit (33.71±1.61 mM).

4.4. BAZI AMİNO ASİTLERİN GLİKASYON ÜZERİNE İNHİBİTÖR ETKİLERİ

Tablo 4.4.'te bazı amino asitlerin glikasyon üzerindeki % inhibisyon ve IC₅₀ değerleri gösterilmektedir.

Tablo 4.4: Bazı amino asitlerin glikasyon üzerindeki % inhibisyon ve IC₅₀ değerleri.

Amino Asit	Konsantrasyon (mM)	İnhibisyon (%) [*]	IC ₅₀ Değeri (mM) [*]
Arginin	2.5	14.38±0.57	21.46±0.27
	5	27.82±1.71	
	10	40.21±1.94	
	25	58.25±0.73	
	50	62.76±0.66	
Glutamin	2.5	1.54±0.20	24.73±1.61
	5	24.58±0.60	
	10	32.84±4.43	
	25	50.65±3.28	
	50	57.59±0.57	
Glutasyon	2.5	50.94±0.95	2.45±0.04
	5	64.11±0.57	
	10	72.04±1.39	
	25	75.66±1.86	
	50	79.93±1.40	

*Ortalama±SD

Tablo 4.4 (devam): Bazı amino asitlerin glikasyon üzerindeki % inhibisyon ve IC₅₀ değerleri.

Lizin	2.5	4.57±3.05	28.94±0.28
	5	11.96±0.19	
	7.5	19.06±0.74	
	10	34.36±0.48	
	25	40.20±0.98	
Metionin	5	6.31±1.33	55.09±0.01
	10	9.87±2.79	
	25	20.72±0.47	
	37.5	29.72±0.49	
	50	49.34±0.47	
Serin	2.5	4.43±0.95	45.74±2.27
	5	17.87±2.09	
	10	20.27±0.00	
	25	30.41±1.22	
	50	53.61±2.43	
Sistein	1	37.76±1.33	2.49±0.08
	2.5	50.27±1.52	
	10	55.26±0.47	
	25	56.58±0.93	
	50	76.31±7.91	

*Ortalama±SD

Tablo 4.4'de bazı amino asitlerin glikasyon üzerindeki % inhibisyon değerlerinin konsantrasyon artışı ile arttığı görüldü. Amino asitler içinde IC₅₀ değerinin en düşük olması sebebiyle en yüksek inhibisyonu glutatyon (2.45±0.04 mM) gösterdi.

En düşük IC₅₀ değerlerine göre amino asitler arasındaki inhibitör sıralaması aşağıdaki şekildedir: Glutatyon (2.45±0.04 mM) > sistein (2.49±0.08 mM) > arginin (21.46±0.27

mM) > glutamin (24.73±1.61 mM) > lizin (28.94±0.28 mM) > serin (45.74±2.27 mM) > metionin (55.09±0.01 mM).

4.5. BAZI VİTAMİNLERİN GLİKASYON ÜZERİNE İNHİBİTÖR ETKİLERİ

Tablo 4.5.'te bazı vitaminlerin glikasyon üzerindeki % inhibisyon ve IC₅₀ değerleri gösterilmektedir.

Tablo 4.5: Bazı vitaminlerin glikasyon üzerindeki % inhibisyon ve IC₅₀ değerleri.

Vitamin	Konsantrasyon (mM)	İnhisyon (%) [*]	IC ₅₀ Değeri (mM) [*]
B ₁ vitamini	5	7.10±3.46	108.70±3.61
	10	16.12±3.04	
	30	26.99±1.68	
	50	29.89±0.30	
	70	33.06±1.08	
B ₂ vitamini	0.25	0.62±0.27	11.19±0.41
	0.5	6.89±1.87	
	1	18.39±2.16	
	5	30.49±0.57	
	10	42.78±1.87	
B ₃ vitamini	5	5.64±1.07	63.18±1.75
	10	16.88±3.86	
	20	34.81±0.81	
	50	40.03±0.11	
	70	52.75±1.79	

^{*}Ortalama±SD

Tablo 4.5 (devam): Bazı vitaminlerin glikasyon üzerindeki % inhibisyon ve IC₅₀ değerleri.

C vitamini	5	2.21±0.87	39.40±2.46
	10	13.34±1.15	
	20	20.81±0.38	
	30	33.39±2.98	
	40	54.22±3.68	
U vitamini	5	24.41±1.32	51.76±2.41
	10	29.87±0.27	
	20	39.43±0.42	
	50	43.69±0.45	
	70	61.58±2.04	

*Ortalama±SD

Tablo 4.5’de bazı vitaminlerin glikasyon üzerindeki % inhibisyon değerlerinin konsantrasyon artışı ile arttığı görüldü. Vitaminler içinde IC₅₀ değerinin en düşük olması sebebiyle en yüksek inhibisyonu B₂ vitamini (11.19±0.41 mM) gösterdi.

En düşük IC₅₀ değerlerine göre vitaminler arasındaki inhibitör sıralaması aşağıdaki şekildedir: B₂ vitamini (11.19±0.41 mM) > C vitamini (39.40±2.46 mM) > U vitamini (51.76±2.41 mM) > B₃ vitamini (63.18±1.75 mM) > B₁ vitamini (108.70±3.61 mM).

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Tip 1 ve tip 2 diyabette mikrovasküler komplikasyonların gelişiminde hipergliseminin kontrol edilmemesinin risk faktörü olduğu öne sürülmekte olup, hipergliseminin makro vasküler hastalık riskini de arttırdığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (Thornalley ve diğ., 2007).

AGE oluşumu; tip 2 diyabet, kardiovasküler hastalıklar, şişmanlık, nörodejeneratif hastalıklar gibi durumlarda artar. İç kaynaklı olan AGE'ler vücutta oluşan metabolizma reaksiyonları tarafından oluşurken, dış kaynaklı olan AGE'ler ise beslenme ve sigara kaynaklıdır.

Vücutta normal şartlarda AGE oluşumu yavaştır. Ancak insülin direnci, hiperglisemi, şişmanlık, yaşlanma, hipoksi ve oksidatif stress AGE oluşumunu artırır (Seyidova, 2015).

Diyabetli hastalarda yapılan çalışmalarda AGE birikimi ile mikrovasküler komplikasyonların şiddeti arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (Beisswenger ve diğ., 1995).

AGE oluşumunun birçok ajanla direkt olarak kimyasal inhibisyonu üzerine çalışılmaktadır. AGE ön maddeleri olan reaktif karbonil bileşiklerinin ve dikarbonil bileşiklerinin ortadan kaldırılması gerekmektedir.

Halk arasında tıbbi bitkilerin ve gıda maddelerinin çeşitli hastalıklara karşı iyi geldiği bilinmektedir. Gıda maddesi olarak kullanılan maddelerin sağlık üzerine yararlı etkileri bulunmaktadır (Calay, 2010).

Dünyada ve ülkemizde insanlar çeşitli hastalıkların tedavisinde kimyasal ve sentetik ürünlerin yan etkilerinden korunmak için doğal yaşam tarzına dönerek doğal ürünleri kullanmaya başlamışlardır (Carlsen ve diğ., 2010).

Bazı doğal bileşiklerin antiglikasyon aktivitesine sahip olduğu çeşitli çalışmalarda ileri sürülmüştür: *Hydnora johannis* köklerinin (Yagi ve diğ., 2013), *Aegle marmelos correa* yaprak ekstrelerinin (Panaskar ve diğ., 2013), *Azadirachta indica*'nın (Perez Gutierrez ve de Jesus Martinezn Ortriz, 2014), *Coccina grandis* L.'nin (Meenatchi ve diğ., 2017), *Dendrobium huoshanense* polisakkaritlerinin (Zha ve diğ., 2013), yeşil çayın (Ho ve diğ., 2010), *Opuntia ficus indica*'nın (Chaouch ve diğ., 2016), çeşitli meyvelerin (Parengkuan ve diğ., 2013) ve dereotu (Oshaghi ve diğ., 2016) gibi bazı bitkilerin antiglikasyon aktivitesi gösterdiğine ait çalışmalar literatürde mevcuttur.

Gıda tüketim maddesi olarak çeşitli yemeklerde kullanılan asma yaprağı; Vücuda kuvvet verir, sarılığa iyi gelir. Varis ve hemoroide iyi gelir. Rahim kanamalarını durdurur. Hafızayı kuvvetlendirir. Akciğer kanserine karşı faydalıdır (Anonim). Çalışmamızda asma yaprağı ekstresi antiglikasyon özellik göstermiş ve glikasyon düzeyini iyi bir şekilde inhibe etmiştir.

