

**T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
VETERİNERLİK BİYOKİMYASI ANA BİLİM DALI**



**STREPTOZOTOSİN İLE İNDÜKLENEN DİYABETİK
RATLARA CURCUMİN UYGULAMASININ BETA AMİLOİD
PROTEİN İLE BİYOKİMYASAL VE OKSİDATİF
DEĞİŞİKLERE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Doktora Tezi

Mustafa ERMİŞ

Danışman
Prof. Dr. Gülay ÇİFTÇİ

Bu çalışma Ondokuz Mayıs Üniversitesi tarafından PYO.VET.1904.21.008 proje numarası ile desteklenmiştir.

SAMSUN

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK BEYANI

Hazırladığım Doktora tezinin bütün aşamalarında bilimsel etiğe ve akademik kurallara riayet ettiğimi, çalışmada doğrudan veya dolaylı olarak kullandığım her alıntıya kaynak gösterdiğimi ve yararlandığım eserlerin Kaynaklar'da gösterilenlerden oluştuğunu, her unsurun enstitü yazım kılavuzuna uygun yazıldığını ve TÜBİTAK Araştırma ve Yayın Etiği Kurulu Yönetmeliği'nin 3. bölüm 9. maddesinde belirtilen durumlara aykırı davranılmadığını taahhüt ve beyan ederim.

Etik Kurul Gerekli mi?

Evet, ☒ (Gerekli ise ekler kısmına ekleyiniz)

Hayır ☐

19/12/2022
Mustafa ERMİŞ

TEZ ÇALIŞMASI ÖZGÜNLÜK RAPORU BEYANI

Tez Başlığı: STREPTOZOTOSİN İLE İNDÜKLENEN DİYABETİK RATLARA CURCUMİN UYGULAMASININ BETA AMİLOİD PROTEİN İLE BİYOKİMYASAL VE OKSİDATİF DEĞİŞİKLERE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Yukarıda başlığı belirtilen tez çalışması için şahsım tarafından 19/12/2022 tarihinde intihal tespit programından alınmış olan özgünlük raporu sonucunda;

Benzerlik oranı : %20

Tek kaynak oranı : %1 çıkmıştır.

19 /12/ 2022
Prof. Dr. Gülay ÇİFTÇİ

ÖZET

STREPTOZOTOSİN İLE İNDÜKLENEN DİYABETİK RATLARA CURCUMİN UYGULAMASININ BETA AMİLOİD PROTEİN İLE BİYOKİMYASAL VE OKSİDATİF DEĞİŞİKLERE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Mustafa ERMİŞ

Ondokuz Mayıs Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Veterinerlik Biyokimyası Ana Bilim Dalı

Doktora, Ocak/2023

Danışman: Prof. Dr. Gülay ÇİFTÇİ

Diabetes mellitus, dünya çapında artan bir prevalansı olan kronik bir hastalık olup alternatif tedavi yöntemleri aranmaktadır. Bu çalışmada streptozotosin ile indüklenerek diyabet oluşturulan ratlara curcumin uygulamasının Amiloid Protein ile biyokimyasal ve oksidatif değişimlere etkisinin araştırılması amaçlandı.

Çalışma materyalini 40 adet sağlıklı erkek sıçan oluşturdu. Grup 1-5 (n=8) sırasıyla kontrol, diyabetik, curcumin, diyabet+curcumin ve curcumin+diyabet olarak belirlendi. Diyabeti indüklemek için 2. ve 4. gruba deneyin 1. günü, 5. gruba ise 28. günü 45 mg/kg tek doz Streptozotosin uygulandı. Grup 3, 4 ve 5'e curcumin 100 mg/kg/gün dozunda oral gavaj yoluyla 35 gün süreyle verildi. 72 saat sonunda açlık kan şekeri 250 mg/dl ve üzerinde olanlar diyabetik olarak kabul edildi. Serumdaki total kolesterol (TK), glukoz (Glu), ürik asit (UA), aspartat transaminaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), total protein (TP), albümin (Alb), globülin (Glo), üre ve kreatinin seviyeleri otoanalizör cihazı kullanılarak spektrofotometrik yöntemle ölçüldü. Serum ve beyin dokusundaki toplam antioksidan (TAS) ve toplam oksidan (TOS) seviyeleri Rel Assay Diagnostics' kitleri ile belirlendi. Beta amiloid protein, tau protein ve insülin düzeyleri ELISA yöntemi ile ölçüldü.

Grup 1 ve 3'te kan glukoz düzeylerinin birbirine yakın olduğu ($P>0.05$), diyabetli gruplarda anlamlı olarak yüksek olduğu belirlendi ($P<0.05$). Serumda total beta amiloid protein düzeyi Grup 3 ve Grup 5'in kontrol gruplarına (Grup 1) göre önemli düzeyde düşük olduğu görüldü ($P<0.05$). Grup 2'nin kontrol gruplarına (Grup 1)'e göre yüksek olduğu belirlendi ($P>0.05$). Beyin dokusunda total beta amiloid protein düzeyleri grup 3'te en düşük, Grup 1 ve 5 birbirine yakın ($P>0.05$), diyabet grubunda en yüksekti ve curcumin uygulamasıyla önemli düzeyde azaldı ($P<0.05$). Ayrıca serumdaki TOS düzeyi Grup 2 ve Grup 5 kontrol gruplarına (Grup 1) göre önemli düzeyde yüksek olduğu saptandı ($P<0.05$). Grup 3 kontrol gruplarına (Grup 1)'e göre önemli düzeyde düşük olduğu belirlendi ($P>0.05$).

Sonuç olarak, diyabet oluşumunda oksidan ve antioksidan parametrelerin etkilendiği ve curcumin uygulamasının antioksidan kapasiteyi arttırmada ve oksidan kapasiteyi düşürmede etkili olduğu, beyin dokusunda total beta amiloid protein düzeyi azaltıcı etkisinin olduğu belirlendi. Curcumin'in diyabet tedavisine ek olarak destekleyici bir tedavi olarak önerilebileceği kanaatine varıldı.