Ebegümece bitkisi, çıban ve yaraları iyileştirir, göğsü yumuşatır, balgam söktürür, nefes darlığına iyi gelir. Mide ve bağırsakların düzenli çalışmasını sağlar. Gastrit, mide ve ülser ağrılarına iyi gelir. Ateş düşürücü etkisi vardır. Cildi kırısklıklara karşı korur. Akciğer kanseri tedavisinde kullanılır. Burun kanamalarını durdurur, diş etlerine iyi gelir (Anonim). Çalışmamızda ebegümece bitkisinden hazırlanan ekstrelerin yüksek oranda antiglikasyon aktivitesi gösterdiği saptanmıştır.

Kansere karşı koruyucu ve toksinlerin atılmasını sağlayan ve ülserle iyi gelen karalahana kandaki şeker oranını düşürür, kansızlığa iyi gelir. Halk arasında sarılık tedavisinde kullanılır. Astıma, romatizmaya, ses kısıklığına iyi gelir. İdrar söktürücü özelliğe de sahiptir. C vitamini açısından zengin olan karalahana A,B,E vitaminleri ile kalsiyum, potasyum, kükürt, magnezyum, bakır ve demir minerallerini de bolca içerir (Anonim). Çalışmamızda kullandığımız karalahana ekstresi de yüksek oranda antiglikasyon aktivitesi göstermiştir.

Oğul otu, arıların fazla ziyareti nedeniyle arı bitkisi olarak bilinir. Karminatif ve sedatif etkilere sahiptir. Ayrıca uyku düzensizliği giderici etkisi de vardır. Stresi azaltır, sindirim sorunlarına iyi gelir, gaz giderir. Ateş düşürücü etkiye sahiptir. Vücuttan ter atılmasını sağlar. Uçuk tedavisinde, mantar ve egzama gibi cilt hastalıklarının tedavisinde kullanılır,

antibakteriyaldir. Alzheimer hastalığının tedavisinde de kullanılır (Anonim). Oğul otunun lipid düşürücü özelliğe sahip olduğu da literatürde belirtilmektedir (BolKent ve diğ., 2005). Çalışmamızda oğul otunun antiglikasyon aktivitesi gösterdiği ve IC₅₀ değerinin 0.11±0.00 mg/mL olduğu saptanmıştır.

Yeşil yapraklı bitkilerden olan roka bitkisinin sağlık açısından önemi çok büyüktür. Akdeniz ve ege bölgelerinde çokça tüketilen roka bitkisinin faydaları çok fazladır. Astıma iyi gelir. İdrar söktürücü, cinsel gücü arttırıcı etkileri vardır. Bağırsaklar ve damarlar için faydalıdır. Omega 3 yağ asitleri bakımından çok zengindir. Antibakteriyal ve antiviraldir. Kalsiyum ve demir kaynağıdır. Prostat, meme, kolon ve yumurtalık kanserlerine karşı koruma sağlar. Kolesterol düşürücüdür. İskorbüt hastalığına karşı koruma sağlar. Alzheimer önleyici, beyin fonksiyonlarını geliştirici özellikleri bulunur. Kemik ve eklem ağrılarının giderilmesine yardımcı olur. Vücuda kuvvet verir, bağışıklık sistemini güçlendirir. Sarılığa iyi gelir. Yapısında bulunan abamektin maddesi insektisit toksisitesine karşı koruyucu etki gösterir (Melig ve Hassan, 2017). Ayrıca antidiyabetik etki de gösterir (Hetta ve diğ., 2017). Antioksidan (Sarwar Alam ve diğ., 2007), antiplatelet ve antitrombotik aktivite gösterdiği yapılan çeşitli araştırmalarda ortaya çıkarılmıştır (Fuentes ve diğ., 2014). Ayrıca rokanın antiülser aktivite gösterdiği de belirtilmiştir (Khan ve Khan, 2014). Karbontetraklorür ile oluşturulan toksisite de rokanın koruyucu etki gösterdiği ileri sürülmüştür (Alqasoumi, 2010). Melanoma tümör büyümesini inhibe edici özelliği olduğu görülmüştür (Khoobchandani, 2011). Rokanın antioksidan aktiviteye sahip olduğu, (Sacan ve diğ., 2008) tarafından bulunmuştur. Çalışmamızda rokanın antiglikasyon aktivitesi gösterdiği ve IC₅₀ değerinin 104.25±0.42 mg/mL olduğu saptanmıştır.

Defne yaprağı, çeşitli yemeklerde baharat olarak kullanılan bir bitkidir. Yüz yıllardır çeşitli hastalıklara karşı kullanılan şifalı bitkiler arasında da yer alır. Defne yaprağı çayı vücuttan fazla suyun atılması için kullanılır. Ayrıca demir bakımından zengin olması nedeniyle anemi tedavisinde de yardımcı ürün olarak kullanılır. Sindirim sorunlarına, mide ağrısına iyi gelir, mide koruyucu ve antioksidan özelliği vardır (Speroni ve diğ., 2011). Göz sağlığını korur. Yağlı ciltlerdeki yaraların iyileşmesine yardımcı olur. Öksürüğe iyi gelir, balgam söktürücü etkisi vardır. Uykuyu düzenler, romatizma ve baş ağrılarına iyi gelir. Nöroprotektif etkiye sahip bir bitkidir (Pacifico ve diğ., 2014). Defne

yağının α -glukozidaz inhibitör aktivitesine sahip olduğu ve antiglikasyon aktivitesi gösterdiği bazı literatürlerde belirtilmiştir (Şahin Başak ve Candan, 2013; Tupe ve diğ., 2015). Çalışmamızda defne yaprağı ekstresinin yüksek oranda antiglikasyon aktivite gösterdiği saptanmıştır. IC_{50} değeri 0.23 ± 0.01 mg/mL olarak bulunmuştur.

Midenin düzenli çalışmasını sağlayıcı, tükürük oluşumunu arttırıcı, çene kaslarını güçlendirici, ağız kokusunu giderici ve diş etlerini temizleyici etkiye sahip olan sakız ağacı; Mide kanamasına ve mide kanserine karşı da etkilidir. Sakız ağacı antikolinesteraz ve antimikrobiyal etkilere sahiptir (Hacıbekiroğlu ve diğ., 2015; Uddin ve diğ., 2016). Antioksidan, antibakteriyal ve antiinflammatuvar özellik gösterir (Ali Roozegar ve diğ., 2016; Barreca ve diğ., 2016). Sakız ağacının esansiyel yağları antileişmanyal özelliklere sahiptir (Mahmoudvand ve diğ., 2016). Çalışmamızda da sakız ağacı en yüksek oranda antiglikasyon aktivitesi göstermiştir. IC_{50} değeri 0.02 ± 0.01 mg/mL olarak bulunmuştur. En yüksek antiglikasyon aktivitesine sahip olması yapısında bulunan flavanoidler ve diğer antioksidan bileşikler nedeni ile olabilir.

Antibakteriyal, antiinflammatuvar, antikanser ve antiaterojenik etkilere sahip olan dut yaprağının antidiyabetik etkiye sahip olduğu da ileri sürülmüştür (Gryn Rynko ve diğ., 2016). Çalışmamızda da dut yaprağının antiglikasyon aktivitesine sahip olduğu görülmüştür. Aynı zamanda Bilen ve Yanardağ tarafından yapılan çalışmalarda dut yaprağı ekstrelerinin α -glukozidaz enzim inhibitörü olduğu bildirilmiştir (Güngör Bilen, 2004).

Kimyasal maddelerin glikasyon üzerine inhibisyon etkileri incelendiğinde aminoguanidinin iyi bir antiglikasyon aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur. Aminoguanidin uzun yıllardan beri erken glikasyon ürünlerinden ileri ürünlere geçişte schiff bazına bağlanarak amadori ürünü oluşumunu engeller (Edelstein ve Brownlee, 1992). Glukozun proteinlere bağlanmasını inhibe eder (Misur ve Turk, 2001). Aminoguanidin karbonil gruplarını ortadan kaldırarak AGE'nin inhibisyonunu sağlar. Albüminüriyi azaltır ve böbreklerde glomerüla skleroz gelişimini önler. Lenste ve dokularda AGE birikimini önlediği retinada oluşan vasküler değişiklikleri yavaşlattığı ileri sürülmüştür (Kalousova ve diğ., 2004).

Hayvan çalışmalarında aminoguanidinin diyabetin geç dönem komplikasyonlarını önlediği ve diyabetin ilerlemesini geciktirdiği belirtilmiştir. Lipid peroksidasyonunu önlediği, nitrik oksit sentez aktivitesini azalttığı ve hidroksi radikallerini uzaklaştırdığı da görülmüştür (Misur ve Turk, 2001).

Aminoguanidin uygulanan sıçanlarda AGE oluşumunun inhibe olduğu Bierhaus ve diğ., tarafından ortaya konulmuştur. Aminoguanidinin mikro ve makro vasküler hastalıkların hücrel mekanizmalarını bloke ettiği ileri sürülmüştür (Bierhaus ve diğ.,1998). AGE düzeylerinin azaltılması değişik tipte ilaç terapilerinin bir arada kullanılması ile mümkün olmaktadır. Aminoguanidinin şeker hastalığı üzerinde olumlu etkilerinin olması yanında anemi ve glomerülonefrit gibi ciddi yan etkileri de bulunmaktadır. Bu da aminoguanidinin kullanımını sınırlandırmaktadır (Kalousova ve diğ., 2004). Çalışmamızda aminoguanidinin AGE oluşumunu yüksek oranda inhibe ettiği görülmüştür. IC₅₀ değeri 8.03±0.16 mg/mL olarak bulunmuştur.

Çeşitli minerallerin diyabetin iyileşmesinde önemli etkileri olduğu çeşitli çalışmalarda belirtilmiştir. Çinko, krom, selenyum, vanadyum ve magnezyumun çeşitli bileşikleri diyabetin oluşturduğu hasarın önlenmesinde kullanılmıştır (Yin ve Phung, 2015; Lin ve diğ., 2016; Panchal ve diğ., 2017; Wolska ve diğ., 2017).

Diyabetik sıçanlarda vanadyum sülfatın; karaciğer, kas, beyin, mide, dalak ve pankreasta oluşan hasarları önlediği çeşitli çalışmalarda öne sürülmüştür (Akgün Dar ve diğ., 2007; Kurt ve diğ., 2011; Koyuturk ve diğ, 2005; Bolkent ve diğ., 2005).

Krom, glukoz ve lipid metabolizmasında önemli bir yere sahiptir. Kromun 3 değerlikli bileşikleri diyabetin önlenmesinde ve deney hayvanlarında plazma glukoz düzeyinin azaltılmasında etkilidir (Tuman ve Doisy, 1977; Lin ve diğ., 2016). Çalışmamızda kimyasal maddeler arasında kromklorür en yüksek oranda antiglikasyon aktivitesi göstermiştir. Kromun karbohidrat ve lipit metabolizmasını düzenleyici etkisinin olması nedeni ile antiglikasyon aktivite gösterdiği ileri sürülebilir.

Çalışmamızda kullandığımız tüm kimyasal maddeler antiglikasyon aktivitesi göstermiştir

Hidroksibenzoik asitler fenilmetan yapısında olup, bitkisel gıdalarda az miktarda bulunmaktadır (Nizamoğlu ve Nas, 2010).

Gallik asidin analjezik, antialerjik, antikanserojen, antibakteriyal, antihepatotoksik ve antikollajenaz aktiviteye sahip olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (Punithavathi ve diğ., 2011). Çalışmamızda en yüksek oranda antiglikasyon aktivitesi gösteren asit gallik asittir. Bu aktiviteyi göstermesinin nedeni yapısındaki hidroksi grupları olabilir. Gallik asitten başka lipoik asit de yüksek oranda antiglikasyon aktivitesi göstermiştir. Lipoik asidin yapısındaki SH gruplarının antiglikasyon aktivitesi üzerinde etkisi olabilir.

Yapısında 2 veya daha fazla fenolik hidroksi grubu içeren polifenoller sağlık için maddelerdir. Polifenoller potansiyel olarak antioksidan özellik gösteren maddelerdir. Antioksidan özelliklerinin yanında antiinflammatuvar, antimikrobiyal ve immunomodulatör özelliklere de sahiptirler (Sowa ve diğ., 2016; Păltinean ve diğ., 2017). Ayrıca tip 2 diyabeti önleyici özelliklere de sahiptirler. Polifenollerin antioksidan olarak alımı ile serbest radikaller uzaklaştırılır, oksidatif streste bir azalma meydana gelir ve tip 2 diyabetin gelişimindeki risk indirgenir (Zaklos Szyda ve diğ., 2015).

Polifenolik bileşikler bazı bitkilerde fazla miktarda bulunur ve bu polifenolik bileşikler antioksidan özelliklere ve α -amilaz, α -glukozidaz ve anjiyotensin konverting inhibitör aktivitelere sahiptirler (Oboh ve diğ., 2014). Çoğu polifenolik bileşikler amilaz, glikozidaz inhibitör aktivitelere sahiptir ve bağırsaklardan glukozun absorpsiyonunu inhibe ederler (Orhan ve diğ., 2013).

Kateşin yüksek antioksidan aktivite gösteren flavonoidlerden biridir. Kateşin antidiyabetik, hipolipidemik ve antioksidan özelliklere sahiptir (Lin ve diğ., 2003). Çalışmamızda da kateşinin glikasyon düzeyini azalttığını ve iyi bir antiglikasyon aktivitesine sahip olduğu görülmüştür. Bitki polifenolleri olan resveratrol, antosiyanin, epigallo kateşin gallat, kateşin ve terpenlerin, kanser, Alzheimer, Parkinson, yaşlanma ve diyabet gibi kronik hastalıkların tedavisinde etkili olduğu ortaya atılmıştır (Afzal ve diğ., 2015).

Amino asitler organizmada önemli göreve sahip bileşiklerdir. Çalışmamızda kullandığımız amino asitlerden en yüksek antiglikasyon aktivitelere sahip olan amino asitlerin sistein, arginin ve glutamin olduğu görülmüştür. Çalışmamızda sistein ve

glutamik asitten oluşan ve bir tripeptid olan glutasyonun da amino asitlerden daha düşük IC₅₀ değerine sahip olduğu bulunmuştur.

Sistein ve sistein türevlerinin tip 2 diyabette etkilerinin incelendiği çeşitli çalışmalar bulunmaktadır (Kamboj ve Sandhir, 2011; Saravanan ve Ponmurugan, 2011; Saravanan ve diğ., 2013; Naidu ve diğ., 2016; Sözbir ve Nazıroğlu, 2016).

Serbest amino asit takviyesinin diyabet ve insülin direncini önlediği öne sürülmektedir. (Duygu, 2016). Deneysel hayvan çalışmalarında, L-glutaminin diyabet ile oluşturulan nefropatide oksidatif stresi inhibe ettiği ileri sürülmüştür (Sadar ve diğ., 2016). L-arginin kan basıncını önler, L-arginin alımının insülin duyarlılığını iyileştirdiği tespit edilmiştir (Piatti ve diğ., 2001; Hoang ve diğ., 2013).

Çalışmamızda arginin, glutamin, sistein ve glutasyonun antiglikasyon aktivitesi gösterdiği saptanmıştır. Sisteinin ve glutasyonun yapısında, SH grupları bulunmaktadır. Bu SH gruplarının antiglikasyon aktivitesi gösterdiği ve bu nedenle glikasyonu inhibe ettiği öne sürülebilir.

Vitaminler organizmada metabolizma reaksiyonları sırasında önemli rol oynarlar. Vitamin eksikliklerinde sıçanlarda glukoz oksidasyonu ve insülin sekresyonunun azaldığı görülmüştür (Rathanaswami ve diğ., 1991; Rathanaswami ve Sundaresan, 1991).

Şeker hastalığı ile ilgili olarak yapılan çalışmalarda, bu hastalık görülen kişilerde vitamin eksikliği görülmüştür. Özellikle B grubu vitaminler ve tiyamin eksikliği karbohidrat intoleransı ile birlikte görülür (Thornalley ve diğ., 2007). Bazı çalışmalarda kanda bulunan vitaminlerin konsantrasyonunun tip 2 diyabetik hastalarda azaldığı gösterilmiştir (Thornalley ve diğ., 2007; Ahn ve diğ., 2011; Iwakawa ve diğ., 2016). Suda çözünen vitaminlerden olan B vitaminleri enerji üretimi ve çeşitli reaksiyonlarda kullanılan enzimlerin kofaktörleri olarak organizmada görev yapar (Depeint ve diğ., 2006).

B₁ ve E vitamini uygulanan tip 2 diyabetik hastalarda diyabetin oluşturduğu komplikasyonların önlediği görülmüştür (Rabbani ve diğ., 2009; Blum ve diğ., 2010). B₂ vitamininin gestasyonel diyabeti önlediği Plows ve diğ. tarafından bildirilmiştir (Plows ve diğ., 2017). Ayrıca B₁ ve B₂ vitamininin α -gukozidaz enzimini inhibe ettiği Peng ve diğ. tarafından bulunmuştur (Peng ve diğ., 2016).