Anahtar Kelimeler: Diyabet, Curcumin, TAS, TOS, Beta Amiloid Protein

ABSTRACT

INVESTIGATION ON THE EFFECT OF CURCUMIN ADMINISTRATION ON BIOCHEMICAL AND OXIDATIVE CHANGES ASSOCIATED WITH BETA AMYLOID PROTEIN IN STREPTOZOTOCIN-INDUCED DIABETIC RATS

Mustafa ERMİŞ

Ondokuz Mayıs University

Graduate School of Education

Department of Veterinary Biochemistry

Ph.D., January/2023

Supervisor: Prof. Dr. Gülay ÇİFTÇİ

Diabetes mellitus is a chronic disease with an increasing prevalence worldwide and alternative treatment methods are sought. In this study, it was aimed to investigate the effect of curcumin administration on biochemical and oxidative changes with Amyloid Protein in rats with streptozotocin induced diabetes.

The study material consisted of 40 healthy male rats. Feed and water were given ad libitum throughout the study. There were five groups (n=8 rats / per group) as control, diabetic, curcumin, curcumin on diabetes induction, and curcumin after diabetes induction. To induce diabetes, a single dose of 45 mg/kg Streptozotocin was administered to the 2nd and 4th groups on the 1st day of the experiment, and to the 5th group on the 28th day. Curcumin was administered to the groups 3, 4 and 5 at a dose of 100 mg/kg/day by oral gavage for 35 days. Rats with fasting blood glucose of 250 mg/dl and above at the end of 72 hours were considered diabetic. Serum total cholesterol (TK), glucose (Glu), uric acid (UA), aspartate transaminase (AST), alanine aminotransferase (ALT), total protein (TP), albumin (Alb), globulin (Glo), urea and creatinine levels were measured by spectrophotometric method using an autoanalyzer device. Total antioxidant (TAS) and total oxidant (TOS) levels in serum and brain tissue were determined with Rel Assay Diagnostics' kits. Beta amyloid protein, tau protein and insulin levels were determined by ELISA method. The results showed that blood glucose levels were close to each other in groups 1 and 3 ($P>0.05$), while they were significantly higher in diabetic groups ($P<0.05$). Total beta amyloid protein levels in the serum samples were found to be significantly lower in Group 3 and Group 5 compared to the control groups (Group 1) ($P<0.05$). It was determined that its level as higher in Group 2 than in the control groups (Group 1) ($P>0.05$). Its levels in brain tissue were lowest in Group 3, close to each other in Groups 1 and 5 ($P>0.05$), highest in diabetes group and decreased significantly with curcumin administration ($P<0.05$). In addition, TOS level in serum samples from Groups 2 and 5 were found to be significantly higher than the control groups (Group 1) ($P<0.05$). It was determined that it was significantly lower in Group 3 than the control groups (Group 1) ($P>0.05$).

As a result, it was determined that oxidant and antioxidant parameters were affected in the formation of diabetes and curcumin application was effective in increasing the antioxidant capacity and decreasing the oxidant capacity as well as reducing the total beta amyloid protein level in the brain tissue. It was concluded that curcumin can be recommended as a supportive treatment in addition to diabetes treatment.

Keywords: Diabetes, Curcumin, TAS, TOS, Beta Amyloid Protein.

ÖN SÖZ VE TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim süresince desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, tez çalışmalarımın her aşamasında özveri ile bilgi ve deneyimlerini paylaşan, değerli vaktini ayıran, akademik gelişimimde büyük bir emeğe sahip olan değerli hocam ve tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Gülay ÇİFTÇİ'ye şükranlarımı sunuyorum.

Doktora eğitimim ve tez çalışmalarım süresince ilgi ve desteğini esirgemeyen Veterinerlik Biyokimyası Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ali ERTEKİN'e teşekkür ederim. Veterinerlik Biyokimyası Anabilim Dalı'nda yaptığım eğitim süresince bana emeği geçen, bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren Sayın Prof. Dr. Gül Fatma YARIM, Sayın Prof. Dr. Sena ÇENESİZ, Sayın Prof. Dr. Cevat NİSBET'e teşekkür ederim.

Değerli katkılarından dolayı tez izleme komitesi üyesi Sayın Prof. Dr. Şerife TÜTÜNCÜ'ye, tez çalışmam boyunca desteklerini her zaman yanımda hissettiğim Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıklar Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Vehbi GÜNEŞ'e, tez çalışmamın biyokimyasal analizlerinin yapılmasında tüm nezaketiyle yardımda bulunan Dr. Recai ACI'ye teşekkür ederim.

Bu zorlu süreçte her daim yanımda olan hayatımda maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen, bana güvenip, inandıkları için kıymetli eşime, hayatıma anlam katan, varlığıyla renk veren ve tez çalışmamın her aşamasında tüm zorlukları benimle göğüsleyen aileme ve kızlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışma PYO.VET.1904.21.008 proje numarası ile Ondokuz Mayıs Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından desteklenmiştir.