B₂ ve C vitamininin oksidatif stres, DNA hasarı ve tip 2 diyabetik farelerde iyileştirici etki gösterdiği Alam ve diğ. (2015) tarafından bildirilmiştir. B₂ vitamininin, Zn, Mn ve troloksun AGE ve protein karbonil oluşumunda azalma gösterdiği Tarwadi ve Agte tarafından bildirilmiştir (Tarwadi ve Agte, 2011). B₁ vitamininin AGE oluşumunu azalttığı laktat oluşumunu normal değere düşürdüğü ortaya konmuştur. Yüksek dozda verilen B₁ vitamininin deneysel diyabette AGE oluşumunu azalttığı öne sürülmüştür (La selva ve diğ., 1996; Abbas ve Swai, 1997; Babaei Jadidi ve diğ., 2003; Hammes ve diğ., 2003; Ahmed ve Thornalley, 2007).

C vitamininin STZ ile diyabet oluşturulan sıçanlarda kan pıhtılaşmasını azalttığı ve serum elektrolit düzeyini düşürdüğü ileri sürülmüştür (Owu ve diğ., 2016). C ve E vitamininin; STZ diyabetik sıçanlarda, diyabetik nefropati ve katarakt oluşumunu önlediği Kutlu ve diğ. tarafından belirtilmiştir (Kutlu ve diğ., 2005). Diyabetik sıçanlarda deride, karaciğerde oluşan hasar üzerine E ve C vitamininin koruyucu etki gösterdiği Sökmen ve diğ. tarafından ileri sürülmüştür (Sökmen ve diğ., 2013; Gezginci Oktayoglu ve diğ., 2009). Çalışmamızda ki tüm vitaminler antiglikasyon aktivitesi göstermiştir. Tezde çalışılan vitaminler içinde en düşük IC₅₀ değerine sahip olan B₂ vitamininin en iyi antiglikasyon aktivitesi gösterdiği bulunmuştur. Bunu C vitamini, U vitamini, B₃ vitamini ve B₁ vitamini takip etmektedir.

Çalışmamızda bitkilerden hazırlanan ekstrelerin ve diğer kimyasalların antiglikasyon aktivitesi gösterdiği görülmüştür. Bu bitki ekstreleri ve kimyasal maddelerin diyabet gibi hastalıklarda ortaya çıkan glikasyonu önlemek amacı ile ilaç tedavisine ek olarak kullanılabilmesi öne sürülebilir. Bu bitki ekstreleri ve kimyasal maddelerin antiglikasyon aktivitelerinin *in vivo* deneylerde kanıtlanması için ileri düzeyde çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

- Abbas, Z.G., Swai, A.B., 1997, Evaluation of the efficacy of thiamine and pyridoxine in the treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy, *East African Medical Journal*, 74: 803-808.
- Afzal, M., Safer, A.M., Menon, M., 2015, Green tea polyphenols and their potential role in health and disease, *Inflammopharmacology*, 23: 151-161.
- Ahmed, M.U., Brinkmann F.E., Degengardt, T.P., Thorpe, S.R., Baynes, J.W., 1997, N-epsilon-(carboxyethyl) lysine, a product of the chemical modification of proteins by methylglyoxal, increases with age in human lens proteins, *The Biochemical Journal*, 324: 565-570.
- Ahmed, N., 2005, Advanced glycation endproducts role in pathology of diabetic complications, *Diabetes Research and Clinical Practice*, 67: 3-21.
- Ahmed, N., Thornalley, P.J., 2007, Advanced glycation endproducts: what is their relevance to diabetic complications, *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 9: 233-245.
- Ahn, H.J., Min, K.W., Cho, Y.O., 2011, Assessment of vitamin B(6) status in Korean patients with newly diagnosed type 2 diabetes, *Nutrition Research and Practice*, 5: 34-9.
- Akgün Dar, K., Bolkent, S., Yanardag, R., Tunali, S., 2007, Vanadyl sulfate protects against streptozotocin-induced morphological and biochemical changes in rat aorta, *Cell Biochemistry and Function*, 25: 603-609.
- Al-Abed, y., Bucala, R., 2000, Structure of a synthetic glucose derived advanced glycation end product that is immunologically cross-reactive with its naturally occurring counterparts, *Bioconjugate Chemistry*, 11: 39-45.
- Alam, M.M., Iqbal, S., Naseem, I., 2015, Ameliorative effect of riboflavin on hyperglycemia, oxidative stress and DNA damage in type-2 diabetic mice: Mechanistic and therapeutic strategies, *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 584: 10-9.
- Ali Roozegar, M., Azizi Jalilian, F., Reza Havasian, M., Panahi, J., Pakzad, I., 2016, Antimicrobial effect of Pistacia atlantica leaf extract, *Bioinformation*, 12: 19-21.
- Alqasoumi, S., 2010, Carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity: Protective effect of 'Rocket' Eruca sativa L. in rats, *The American Journal of Chinese Medicine*, 38: 75-88.
- American Diabetes Association, 2006, Diagnosis and classification of diabetes mellitus, *Diabetes care*, 29: 43-48.
- Aranson, D., Rayfield, E.J., 2002, How hyperglycemia promotes atherosclerosis molecular mechanisms, *Cardiovascular Diabetology*, 1: 1-10.

Anonim, www.sifalibitkitedavisi.com.

Babaei Jadidi, R., Karachalias, N., Ahmed, N., Battah, S., Thornalley, P.J., 2003, Prevention of incipient diabetic nephropathy by high-dose thiamine and benfotiamine, *Diabetes*, 52: 2110-2120.

Barreca, D., Laganà, G., Leuzzi, U., Smeriglio, A., Trombetta, D., Bellocco, E., 2016, Evaluation of the nutraceutical, antioxidant and cytoprotective properties of ripe pistachio (*Pistacia vera* L., variety Bronte) hulls, *Food Chemistry*, 196: 493-502.

Basta, G., Schmidt, A.M., De Caterina, R., 2004, Advanced glycation end products and vascular inflammation: implications for accelerated atherosclerosis in diabetes, *Cardiovascular Research*, 63: 582-592.

Baynes J.W., 1991, Role of oxidative stress in development of complications in diabetes, *Diabetes*, 40: 405-412.

Baynes J.W., 2002, The Maillard hypothesis on aging: time to focus on DNA, *Annals of the New York Academy of Sciences*, 959: 360-367.

Baynes J.W., Thorpe, S.R., 2000, Glycooxidation and lipoxidation in atherogenesis, *Free Radical Biology and Medicine*, 28:1708-1716.

Beisswenger, P.J., Makita, Z., Curphey, T.J., Moore, L.L., Jean, S., Brinck-Johnsen, T., Bucala, R., Vlassara, H., 1995, Formation of immunochemical advanced glycosylation end products precedes and correlates with early manifestations of renal and retinal disease in diabetes, *Diabetes*, 44: 824-829.

Beisswenger, P.J., Moore, L.L., Brinck, J.T., 1993, Curphey, T.J., Increased collagen linked pentosidine levels and advanced glycosylation end products in early diabetic nephropathy, *Journal of Clinical Investigation*, 92: 212-217.

Bierhaus, A., Hofmann, M.A., Ziegler, R., Nawroth, P.P., 1998, AGEs and their interaction with AGE-receptors in vascular disease and diabetes mellitus. I. The AGE concept, *Cardiovascular Research*, 37: 586-600.

Blum, S., Vardi, M., Brown, J.B., Russell, A., Milman, U., Shapira, C., Levy, N.S., Miller-Lotan, R., Asleh, R., Levy, A.P., 2010, Vitamin E reduces cardiovascular disease in individuals with diabetes mellitus and the haptoglobin 2-2 genotype, *Pharmacogenomics*, 11: 675-684.

Bolkent, S., Yanardag, R., Karabulut Bulan, O., Yesilyaprak, B., 2005, Protective role of *Melissa officinalis* L. extract on liver of hyperlipidemic rats: a morphological and biochemical study, *Journal of Ethnopharmacology*, 99: 391-398.

Brownlee, M., 2001, Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications, *Nature*, 414: 813-820.

Bucala, R., Makita, Z., Vega, G., Grundy, S., Koschinsky, T., Cerami, A., Vlassara, H., 1994, Modification of low density lipoprotein by advanced glycation end products

- contributes to the dyslipidemia of diabetes and renal insufficiency, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 91: 9441-9445.
- Bulut, Ç., 2010, *Yeni tanı alınmış tip 2 DM'lilerde uygulanan tedavinin ileri glikasyon son ürünleri reseptörleri ve komplikasyon gelişmesinde rol oynayan moleküllerle ilişkisi*, Uzmanlık tezi, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi.
- Bunn, H.F., Gabbay, K.H., Gallop, P.M., 1978, The glycosylation of hemoglobin: relevance to diabetes mellitus, *Science*, 200:21-27.
- Calay, Ö., 2010, *Tirozinaz enziminin bazı tıbbi bitkiler tarafından inhibisyonu*, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Carlsen, M.H., Halvorsen, B.L., Holte, K., Bøhn, S.K., Dragland, S., Sampson, L., Willey, C., Senoo, H., Umezono, Y., Sanada, C., Barikmo, I., Berhe, N., Willett, W.C., Phillips, K.M., Jacobs, D.R. Jr., Blomhoff, R., 2010, The total antioxidant content of more than 3100 foods, beverages, spices, herbs and supplements used worldwide, *Nutrition Journal*, 9:3.
- Cerami, A., Ulrich, P., 2001, Pharmaceutical intervention of advanced glycation endproducts, *Novartis Foundation Symposium*, 235: 202-212.
- Cerami, C., Founds, H., Nicholl, I., Mitsuhashi, T., Giordano, D., Vanpatten, S., Lee, A., Al-Abed, Y., Vlassara, H., Bucala, R., Cerami, A., 1997, Tobacco smoke is a source of toxic reactive glycation products, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1997: 13915-13920.
- Chabroux, S., Canouï-Poitrine, F., Reffet, S., Mills-Joncour, G., Morelon, E., Colin, C., Thivolet, C., 2010, Advanced glycation end products assessed by skin autofluorescence in type 1 diabetics are associated with nephropathy, but not retinopathy, *Diabetes and Metabolism*, 36: 152-157.
- Chaouch, M.A., Hafsa, J., Rihouey, C., Le Cherf, D., Majdoub, H., 2016, Effect of pH during extraction on the antioxidant and antiglycated activities of polysaccharides from *opuntia ficus indica*, *Journal of Food Biochemistry*, 40, 316-325.
- Çimen, B., 2008, *Koroner arter hastalığı olan ve olmayan tip 2 diyabet hastalarında ileri glikasyon son ürünleri*, Uzmanlık Tezi, İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi.
- Da Silva, B.A., Molitch, M.E., 2000, Pharmacologic management of type 2 diabetes in the elderly: Overview of treatment options, *Formulary*, 35: 580-584.
- Depeint, F., Bruce, W.R., Shangari, N., Mehta, R., O'Brien, P.J., 2006, Mitochondrial function and toxicity: role of the B vitamin family on mitochondrial energy metabolism, *Chemico-Biologica Interactions*, 27; 163(1-2): 94-112.
- Ding, Q., Keller, J.N., 2005, Evaluation of rage isoforms, ligands, and signaling in the brain, *Biochimica et Biophysica Acta*, 1746: 18-27.

- Duygu, A., 2016, *Dr. Amino Asit*, İstanbul Tıp Kitabevleri, İstanbul, ISBN: 9786054949656.
- Edelstein, D., Brownlee, M., 1992, Mechanistic studies of advanced glycosylation end product inhibition by aminoguanidine, *Diabetes*, 41: 26-29.
- Farmer, J.G., Ulrich, P.C., Cerami, A., 1988, Novel pyrroles from sulfite-inhibited Maillard reactions: insights into the mechanism of inhibition, *Journal of Organic Chemistry*, 53:2346–2349.
- Farnsworth, N.R., Akerele, O., Bingel, A.S., Soejarto, D.D., Guo, Z., 1985, Medicinal plants in therapy, *Bulletin of the World Health Organization*, 63: 965-981.
- Fedor, D., Kelley, D.S., 2009, Prevention of insulin resistance by n-3 polyunsaturated fatty acids, *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 12: 138-146.
- Finot, P.A., 2005, Historical perspective of the Maillard reaction in food science, *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1043: 1-8.
- Frye, E.B., Degenhardt, T.P., Thorpe, S.R., Baynes, J.W., 1998, Role of the Maillard reaction in aging of tissue proteins. Advanced glycation end product-dependent increase in imidazolium cross-links in human lens proteins, *The Journal of Biological Chemistry*, 273: 18714-18719.
- Fu, M.X., Requena, J.R., Jenkins, A.J., Lyons, T.J., Baynes, J.W., Thorpe, S.R., 1996, The advanced glycation end product, Nepsilon-(carboxymethyl)lysine, is a product of both lipid peroxidation and glycoxidation reactions, *The Journal of Biological Chemistry*, 271: 9982-9986.
- Fuentes, E., Alarcón, M., Fuentes, M., Carrasco, G., Palomo, I., 2014, A Novel role of *Eruca sativa* Mill. (rocket) extract: antiplatelet (NF-κB inhibition) and antithrombotic activities, *Nutrient*, 6: 5839-5852.
- Gezginci Oktayoglu, S., Basaraner, H., Yanardag, R., Bolkent, S., 2009, The effects of combined treatment of antioxidants on the liver injury in STZ diabetic rats, *Digestive Diseases and Sciences*, 54: 538-546.
- Giardino, I., Edelstein, D., Brownlee, M., 1994, Nonenzymatic glycosylation in vitro and in bovine endothelial cells alters basic fibroblast growth factor activity. A model for intracellular glycosylation in diabetes, *The Journal of Clinical Investigation*, 94: 110-117.
- Goldin, A., Beckman, J.A., Schmidt, A.M., Creager, M.A., 2006, Advanced glycation end products: sparking the development of diabetic vascular injury, *Circulation*, 114: 597-605.
- Grandhee, S.K., Monnier, V.M., 1991, Mechanism of formation of the Maillard protein cross-link pentosidine. Glucose, fructose, and ascorbate as pentosidine precursors, *The Journal of Biological Chemistry*, 266: 11649-11653.

- Grundy, S.M., Brewer, H.B. Jr., Cleeman, J.I., Smith, S.C. Jr., Lenfant, C., 2004, Definition of metabolic syndrome, *Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition*, 109: 433-438.
- Gryn Rynko, A., Bazylak, G., Olszewska Slonina, D., 2016, New potential phytotherapeutics obtained from white mulberry (*Morus alba* L.) leaves, *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 84: 628-636.
- Güngör Bilen, Z., 2004, *Antidiabetik etkili bitkilerde α -glukozidaz inhibitörleri*, Yüksek lisans tezi, İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Hacıbekiroğlu, I., Yılmaz, P.K., Haşimi, N., Kılınç, E., Tolan, V., Kolak, U., 2015, In vitro biological activities and fatty acid profiles of Pistacia terebinthus fruits and Pistacia khinjuk seeds, *Natural Product Research*, 29: 444-446.
- Haitoglou, C.S., Tsilibary, E.C., Brownlee, M., Charonis, A.S., 1992, Altered cellular interactions between endothelial cells and nonenzymatically glucosylated laminin/type IV collagen, *The Journal of Biological Chemistry*, 267: 12404-12407.
- Hammes, H.P., Du, X., Edelstein, D., Taguchi, T., Matsumura, T., Ju, Q., Lin, J., Bierhaus, A., Nawroth, P., Hannak, D., Neumaier, M., Bergfeld, R., Giardino, I., Brownlee, M., 2003, Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy, *Nature medicine*, 9: 294-299.
- Hetta, M.H., Owis, A.I., Haddad, P.S., Eid, H.M., 2017, The fatty acid-rich fraction of Eruca sativa (rocket salad) leaf extract exerts antidiabetic effects in cultured skeletal muscle, adipocytes and liver, *Cells Pharmaceutical Biology*, 55: 810-818.
- Ho, S.C., Wu, S.P., Lin, S.M., Tang, Y.L., 2010, Comparison of anti-glycation capacities of several herbal infusions with that of green tea, *Food Chemistry*, 122: 768-774.
- Hoang, H.H., Padgham, S.V., Meininger, C.J., 2013, L-arginine, tetrahydrobiopterin, nitric oxide and diabetes, *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 16(1): 76-82.
- Huebschmann, A.G., Regensteiner, J.G., Vlassara, H., Reusch, J.E., 2006, Diabetes and advanced glycoxidation end products, *Diabetes Care*, 29: 1420-1432.
- Humpert, P.M., Djuric, Z., Kopf, S., Rudofsky, G., Morcos, M., Nawroth, P.P., Bierhaus, A., 2007, Soluble RAGE but not endogenous secretory RAGE is associated with albuminuria in patients with type 2 diabetes, *Cardiovascular Diabetology*, 6: 9.
- Iwakawa, H., Nakamura, Y., Fukui, T., Fukuwatari, T., Ugi, S., Maegawa, H., Doi, Y., Shibata, K., 2016, Concentrations of water-soluble vitamins in blood and urinary excretion in patients with diabetes mellitus, *Nutrition and Metabolic Insights*, 9: 85-92.