Mustafa ERMİŞ

İÇİNDEKİLER

TEZ KABUL VE ONAYI	i
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK BEYANI	ii
TEZ ÇALIŞMASI ÖZGÜNLÜK RAPORU BEYANI	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT.....	iv
ÖN SÖZ VE TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Diabetes Mellitus Tanımı.....	3
2.2. Epidemiyolojisi	3
2.3. Diyabetin Sınıflandırılması	5
2.4. Diabetes Mellitus'un Komplikasyonları.	9
2.4.1. Mikrovasküler Komplikasyonlar	9
2.4.2. Makrovasküler Komplikasyonlar.....	11
2.5. Serbest radikaller ve Oksidatif Stres.....	17
2.5.1. Yararlı etkiler	18
2.5.2. Zarar verici etkiler.....	18
2.5.3. Oksidatif Stres.....	19
2.5.4. Diyabette Oksidatif Stres	21
2.6. Antioksidanlar.....	23
2.6.1. Enzimatik antioksidanlar.....	24
2.6.2. Enzimatik olmayan antioksidanlar.....	24
2.6.3. Curcumin.....	24
2.7. DeneySEL Diyabet Oluşturma Modelleri.	28
2.7.1. Genetik modeller.....	29
2.7.2. Kimyasal olarak indüklenen modeller	30
3. MATERYAL VE METOT.....	34
3.1. Çalışmada Kullanılan Kimyasal Maddeler	34
3.2. Kullanılan Cihaz ve Ekipmanlar	34
3.3. Materyal Temini ve Deneme Gruplarının Oluşturulması	34
3.4. Sakrifikasyon Yöntemi	38
3.5. Biyokimyasal İnceleme.....	39
3.6. İstatistiksel Değerlendirme	42
4. BULGULAR.....	43
4.1. Haftalık Vücut Ağırlık Değişimi ve Kan Glukoz Düzeyi.....	43
4.2. Serumda Bazı Rutin Biyokimyasal Parametrelerin Düzeyleri.....	45
4.3. Serumda Total Beta Amiloid protein, Tau protein ve insülin düzeyleri..	47
4.4. Beyinde Total Beta Amiloid protein, Tau protein ve insülin düzeyleri.....	49
4.5. Serumda TAS, TOS ve OSİ düzeyleri	50
4.6. Beyin dokusunda TAS, TOS ve OSİ düzeyleri.....	51
5. TARTIŞMA.....	54
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	63
KAYNAKLAR	65
EKLER	79
Ek.1:Etik kurul raporu	79
ÖZ GEÇMİŞ	80

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2. 1. AD'ye yol açan moleküler mekanizmalar. AD, Alzheimer hastalığı; Ap, amiloid-beta; BBB, kan-beyin bariyeri; ER, endoplazmik retikulum.....	12
Şekil 2. 2. Sporadik Alzheimer hastalığı patolojisinde beyin insülin sinyalinin rolü	14
Şekil 2. 3. A β Agregasyonu ve plak oluşumu.....	16
Şekil 2. 4. Oksidatif denge	20
Şekil 2. 5. Curcumin kimyasal yapısı	25
Şekil 2. 6. Zerdeçal, curcumin ve kimyasal yapısı. (a) zerdeçal kökü, (b) kristalize curcumin tozu, (c) curcuminin enol ve keto formları.	25
Şekil 2. 7. Curcuma longa bitkisi.....	26
Şekil 2. 8. Diabetes mellitus hayvan modellerinin özeti.....	29
Şekil 2. 9. STZ kimyasal yapısı	30
Şekil 3. 1. Curcuminin hazırlanması.....	35
Şekil 3. 2. Ratların kuyruktan alınan kan ile glikoz seviyelerinin ölçümü	36
Şekil 3. 3. Deney hayvanlarının canlı ağırlık ölçümleri.....	36
Şekil 3. 4. Rat oral gavaj sondası ile curcumin verilmesi	38
Şekil 3. 5. Rat intakardiyal kan alma	38
Şekil 3. 6. Diyabet oluşturulan ratta beyin dokusunun çıkarılması.....	39
Şekil 4. 1. Gruplarda yer alan ratların 1.,7., 14., 21., 28. ve 35. günlerdeki vücut ağırlık (g) değişimleri.....	43
Şekil 4. 2. Gruplarda yer alan ratların 1.7. 14. 21. 28. ve 35. günlerdeki kan glukoz düzeyi (mg/dl) değişimleri	44
Şekil 4. 3. Serumda üre düzeyleri	46
Şekil 4. 4. Serumda total beta amiloid ve tau protein düzeyi.....	48
Şekil 4. 5. Serumda insülin düzeyi.....	49
Şekil 4. 6. Beyinde beta amiloid protein düzeyi	50
Şekil 4. 7. Beyinde tau protein düzeyi	50
Şekil 4. 8. Serumda TAS, TOS düzeyi	51
Şekil 4. 9. Beyin ve serumda TAS düzeyi	52
Şekil 4. 10. Beyin ve serumda TOS düzeyi	52

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2. 1. Fizyolojik olarak önemli reaktif oksijen türleri (ROS).....	18
Tablo 2. 2. Fizyolojik olarak önemli reaktif nitrojen türleri (RNS).....	18
Tablo 2. 3. Fizyolojik olarak önemli enzimatik antioksidanlar	24
Tablo 2. 4. Fizyolojik olarak önemli olmayan enzimatik antioksidanlar.....	24
Tablo 4. 1. Gruplarda yer alan ratların 1. 7. 14. 28. 28. ve 35. günlerdeki vücut ağırlık (g) değişimleri	43
Tablo 4. 2. Gruplarda yer alan ratların 1. 7. 14. 21. 28. ve 35. günlerdeki kan glukoz düzeyi (mg/dl) değişimleri	44
Tablo 4. 3. Serumda bazı rutin biyokimyasal parametreler	45
Tablo 4. 4. Grupların Total protein (TP), albümin (Alb), globülin(Glo) düzeyleri	46
Tablo 4. 5. Serumda üre ve kreatinin düzeyleri	46
Tablo 4. 6. Gruplar arasında korelasyon ilişkisi	47
Tablo 4. 7. Serumda Total beta Amiloid protein, Tau protein ve insülin düzeyleri	48
Tablo 4. 8. Beyinde Total Beta Amiloid protein, Tau protein ve insülin düzeyleri.....	49
Tablo 4. 9. Serumda TAS, TOS ve OSİ düzeyleri.....	51
Tablo 4. 10. Beyin dokusunda TAS, TOS ve OSİ düzeyleri	51
Tablo 4. 11. Gruplar arasındaki korelasyon ilişkisi	53

1. GİRİŞ

Dünya genelinde tüm yaş grupları için diyabet prevalansının 2000 yılında % 2.8 olduğu 2030 yılında ise % 4.4 olacağı tahmin edilmektedir. Diyabetli toplam insan sayısının 2000 yılında 171 milyon iken 2030 yılında 366 milyona çıkacağı tahmin edilmektedir. Bugün dünya genelinde oldukça büyük bir sağlık problemi olan diyabet ve diyabetin görülüş oranı her geçen yıl artış göstermektedir (Wild et al., 2004). Doğal ürünlere olan ilgi dünya çapında salgın seviyelere ulaşan diyabet ve komplikasyonlarının yönetimi için her geçen gün artmaktadır (Shapiro and Gong, 2002). İlaç direncinin ortaya çıkması ve kemosentetik ilaçların yan etkilerinin ortaya konulması ile hem halk arasında hem de dünya çapında araştırmacılar arasında şifalı bitkilere ve bitki özlerine olan ilgiyi artırmaktadır (Ebrahim et al., 2020).

Curcumin, polifenolik yapıya sahip doğal bir bileşiktir. Bu biyoaktif bileşenin çok çeşitli fonksiyonel ve biyolojik aktivitelere sahip olduğu kanıtlanmıştır. Gıda ürünlerinde aromatik ve doğal renklendirici katkı maddesi kullanımlarına ek olarak doğal bir antioksidan olarakta kullanılmaktadır (Rafiee et al., 2019). Curcumin, deneysel diyabette ve diyabet hastalarının komplikasyonlarının tedavisi için potansiyel bir terapötik ajan olarak bilimsel ilgi görmektedir (Perez-Torres et al., 2013).Yapılan çalışmalar da curcumin'in Alzheimer hastalığı (AD) dahil olmak üzere nörodejeneratif hastalıkları geciktirmeye veya önlemeye yardımcı olabilecek nöroprotektif ve bilişsel güçlendirici özelliklere sahip olduğunu göstermektedir (Goozee et al., 2016). Curcuminin maliyetinin düşük olması hem de herhangi bir yan etkisinin bulunmaması bu antioksidana olan ilgiyi her geçen gün daha da artırmaktadır. Antioksidanların kullanımı özellikle bu hastalığın oluşturacağı komplikasyonların giderilmesinde oldukça önemlidir (Ghorbani et al., 2014;Wiggers et al., 2017).

Çalışmamızda streptozotosin ile indüklenerek deneysel diyabet oluşturulan ratlara curcumin uygulamasının total beta amiloid protein düzeyi ile biyokimyasal ve oksidatif değişiklere etkisinin araştırılması amaçlandı. Böylece diyabetin beyin dokusunda oluşturduğu zararlı etkilerinden amiloid proteinler ile diyabeti tedavi edebilecek ya da iyileştirebilecek yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesinde araştırmacılara yol gösterecek bilgilerin kazanılması ve literatüre katkı sunulması hedeflendi. Yapılan literatür taramasında diyabetin neden olduğu amiloid birikimine bağlı beyin hasarında antioksidanların değişimlerinin araştırıldığı sınırlı sayıda klinik çalışmaya rastlandı. Bu nedenle deneysel hayvan çalışmaları önem arz etmektedir.

Çalışmamız sonucunda hem komplikasyonları hem de maliyeti açısından çok ciddi bir hastalık olan diyabetin tedavisine curcumin takviyesinin bir katkısının olup olmadığının ortaya konulması hedeflendi.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diabetes Mellitus(DM) Tanımı

Diabetes mellitus (DM) pankreasın langerhans adacıklarından salgılanan kan glukoz düzeyini ayarlayan insülin hormonunun eksikliği veya noksanlığı sebebiyle meydana gelen, uzun dönemde dejeneratif komplikasyonlara sebep olan kronik ve metabolik bir hastalıktır (Danaei et al., 2011). Diyabetin neden olduğu kronik hiperglisemi sonucunda özellikle gözler, böbrekler, sinir, kalp ve kan damarları başta olmak üzere farklı organlar üzerinde geri dönüşümü olmayan hasar ve organ yetmezliği oluşturur (Association, 2014;Harreiter et al., 2019). DM poliüri, polidipsi, yorgunluk ve performans kaybı, kilo kaybı, görme bozuklukları ve enfeksiyonlara yatkınlık gibi klasik semptomlardan ketoasidoz veya ketoasidotik olmayan, koma riski ile hiperosmolar sendromlarına yol açar (Harreiter et al., 2019).

DM genetik, çevresel faktörler ve yaşam tarzı değişikliklerinin etkileşimi nedeniyle insülin salgılanması, insülin etkisi veya her ikisinde oluşmuş defektlerden kaynaklanır. Son derece ciddi ve ilerleyici bir hastalık olmasının yanı sıra, kontrol sağlanamadığında akut ve kronik komplikasyonlara sebep olup morbidite ve mortaliteyi olumsuz etkilemesiyle hem birey hem de toplum için büyük bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır (Tanrıverdi ve Çelepkolu, 2013).

Diyabetin periferik sinir hastalıkları, inme ve demans gibi nörolojik hastalıklarla da ilişkisi bilinmektedir. Bunların arasında en sık görülen hastalık periferik sinir hastalığı olup, kötü diyabetik kontrolün oluşum riskini arttırdığı görülmektedir. Diyabetli hastalarda vasküler demans ve Alzheimer sık görülmekte ve bu nedenle serebrovasküler hastalıkların diyabetteki kognitif yıkımla ilişkisi olabileceği düşünülmektedir. Diyabetin beyni etkileme mekanizmaları net olarak ortaya konulmamış olup, damar yapısının etkilenmesi, insülin rezistansı, glukoz toksisitesi, oksidatif stres, glikolizasyon son ürünlerinin birikimi, hipoglisemik epizodlar ve amiloid metabolizmasındaki değişikliklerin etkili olduğu düşünülmektedir (Ünal ve Akan, 2015).