- İmamoğlu, Ş., 2009, *Diabetes Mellitus 2009 Multidisipliner Yaklaşımla Tanı, Tedavi ve İzlem*, 3. baskı, Deomed yayıncılık, İstanbul, ISBN: 9789758882175.
- Jakus, V., Rietbrock, N., 2004, Advanced glycation end products and the progress of diabetic vascular complications, *Physiology Research*, 53: 131-142.
- Kalousová, M., Zima, T., Tesar, V., Stípek, S., Sulková, S., 2004, Advanced glycation end products in clinical nephrology, *Kidney and Blood Pressure Research*, 27: 18-28.
- Kamboj, S.S., Sandhir, R., 2011, Protective effect of N-acetylcysteine supplementation on mitochondrial oxidative stress and mitochondrial enzymes in cerebral cortex of streptozotocin-treated diabetic rats, *Mitochondrion*, 11: 214-222.
- Kasper, D.L., Braunwald, E., Fauci, A.S., Hauser, S.L., Jameson J.L., 2005, *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 16th ed., McGraw-Hill, Medical Pub. Division, New York, 2152-2180.
- Kessel, L., Sander, B., Dalgaard, P., Larsen, M., 2004, Lens fluorescence and metabolic control in type 1 diabetic patients: a 14 year follow up study, *The British Journal of Ophthalmology*, 88: 1169-1172.
- Khan, H., Khan, M.A., 2014, Antiulcer effect of extract/fractions of *Eruca sativa* : Attenuation of urease activity, *Journal Of Evidence-Based Complementary And Alternative Medicine*, 19: 176-180.
- Khoobchandani, M., Ganesh, N., Gabbanini, S., Valgimigli, L., Srivastava, M.M., 2011, Phytochemical potential of *Eruca sativa* for inhibition of melanoma tumor growth, *Fitoterapia*, 82: 647-653.
- Klinç, K., 2011, Protein glikasyonu, *Hacettepe Tıp Dergisi*, 42: 95-104.
- Koloğlu, S., 1996, *Diabetes Mellitus*, Endokronoloji, 1. Baskı, In: Koloğlu, S. (ed.), Medical Network, İstanbul, 367-386.
- Koschinsky, T., He, C.J., Mitsuhashi, T., Bucala, R., Liu, C., Bunting, C., Heitmann, K., Vlassara, H., 1997, Orally absorbed reactive glycation products (glycotoxins): an environmental risk factor in diabetic nephropathy, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 94: 6474-6479.
- Koyuturk, M., Tunali, S., Bolkent, S., Yanardag, R., 2005, Effects of vanadyl sulfate on liver of streptozotocin-induced diabetic rats, *Biological Trace Element Research*, 104: 233-247.
- Kurt, A., *Tip 2 diyabetik hastalarda omega-3 yağ asitlerinin kullanımının ileri glikasyon son ürünlerine (AGE) ve reseptör (RAGE) düzeyine etkisi*, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

- Kurt, O., Ozden, T.Y., Ozsoy, N., Tunali, S., Can, A., Akev, N., Yanardag, R., 2011, Influence of vanadium supplementation on oxidative stress factors in the muscle of STZ-diabetic rats, *Biometals*, 24 :943-949.
- Kutlu, M., Naziroğlu, M., Simşek, H., Yilmaz, T., Sahap Kükner, A., 2005, Moderate exercise combined with dietary vitamins C and E counteracts oxidative stress in the kidney and lens of streptozotocin-induced diabetic-rat, *International Journal For Vitamin and Nutrition Research*, 75: 71-80.
- Lapolla, A., Traldi, P., Fedele, D., 2005, Importance of measuring products of non-enzymatic glycation of proteins, *Clinical Biochemistry*, 38: 103-115.
- La Selva, M., Beltramo, E., Pagnozzi, F., Bena, E., Molinatti, P.A., Molinatti, G.M., Porta, M., 1996, Thiamine corrects delayed replication and decreases production of lactate and advanced glycation end-products in bovine retinal and human umbilical vein endothelial cells cultured under high glucose conditions, *Diabetologia*, 39: 1263-1268.
- Lertsiri, S., Shiraishi, M., Miyazawa, T., 1998, Identification of deoxy-D-fructosyl phosphatidylethanolamine as a non-enzymic glycation product of phosphatidylethanolamine and its occurrence in human blood plasma and red blood cells, *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 62: 893-901.
- Lin, C.C., Tsweng, G.J., Lee, C.F., Chen, B.H., Huang, Y.L., 2016, Magnesium, zinc, and chromium levels in children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes. *Clinical Nutrition*, 35: 880-884.
- Lin, Y.S., Tsai, Y.J., Tsay, J.S., Lin, J.K., 2003, Factors affecting the levels of tea polyphenols and caffeine in tea leaves, *Journal of Agricultural And Food Chemistry*, 51(7): 1864-1873.
- Mahmoudvand, H., Saedi Dezaki, E., Ezatpour, B., Sharifi, I., Kheirandish, F., Rashidipour, M., 2016, In vitro and in vivo antileishmanial activities of pistacia vera essential oil, *Planta Medica*, 82: 279-284.
- Matsuura, N., Aradate, T., Sasaki, C., Kojima, H., Ohara, M., Hasegawa, J., Ubukato, M., 2002, Screening system for the maillard reaction inhibitor from natural product extracts, *Journal of Health Science*, 48: 520-526.
- Mc Cane, D.R., Dyer, D.G., Dunn, J.A., Bailie, K.E., Thorpe, S.R., Baynes, J.W., Lyons, T.J., 1993, Maillard reaction products and their relation to complications in insulin dependent diabetes mellitus, *Journal of Clinical Investigation*, 91: 2470-2478.
- Meligi, N.M., Hassan, H.F., 2017, Protective effects of *Eruca sativa* (rocket) on abamectin insecticide toxicity in male albino rats, *Environmental science and pollution research international*, 24: 9702-9712.

- Meenatchi, P., Purushothaman, A., Maneemegalai, S., 2016, antioxidant, antiglycation and insulinotrophic properties of coccinia grandis (L.) in vitro: possible role in prevention of diabetic complications, *Journal Of Traditional And Complementary Medicine*, 7: 54-64.
- Misur, I., Turk, Z., substituted guanidine compounds as inhibitor of nonenzymatic glycation in vitro, *Croatica Chemica Acta*, 74: 455-465.
- Miyazaki, A., Nakayama, H., Horiuchi, S., 2002, Scavenger receptors that recognize advanced glycation end products, *Trends Cardiovascular Medicine*, 12: 258-262.
- Miyazawa, T., Nakagawa, K., Shimasaki, S., Nagai, R., 2010, Lipid glycation and protein glycation in diabetes and atherosclerosis, *Amino Acids*, 42: 1163-1170.
- Nagaraj, R.H., Shipanova, I.N., Faust, F.M., 1996, Protein cross-linking by the Maillard reaction. Isolation, characterization, and in vivo detection of a lysine-lysine cross-link derived from methylglyoxal, *The Journal of Biological Chemistry*, 271: 19338-19345.
- Naidu, P.B., Sathibabu Uddandrao, V.V., Naik, R.R., Pothani, S., Munipally, P.K., Meriga, B., Begum, M.S., Varatharaju, C., Pandiyan, R., Saravanan, G., 2016, Effects of S-allylcysteine on biomarkers of the polyol pathway in rats with type 2 diabetes, *Canadian Journal of Diabetes*, 40: 442-448.
- Nicholl, I.D., Stitt, A.W., Moore, J.E., Ritchie, A.J., Archer, D.B., Bucala, R., 1998, Increased levels of advanced glycation endproducts in the lenses and blood vessels of cigarette smokers, *Molecular Medicine*, 4: 594-601.
- Nizamoğlu, N.M., Nas, S., 2010, meyve ve sebzelerde bulunan fenolik bileşikler; yapıları ve önemleri, *Gıda Teknolojileri Elektronik Dergisi*, 5: 20-35.
- Nursten, H.E., 2005, *The Maillard Reaction: Chemistry, Biochemistry and Implications*, Royal Society of Chemistry, Cambridge, ISBN: 9780854049646.
- Obayashi, H., Nakano, K., Shigeta, H., Yamaguchi, M., Yoshimori, K., Fukui, M., Fujii, M., Kitagawa, Y., Nakamura, N., Nakamura, K., Nakazawa, Y., Ienaga, K., Ohta, M., Nishimura, M., Fukui, I., Kondo M., 1996, Formation of crossline as a fluorescent advanced glycation end product in vitro and in vivo, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 226: 37-41.
- Oboh, G., Ademosun, A.O., Ademiluyi, A.O., Omojokun, O.S., Nwanna, E.E., Longe, K.O., 2014, In vitro studies on the antioxidant property and inhibition of α -amylase, α -glucosidase, and angiotensin 1-converting enzyme by polyphenol-rich extracts from cocoa (*Theobroma cacao*) bean, *Pathology Research International*, 2014: 549287
- Onat, T., Emerk, K., Özmen, E.Y., 2006, *İnsan Biyokimyası*, 2. baskı, Palme yayıncılık, Ankara, ISBN: 9758624200.

- Orhan, N., Aslan, M., Süküroğlu, M., Deliorman Orhan, D., 2013, In vivo and in vitro antidiabetic effect of *Cistus laurifolius* L. and detection of major phenolic compounds by UPLC-TOF-MS analysis, *Journal of Ethnopharmacology*, 146: 859-865.
- Oshaghi, E.A., Khodadadi, I., Tavilani, H., Goodarzi, M.T., 2016, aqueous extract of anethum graveolens l. has potential antioxidant and antiglycation effects, *Iranian Journal of Medical Sciences*, 41: 328-333
- Owu, D.U., Nwokocha, C.R., Ikpi, D.E., Ogar, E.I., 2016, Effect of vitamin c supplementation on platelet aggregation and serum electrolytes levels in streptozotocin-induced diabetes mellitus in rats, *Nigerian Journal of Physiological Sciences*, 31: 55-61.
- Pacifico, S., Gallicchio, M., Lorenz, P., Duckstein, S.M., Potenza, N., Galasso, S., Marciano, S., Fiorentino, A., Stintzing, F.C., Monaco, P., 2014, Neuroprotective potential of *Laurus nobilis* antioxidant polyphenol-enriched leaf extracts, *Chemical Research in Toxicology*, 27: 611-626.
- Păltinean, R., Mocan, A., Vlase, L., Gheldiu, A.M., Crişan, G., Ielciu, I., Voştinaru, O., Crişan, O., 2017, Evaluation of polyphenolic content, antioxidant and diuretic activities of six fumaria species, *Molecules*, 15: 22.
- Panaskar, S.N., Joglekar, M.M., Taklikar, S.S., Haldavnekar, V.S., Arvindekar, A.U., 2013, *Aegle marmelos* Correa leaf extract prevents secondary complications in streptozotocin-induced diabetic rats and demonstration of limonene as a potent antiglycating agent, *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 65: 884-894.
- Panchal, S.K., Wanyonyi, S., Brown, L., 2017, Selenium, vanadium, and chromium as micronutrients to improve metabolic syndrome, *Current Hypertension Reports*, 19: 10.
- Parengkuan, L., Yagi, M., Matsushima, M., Ogura, M., Hamada, U., Yonei, Y., 2013, Anti-glycation activity of various fruits, *Anti-Aging Medicine*, 10: 70-76.
- Parmaksız, İ., 2011, Diyabet komplikasyonlarında ileri glikasyon son ürünleri, *Marmara Medical Journal*, 24: 141-148.
- Peng, X., Zhang, G., Zeng, L., 2016, Inhibition of α -glucosidase by vitamin D3 and the effect of vitamins B1 and B2, *Food And Function*, 7 :982-991.
- Peppia, M., Uribarri, J., Vlassara, H., 2004, The role of advanced glycation end products in the development of atherosclerosis, *Current Diabetes Reports*, 4: 31-36.
- Perez Gutierrez, R.M., de Jesus Martinez Ortiz, M., 2014, Beneficial effect of *Azadirachta indica* on advanced glycation end-product in streptozotocin-diabetic rat, *Pharmaceutical Biology*, 52: 1435-1444.
- Peyroux, J., Sternberg, M., 2006, Advanced glycation endproducts (AGEs): Pharmacological inhibition in diabetes, *Pathologie-Biologie*, 54: 405-419.

- Piatti, P.M., Monti, L.D., Valsecchi, G., Magni, F., Setola, E., Marchesi, F., Galli-Kienle, M., Pozza, G., Alberti, K.G., 2001, Long-term oral L-arginine administration improves peripheral and hepatic insulin sensitivity in type 2 diabetic patients, *Diabetes Care*, 24: 875-880.
- Plows, J.F., Budin, F., Andersson, R.A., Mills, V.J., Mace, K., Davidge, S.T., Vickers, M.H., Baker, P.N., Silva-Zolezzi, I., Stanley, J.L., 2017, The effects of myo-inositol and B and D vitamin supplementation in the db/+ mouse model of gestational diabetes mellitus, *Nutrients*, 9, pii: E141.
- Punithavathi, V.R., Stanely Mainzen Prince, P., Kumar, M.R., Selvakumari, C.J., 2011, Protective effects of gallic acid on hepatic lipid peroxide metabolism, glycoprotein components and lipids in streptozotocin-induced type II diabetic Wistar rats, *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 25 :68-76.
- Rabbani, N., Alam, S.S., Riaz, S., Larkin, J.R., Akhtar, M.W., Shafi, T., Thornalley, P.J., 2009, High-dose thiamine therapy for patients with type 2 diabetes and microalbuminuria: a randomised, double-blind placebo-controlled pilot study, *Diabetologia*, 52 :208-212.
- Rahbar, S., Blumenfeld, O., Ranney, H.M., 1969, Studies of an unusual hemoglobin in patients with diabetes mellitus, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 36: 838-843.
- Rathanaswami, P., Pourany, A., Sundaresan, R., 1991, Effects of thiamine deficiency on the secretion of insulin and the metabolism of glucose in isolated rat pancreatic islets, *Biochemistry International*, 25: 577-583.
- Rathanaswami, P., Sundaresan, R., 1991, Effects of thiamine deficiency on the biosynthesis of insulin in rats, *Biochemistry International*, 24: 1057-1062.
- Riehl, A., Németh, J., Angel, P., Hess, J., 2009, The receptor RAGE: Bridging inflammation and cancer, *Cell Communication and Signaling*, 7: 12.
- Sacan, Ö., Orak, H., Yanardag, R., 2008, Antioxidant activity of water extract of *Eruca sativa* mill, *Asian Journal of Chemistry*, 20: 3462-3477.
- Sadar, S., Kaspate, D., Vyawahare, N., 2016, Protective effect of L-glutamine against diabetes-induced nephropathy in experimental animal: Role of KIM-1, NGAL, TGF- β 1, and collagen-1, *Renal Failure*, 38(9): 1483-1495.
- Saravanan, G., Ponmurugan, P., 2011, Ameliorative potential of S-allyl cysteine on oxidative stress in STZ induced diabetic rats, *Chemico-Biological Interactions*, 189(1-2): 100-106.
- Saravanan, G., Ponmurugan, P., Begum, M.S., 2013, Effect of S-allylcysteine, a sulphur containing amino acid on iron metabolism in streptozotocin induced diabetic rats, *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 27: 143-147.

- Sarwar Alam, M., Kaur, G., Jabbar, Z., Javed, K., Athar, M., 2007, Eruca sativa seeds possess antioxidant activity and exert a protective effect on mercuric chloride induced renal toxicity, *Food and Chemical Toxicology*, 45 :910-920.
- Schmidt, A.M., Hori, O., Brett, J., Yan, S.D., Wautier, J.L., Stern, D., 1994, Cellular receptors for advanced glycation end products. Implications for induction of oxidant stress and cellular dysfunction in the pathogenesis of vascular lesions, arteriosclerosis and thrombosis, *A Journal of Vascular Biology / American Heart Association*, 14: 1521-1528.
- Schmidt, A.M., Yan, S.D., Yan, S.F., Stern, D.M., 2001, The multiligand receptor RAGE as a progression factor amplifying immune and inflammatory responses, *The Journal of Clinical Investigation*, 108: 949-955.
- Seidel, W., Pischetsrieder, M., 1998, DNA-glycation leads to depurination by the loss of N2-carboxyethylguanine in vitro, *Cellular and Molecular Biology*, 44: 1165-1170.
- Sell, D.R., Monnier, V.M., 1989, Structure elucidation of a senescence cross-link from human extracellular matrix. Implication of pentoses in the aging process, *The Journal of Biological Chemistry*, 264: 21597-21602.
- Seyidova, P., 2015, *Glikasyonun son metabolit ürünü- age ve glikasyonun son metabolit ürünü çözünebilir reseptörü- srage'nin yardımcı üreme teknikleri uygulanacak infertil hastalarda oosit sayısı, maturasyonu ve embriyo kalitesi ile ilişkisi*, yüksek lisans tezi, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı
- Singh, R., Barden, A., Mori, T., Beilin, L., 2001, Advanced glycation end products: a review, *Diabetologia*, 44: 129-146.
- Smith, M.A., Taneda, S., Richey, P.L., Miyata, S., Yan, S.D., Stern, D., Sayre, L.M., Monnier, V.M., Perry, G., 1994, Advanced Maillard reaction end products are associated with Alzheimer disease pathology, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 91: 5710-5714.
- Sokmen, B.B., Basaraner, H., Yanardag, R., 2013, Combined effects of treatment with vitamin C, vitamin E and selenium on the skin of diabetic rats, *Human and Experimental Toxicology*, 32: 379-384.
- Sowa, A., Zgórk, G., Szykuła, A., Franciczek, R., Żbikowska, B., Gamian, A., Sroka, Z., 2016, Analysis of polyphenolic compounds in extracts from leaves of some malus domestica cultivars: antiradical and antimicrobial analysis of these extracts, *Biomed Research International*, 2016: 6705431.
- Sözbir, E., Nazıroğlu, M., 2016, Diabetes enhances oxidative stress-induced TRPM2 channel activity and its control by N-acetylcysteine in rat dorsal root ganglion and brain, *Metabolic Brain Disease*, 31:385-393.