2.2. Epidemiyolojisi

Diyabet 21. yüzyılın en önemli sağlık sorunlarından biridir. Toplamlar için maliyeti çok yüksek olan bu hastalığın görülme sıklığı gittikçe artmaktadır. Dünya üzerinde ortalama her 100 erişkinden yaklaşık 8.3'ünün diyabetli olduğu tahmin edilmekte, günümüzde 387 milyon olan diyabetli sayısının 2035 yılında 592 milyona ulaşması beklenmektedir. Bu 387 milyon diyabetlinin büyük bir bölümü 40-49 yaşları

arasındaki erişkinler olup bunların yaklaşık %80'i düşük ve orta gelir grubundaki ülkelerde yaşamaktadır (Abdel Aziz et al., 2012; Association, 2019).

Diabetes mellitus neredeyse tüm ülkelerde görülen ve vaka sayıları artmaya devam eden en yaygın kronik hastalıklardan biridir. Dünya çapındaki geniş epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen veriler, tip 1 diabetes mellitus (T1DM) insidansının %2 ile %5 oranında arttığı ve T1DM prevalansının Amerika Birleşik Devletleri'nde 18 yaşına kadar yaklaşık 300'de 1 olduğunu göstermektedir (Maahs et al., 2010). Ülkelerin ekonomik gelişimleri ile kentleşme oranının artması, yaşam tarzlarının değişmesi ile fiziksel aktiviteleri azalmış ve bunun sonucunda obezite oranı artmıştır (Whiting et al., 2011).

Diabetes mellitusun farklı bölgelerdeki epidemik doğası gözden geçirilmiştir. Orta Doğu ve Kuzey Afrika bölgesi yetişkinlerde en yüksek diyabet prevalansına (%10,9) sahipken, Batı Pasifik bölgesi diyabet tanısı konan en yüksek sayıda yetişkine ve diyabet prevalansının en yüksek olduğu ülkelere (%37,5) sahiptir (Kharroubi and Darwish, 2015). Asya da hızla ortaya çıkan tip 2 diabetes mellitus (T2DM) küresel salgınının önemli bir alanıdır. Çin ve Hindistan en çok T2DM'lu hasta görülen iki ülkedir. Genetik yatkınlık kısmen T2DM'da bireysel duyarlılığı belirlemesine rağmen, sağlıksız bir diyet ve hareketsiz bir yaşam tarzı mevcut küresel salgının yayılmasında önemli etkenlerdir (Zheng et al., 2018a). Dabelea ve ark. (2001) tarafından yapılan bir çalışmada Amerika Birleşik Devletlerinde 3,3 milyon gençten 4958'ine, (1,48/1000) bir prevalans için T1DM teşhisi konuldu. 2009'da 3,4 milyon gençten 6666'sına (1,93/1000) prevalans için T1DM teşhisi konuldu ve 8 yıl boyunca T1DM'da %21,1 artış olduğu görüldü. 2001'de 1,7 milyon gencin 588'ine (0,34/1000) prevalans için T2DM teşhisi konuldu. 2009'da 1,8 milyon kişiden 819'una (0,46/1000) prevalansı için T2DM teşhisi konuldu. T2DM genel olarak %30,5 artış olduğu görüldü (Dabelea et al., 2014a).

Küresel olarak, diyabetli insan sayısı son otuz yılda dört katına çıkmış ve diyabet, ölümlerin dokuzuncu ana nedenidir (Zheng et al., 2018a). Erkeklerde diyabet prevalans oranı kadınlardan daha yüksektir, ancak diyabetli kadınlar erkeklerden daha fazladır. Gelişmekte olan ülkelerdeki kentsel nüfusun 2000 ile 2030 yılları arasında ikiye katlanacağı tahmin edilmektedir. Dünya genelinde diyabet prevalansındaki en önemli demografik değişikliğin 65 yaş üstü insanların oranındaki artış olduğu görülmektedir (Wild et al., 2004).

Epidemiyolojik veriler, T2DM için endişe verici bir geleceği öngören değerler göstermektedir. Uluslararası Diyabet Federasyonu'na (IDF) göre, 2019 yılında diyabet 4,2 milyon kişinin ölümüne sebep olduğu; 20-79 yaşları arasındaki 463 milyon yetişkin diyabetle yaşadığı, bu sayının 2045'te 700 milyona çıkacağı tahmin edilmektedir. 2019'da en az 720 milyar ABD doları sağlık harcamasının altında yatan sebep diyabet hastalığıdır. T2DM'un toplam hastalık yükü içerisindeki yeri muhtemelen yeterince anlaşılamamıştır, çünkü her 3 diyabetli kişiden 1'ine yeterince tanı konulmamış, bu da 232 milyon kişiye eşdeğerdir. En fazla diyabet hastası 40 ile 59 yaşları arasındadır (Association, 2019). T2DM'un insidansı ve prevalansı coğrafi bölgeye göre değişir ve hastaların % 80'den fazlası düşük, orta gelirli ülkelerde yaşamaktadır (Gaede et al., 2003).

2.3. Diyabet'in Sınıflandırılması

Amerikan Diyabet Derneği, diyabeti Tip 1 diabetes mellitus (T1DM), Tip 2 diabetes mellitus (T2DM), gestasyonel diabetes mellitus (GDM) ve diğer nedenlere bağlı spesifik diyabet olmak üzere dört gruba ayırmaktadır (Association, 2017; Harreiter and Roden, 2019).

Tip 1 Diabetes Mellitus (T1DM)

Bu tip diyabet, diyabet tanısı konan kişilerin % 5-10'unu oluşturur ve pankreasın β hücrelerinin yıkımından kaynaklanır (Devendra et al., 2004; Daneman, 2006; Maahs et al., 2010). Tip 1 diabetes mellitus (T1DM), çocuklarda ve ergenlerde diyabetin % 80-90'ını oluşturur (Craig et al., 2009; Dabelea et al., 2014b).

Genellikle mutlak insülin eksikliğine yol açan pankreas beta adacık hücrelerinde otoimmün yıkım sonucu oluşur ve erken yaşlarda başlar. Hiperglisemiye ait semptomlar aniden ortaya çıkar. Diyabetik ketoasidoza ilerleyebilir. Tedavisinde insülin kullanılır (Lasaridis and Sarafidis, 2003).

T1DM, esas olarak pankreas β hücrelerinin T-hücreleri aracılığıyla inflamatuvar yanıt ve/veya hümmoral (B hücreleri) yanıt yoluyla otoimmün yıkımına bağlıdır (Devendra et al., 2004). Pankreas adacık hücrelerine karşı otoantikorların varlığı, bu antikorların hastalığın patogeneziindeki rolü net olmasa da, T1DM'un ayırt edici özelliğidir. Bu otoantikorlar arasında adacık hücreleri otoantikorları, insüline otoantikorları, glutamik asit dekarboksilaz (GAD), protein tirozin fosfataz (IA2) ve çinko taşıyıcı proteine (ZnT8A) yönelik otoantikorlar yer alır (Vermeulen et al., 2011). Bu pankreas otoantikorları, T1DM'un özellikleridir ve bu hastaların serumunda hastalığın başlangıcından aylar veya yıllar öncesinde saptanabilir (Couper and Donaghue, 2009).

T1DM’da genetik yatkınlığın önemine ek olarak, hastalığın etiyolojisinde çeşitli çevresel faktörler de rol oynamaktadır. β -hücrelerinin otoimmün yıkımı, çoklu genetik yatkınlığa sahiptir ve ayrıca hala tam olarak tanımlanamayan çevresel faktörlerle de ilişkilidir (Couper and Donaghue, 2009;Canivell and Gomis, 2014). Viral faktörler arasında konjenital kızamıkçık, enterovirüs, rotavirüs, herpes virüsü, sitomegalovirüs, endojen retrovirüs ve Ijungan virüsü ile viral enfeksiyonlar yer alır (Couper and Donaghue, 2009;Stene et al., 2010).

T1DM çocuklarda ve ergenlerde genellikle aniden gelişir ve şiddetli dehidratasyon ve diyabetik ketoasidoz ile birlikte polidipsi, poliüri, enürezis, enerji eksikliği, aşırı yorgunluk, polifaji, ani kilo kaybı, yavaş iyileşen yaralar, tekrarlayan enfeksiyonlar ve bulanık görme gibi semptomlara neden olabilir. Çocuklarda semptomlar yetişkinlere göre daha şiddetlidir. Bu otoimmün T1DM’lu hastalar ayrıca Graves hastalığı, Hashimoto tiroidi, Addison hastalığı, Vitiligo, Çölyak hastalığı, Otoimmün hepatit, Miyastenia gravis ve Pernisiyöz anemi gibi diğer otoimmün bozukluklara da yatkındır (Association, 2014;Harreiter and Roden, 2019).

Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM)

Diyabet hastalarının % 90-95’inden fazlası bu tipe aittir ve bu hastaların çoğu erişkindir. T2DM yaklaşık % 20’si ise gençlerde görülmektedir (Dabelea et al., 2014b). Gençlerde artan T2DM insidansı, esas olarak çocukların hareketsiz yaşam ve sağlıklı beslenme açısından yaşam tarzlarındaki değişikliklerden kaynaklanmaktadır. Obezite, esas olarak T2DM’den sorumlu olan insülin direncinin arkasındaki ana nedendir (Ginsberg et al., 1975;Gerald et al., 2014).

İnsülin direnci nedeni ile insülin yanıtındaki yetersizlik ve beta hücre yetersizliği sonucu insülin sekresyon kusuruna bağlıdır. Genellikle genetik yatkınlık sinsi olarak başlamaktadır. Diyabet hastalarının çoğunu (%85-95)’i T2DM’lu hastalar oluşturmaktadır. Çoğunlukla 30 yaş sonrası ortaya çıkar. Zaman içinde diyabetteki hiperglisemi birçok hayatsal organda uzun dönemli hasara, disfonksiyona ve yetmezliğe neden olmaktadır (Lasaridis and Sarafidis, 2003).

T2DM’lu hastalarda insülin direnci, insülin hedef dokularda insülin talebini artırır. İnsülin direncine ek olarak, artan insülin talebi, bu hücrelerin işlevindeki kusurlar nedeniyle pankreas β hücreleri tarafından karşılanamaz. Aksine, β hücrelerinin kademeli olarak yok edilmesi nedeniyle zamanla artan insülin talebi ile insülin sekresyonu azalır (Druet et al., 2006;Halban et al., 2014).

Çoğu tip 2 diyabet hastasında, insülin sekresyonunun devam etmekte olup insülin tükenmesi nadir oluşmakta olup insüline bağımlı değildir. İnsüline bağımlılık, tip 1 diyabete göre en büyük farklardan biridir. Diğer farklılıklar ise T2DM'lu hastaların çoğunda ketoasidoz olmaması ve β hücrelerinin otoimmün yıkımının oluşmamasıdır. Hem T1DM'da hem de T2DM'da diyabetin genetik yatkınlığı vardır (Saadi et al., 2008).

T2DM'un başlangıçtaki hafif semptomları nedeniyle, özellikle semptomsuz olduğunda ve düzenli muayene kültürünün olmadığı ülkelerde, teşhisi yıllarca gecikir. Tanıdaki bu gecikme, teşhis edilmeyen bu dönemde hiperglisemide tedavi edilmediğinden T2DM hastalarında uzun vadeli komplikasyonların insidansını artırabilir. Diyabete ek olarak, insülin direncinin obezite, nefropati, esansiyel hipertansiyon, dislipidemi, over hiperandrojenizmi, alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı ve sistemik inflamasyon komplikasyonları görülmektedir (Rosenbloom et al., 2009;Gerald et al., 2014).