- Speroni, E., Cervellati, R., Dall'Acqua, S., Guerra, MC., Greco, E., Govoni, P., Innocenti, G., 2011, Gastroprotective effect and antioxidant properties of different *Laurus nobilis* L. leaf extracts, *Journal of Medicinal Food*, 14: 499-504.
- Şahin Başak, S., Candan, F., 2013, Effect of *Laurus nobilis* l. essential oil and its main components on α -glucosidase and reactive oxygen species scavenging activity, *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 12: 367-379.
- Tarwadi, K.V., Agte, V.V., 2011, Effect of micronutrients on methylglyoxal-mediated in vitro glycation of albumin, *Biological Trace Element Research*, 143: 717-725.
- Thomas, M.C., Baynes, J.W., Thorpe, S.R., Cooper, M.E., 2005, The role of AGEs and AGE inhibitors in diabetic cardiovascular disease, *Current Drug Targets*, 6: 453-474.
- Thomas, M.D., 2006, Textbook of biochemistry with clinical correlations, 6th ed., John Wiley & Sons, Incorporated, ISBN: 0470109890.
- Thornalley, P.J., 1990, The glyoxalase system: new developments towards functional characterization of a metabolic pathway fundamental to biological life, *The Biochemical Journal*, 269: 1-11.
- Thornalley, P.J., Langborg, A., Minhas, H.S., 1999, Formation of glyoxal, methylglyoxal and 3-deoxyglucosone in the glycation of proteins by glucose, *The Biochemical Journal*, 344: 109-116.
- Thornalley, P.J., Babaei-Jadidi, R., Al Ali, H., Rabbani, N., Antonysunil, A., Larkin, J., Ahmed, A., Rayman, G., Bodmer, C.W., 2007, High prevalence of low plasma thiamine concentration in diabetes linked to a marker of vascular disease, *Diabetologia*, 50: 2164-2170.
- Tuman, R.W, Doisy, R.J, 1977, Metabolic effects of the glucose tolerance factor (GTF) in normal and genetically diabetic mice, *Diabetes*, 26: 820-826.
- Tupe, R.S., Sankhe, N.M., Shaikh, S.A., Kemse, N.G., Khaire, A.A., Phatak, D.V., Parikh, J.U., 2015, Nutraceutical properties of dietary plants extracts: prevention of diabetic nephropathy through inhibition of glycation and toxicity to erythrocytes and HEK293 cells, *Pharmaceutical Biology*, 53: 40-50.
- Udayan Dutta, U., Cohenford M.A., Guha, M., Dain, J.A., 2006, In vitro nonenzymatic glycation of DNA nucleobases: an evaluation of advanced glycation end products under alkaline pH, *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 386: 1633-1640.
- Uddin, G., Ismail, Rauf, A., Raza, M., Khan, H., Nasruddin, Khan, M., Farooq, U.S., Khan, A., Arifullah, 2016, Urease inhibitory profile of extracts and chemical constituents of *Pistacia atlantica* ssp. *cabulica* Stocks, *Natural Product Research*, 30: 1411-1416.

- Ueno, H., Koyama, H., Tanaka, S., Fukumoto, S., Shinohara, K., Shoji, T., Emoto, M., Tahara, H., Kakiya, R., Tabata, T., Miyata, T., Nishizawa, Y., 2008, Skin autofluorescence, a marker for advanced glycation end product accumulation, is associated with arterial stiffness in patients with end-stage renal disease, *Metabolism*, 57: 1452-1457.
- Ulrich, P., Cerami, A., 2001, Protein glycation, diabetes, and aging, *Recent Progress in Hormone Research*, 56:1-21.
- Vlassara, H., Palace M.R., 2003, Diabetes and advanced glycation and products, *Journal of Internal Medicine*, 251: 87-101.
- Vlassara., H., 1996, Advanced glycation end-products and atherosclerosis, *Annals of Medicine*, 28: 419-426.
- Wautier, J.L., Guillausseau, P.J., 2001, Advanced glycation end products, their receptors and diabetic angiopathy, *Diabetes and Metabolism*, 27: 535-542.
- Wells-Knecht KJ1, Zyzak DV, Litchfield JE, Thorpe SR, Baynes JW, 1995, Mechanism of autoxidative glycosylation: identification of glyoxal and arabinose as intermediates in the autoxidative modification of proteins by glucose, *Biochemistry*, 34: 3702-3709.
- Wolska, J., Janda, K., Jakubczyk, K., Szymkowiak, M., Chlubek, D., Gutowska, I., 2017, Levels of antioxidant activity and fluoride content in coffee infusions of arabica, robusta and green coffee beans in according to their brewing methods, *Biological Trace Element Research*, (in press).
- World health organization, 1999 Geneva, Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation.
- Yagi, S., Drouart, N., Bourgaud, F., Henry, M., Chapleur, Y., Mattar, D.M.: 2013, Antioxidant and antiglycation properties of Hydnora johannis roots, *South African Journal of Botany*, 84: 124-127.
- Yamagishi, S., Ueda, S., Okuda, S., 2007, Food-derived advanced glycation end products (AGEs): a novel therapeutic target for various disorders, *Current Pharmaceutical Design*, 13: 2832-2836.
- Yenigün, M., Altuntaş, Y., 2001, *Her Yönüyle Diabetes Mellitus*, Nobel Tıp, İstanbul.
- Yin, R.V., Phung, O.J., 2015, Effect of chromium supplementation on glycated hemoglobin and fasting plasma glucose in patients with diabetes mellitus, *Nutrition Journal*, 14: 14.
- Zaklos-Szyda, M., Majewska, I., Redzynia, M., Koziolkiewicz, M., 2015, Antidiabetic effect of polyphenolic extracts from selected edible plants as α -amylase, α -glucosidase and PTP1B inhibitors, and β pancreatic cells cytoprotective agents - a comparative study, *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 15:2431-2444.

- Zha, X.Q., Li, X.L., Zhang, H.L., Cui, S.H., Liu, J., Wang, J.H., Pan, L.H., Luo, J.P., 2013, Pectinase hydrolysis of *Dendrobium huoshanense* polysaccharide and its effect on protein nonenzymatic glycation, *International Journal of Biological Macromolecules*, 61: 439-447.
- Zhang, Q., Ames, J.M., Smith, R.D., Baynes, J.W., Metz, T.O., 2009, A perspective on the Maillard reaction and the analysis of protein glycation by mass spectrometry: probing the pathogenesis of chronic disease, *Journal of Proteome Research*, 8: 754-769.
- Zieman, S.J., Melenovsky, V., Kass, D.A., 2005, Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness, arteriosclerosis, *Thrombosis, and Vascular Biology*, 25: 932-943.



ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı	Bihter BAŞOĞLU ÇETİN
Doğum Yeri	Zonguldak
Doğum Tarihi	12.07.1989
Uyruğu	<input checked="" type="checkbox"/> T.C. <input type="checkbox"/> Diğer:
Telefon	0534 473 49 43
E-Posta Adresi	bihter_basoglu@hotmail.com
Web Adresi	

Eğitim Bilgileri	
Lisans	
Üniversite	İstanbul Üniversitesi
Fakülte	Mühendislik Fakültesi
Bölümü	Kimya Bölümü
Mezuniyet Yılı	01.01.2012

Yüksek Lisans	
Üniversite	İstanbul Üniversitesi
Enstitü Adı	Fen Bilimleri Enstitüsü
Anabilim Dalı	Kimya Anabilim Dalı
Programı	Biyokimya Programı
Mezuniyet Tarihi	25.05.2017