T2DM formuna sahip hastaların çoğu obezdir ve obezitenin kendisi bir dereceye kadar insülin direncine neden olur. Geleneksel ağırlık kriterlerine göre obez olmayan hastalar, ağırlıklı olarak karın bölgesinde dağılmış vücut yağ yüzdesine sahip olabilir. Bu tip diyabette enfeksiyon gibi başka bir hastalığın stresıyla birlikte ketoasidoz nadiren kendiliğinden ortaya çıkar. T2DM'da hiperglisemi yavaş yavaş geliştiğinden ve genellikle erken evrelerde hastanın diyabetin klasik semptomlarından herhangi birini fark etmesi için yeterince şiddetli olmadığı için çoğu zaman yıllarca teşhis edilmez. Bununla birlikte, bu tür hastalar makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar geliştirme riski altındadır. T2DM'lu hastalarda insülin salgısı sorunludur ve insülin direncini kompanse etmek için yetersizdir. İnsülin direnci, kilo verme ve/veya hipergliseminin farmakolojik tedavisi ile iyileşebilir, ancak nadiren normale döndürülür. T2DM formunu geliştirme riski yaş, obezite ve fiziksel aktivite eksikliği ile artar. Daha önce GDM'si olan kadınlarda ve hipertansiyon veya dislipidemisi olan kişilerde daha sık görülür ve sıklığı farklı ırk/etnik alt gruplarda değişiklik gösterir. Genellikle T1DM'un otoimmün formundan daha fazla güçlü bir genetik yatkınlıkla ilişkilendirilir. Bununla birlikte, bu diyabet formunun genetiği karmaşıktır ve tam olarak tanımlanamamıştır (Genuth et al., 2003;Association, 2014).

Gestasyonel diyabet (GDM)

Gestasyonel diabetes mellitus (GDM), gebelik koşullarından kaynaklanan hiperglisemi ile karakterizedir. Gebelik öncesi veya sırasında teşhis edilen T2DM'da

veya GDM formunda ve maternal, fetal ve neonatal olumsuz sonuçların riskinde artış söz konusudur. GDM’li anneler ve bu annelerden doğan bebeklerde yaşamın ilerleyen dönemlerinde diyabet gelişme riski oldukça yüksektir (Kim et al., 2019).

Gebelik sırasında karbonhidrat intoleransı hiperglisemiye yol açar ve hem anne hem de bebek için önemli sağlık riskleri oluşturur (Behboudi-Gandevani et al., 2019). GDM için risk faktörleri arasında obezite, kişisel gestasyonel diyabet öyküsü, ailede diyabet öyküsü, anne yaşı, polikistik over sendromu, hareketsiz yaşam ve toksik faktörlere maruz kalma yer alır (Galtier, 2010).

Diğer Nedenlere Bağlı Spesifik Diyabet

T1DM, T2DM ve gestasyonel diabetes mellitus dışında, bazı durumlar (ilaç kullanımı, kimyasal maddeler, ekzokrin pankreas hastalıkları, enfeksiyonlar, endokrin hastalıklar) da diyabete sebep olabilir veya bazı nadir genetik sendromlara diyabet eşlik edebilir (Harreiter and Roden, 2019).

Çeşitli diyabet formları, β -hücre fonksiyonundaki monogenetik kusurlarla ilişkilidir. Bu diyabet formları sıklıkla erken yaşta (genellikle 25 yaşından önce) hiperglisemi başlangıcı ile karakterize edilir. Gençlerin olgunluk başlangıçlı diyabeti (MODY) olarak adlandırılırlar ve insülin etkisinde minimum veya hiç kusur olmaksızın bozulmuş insülin sekresyonu ile karakterize edilirler. İnsülin etkisinin genetik olarak belirlenmiş anormalliklerinden kaynaklanan olağandışı diyabet nedenleri vardır. İnsülin reseptörünün mutasyonları ile ilişkili metabolik anormallikler, hiperinsülinemi ve orta dereceli hiperglisemiden şiddetli diyabete kadar değişebilir. Pankreasa yaygın şekilde zarar veren herhangi bir süreç diyabete neden olabilir. Edinilmiş süreçler pankreatit, travma, enfeksiyon, pankreatektomi ve pankreas karsinomu içerir. Birkaç hormon (örneğin, büyüme hormonu, kortizol, glukagon, epinefrin) insülin etkisini antagonize eder. Bu hormonların fazla miktarları (örneğin sırasıyla akromegali, cushing sendromu, glukagonoma, feokromositoma) diyabete neden olabilir. Birçok ilaç insülin sekresyonunu bozabilir. Bu ilaçlar tek başına diyabete neden olmayabilir ancak insülin direnci olan kişilerde diyabeti hızlandırabilir. Konjenital kızamıkçıklı virus, coxsackie virus B, sitomegalo virus ve adenovirus β -hücre yıkımı ile ilişkilendirilmiş ve Diyabet hastalığının indüklenmesinde rol oynadığı bildirilmiştir (Association, 2014; Harreiter and Roden, 2019).

2.4. Diabetes Mellitus'un Komplikasyonları

Diyabetin kronik komplikasyonlarının gelişmesinde hiperglisemi, obezite, dislipidemi, endotel ve intima değişiklikleri, hiperinsülinemi ve insülin direnci gibi faktörler rol oynamaktadır. Ayrıca kronik komplikasyonların gelişiminde genetik faktörlerin de rol oynadığı ileri sürülmektedir (He and King, 2004).

Tip 2 diyabet (T2DM)'li bireyler, hiperglisemi ve insülin direnci (metabolik) sendromunun bireysel bileşenleri nedeniyle hem mikrovasküler komplikasyonlar (retinopati, nefropati ve nöropati dahil) hem de makrovasküler komplikasyonlar (kardiyovasküler komorbiditeler gibi) açısından yüksek risk altındadır. Çevresel faktörler, obezite, sağlıksız beslenme, fiziksel hareketsizlik ve genetik faktörler, T2DM'de bozulmuş glukoz homeostazından sorumlu olan çoklu patofizyolojik bozukluklara katkıda bulunur. İnsülin direnci ve bozulmuş insülin sekresyonu, T2DM'deki temel kusurlar olmaya devam etmektedir, ancak en az altı diğer patofizyolojik anormallik, glukoz metabolizmasının düzensizliğine katkıda bulunur (De Fronzo, 2009).

Tip 2 diyabet (T2DM), karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmasının düzensizliği ile karakterizedir ve bozulmuş insülin sekresyonu, insülin direnci veya her ikisinin bir kombinasyonundan kaynaklanabilir. Üç ana diyabet tipinden T2DM tüm vakaların % 90'ından fazlasını oluşturur, T1DM ve GDM'dan çok daha yaygındır (De Fronzo, 2009).

Diyabet, sadece kan şekeri seviyelerinde yükselme olan bir hastalık değildir. Bir çok durumda böbrekler, kardiyovasküler sistem, retina, sinir sistemi ve karaciğer gibi periferik dokularda çok sayıda komplikasyonu beraberinde getirir. Bu patolojilerin semptomları ve endikasyonları oldukça iyi karakterize edilmiş olsa da, altta yatan moleküler mekanizmalar belirsizliğini korumaktadır (Stratton et al., 2001).

2.4.1.Mikrovasküler Komplikasyonlar

Diyabetik Nefropati

Diyabetik böbrek hastalığı (DKD) % 30-40 prevalans oranıyla T1DM veya T2DM 'un mikrovasküler bir komplikasyonu olarak gelişir. Diyabetik böbrek hastalığı, son dönem böbrek hastalığı (SDBY) vakalarının % 30-47'sini oluşturur ve diyabetle ilişkili ölümlerin başlıca sebeplerinden biridir. Kan şekeri düzeylerinin kontrolü, diyabetik böbrek hastalığının ilerlemesini azaltır. Diyabetli hastalarda kan şekeri düzeyinin sıkı kontrol edilmesine rağmen böbrek hastalığı gelişebilir. Oksidatif

stres ve lipotoksisite hastalığın ilerlemesinde kritik rol oynayabilir (Coca et al., 2012;Falkevall et al., 2017).

Böbreğin filtreleme, iyon dengesi ve kan basıncındaki işlevi, büyük ölçüde özel anatomik yapısına ve içerdiği çoklu hücre tiplerine bağlıdır. Böbrekte bulunan hücre tipleri arasında podositler, epitel hücreleri ve mezanjiyal hücreler bulunur. Diyabetik böbrek hastalığı, bozulmuş podosit fonksiyonu ve glomerüler bazal membrandan (GBM) ayrılması gibi böbrek dokusunda hem fonksiyonel hem de morfolojik değişiklikleri içerir. GBM'nin kendisi de kollajen tip IV ve VI gibi hücre dışı matris bileşenlerinin yanı sıra laminin ve fibronektin gibi ektopik birikimi nedeniyle kalınlaşır. Mezanjiyal matriks genişlemesi ile birlikte GBM kalınlaşması, glomerüler skleroz ve tübül-interstisyel fibrozise yol açar, bu da kendini albüminüri ve genel olarak bozulmuş glomerüler filtrasyon hızı (GFR) olarak göstererek böbrek fonksiyonuna zarar verir (Meng, et al., 2015).

Diyabetik Retinopati

Diyabetik retinopati, diyabetin sık görülen bir komplikasyonudur. Hastaların yaklaşık % 20'sinde diyabet tanısı anında diyabetik retinopati vardır ve hastaların % 40-45'inde hastalığın seyri sırasında retinopati gelişir. Diyabetik retinopati, retina mikrovaskülatür'ün endotel hücreleri ve endotel hücre fonksiyonunu desteklemek ve düzenlemek için endotel hücrelerinin altında yatan perisitlerde işlev bozukluğunu içerir. Kısaca, hiperglisemi ile oluşan oksidatif stres endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantıları bozar ve perisitlerin ayrılmasını ve apoptozunu indükler. Perisit kaybı, diyabetik retinopatideki çok erken patolojilerden biridir. Hiperglisemi, sonunda apoptoza yol açan ve kan-retina bariyeri geçirgenliğini artıran endotel hücrelerinden perisitlerin ayrılmasına yol açar (Liu et al., 2018;Miloudi et al., 2019).

Diyabetik Nöropati

Diyabet hastalarının yaklaşık yarısı, diyabetik nöropati olarak bilinen otonom ve periferik sinir sistemlerinde komplikasyonlar yaşar. Bir çok durumda, diyabetik nöropati, ellerde ve alt uzuvlardaki periferik duyuşal sinir uçlarını etkiler, ağrı, yanma, karıncalanma hissi ve uyuşmaya sebep olur. Hastalık ilerledikçe alt ekstremitelerdeki motor sinir uçları hasar görekere denge kaybına ve his kaybı ile ayak uyuşmasına sebep olur. Sinirlerde periferik hasara ek olarak, uyluk veya pelvik gibi proksimal bölgelerde diyabetik nöropatinin geliştiği ve proksimal-distal gradyan gösterdiği durumlar da vardır (Pham et al., 2011;Schwarz et al., 2020).

2.4.2. Makrovasküler Komplikasyonlar

Koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, periferik arter hastalığı komplikasyonlarıdır. Bu komplikasyonlar T2DM ile ilişkili mortalite ve morbiditenin en önemli kısmını oluşturmaktadır (Murray and Lopez, 1996). Kardiyovasküler hastalık (KVH), diyabetli hastalarda en sık görülen mortalite ve morbidite nedenidir. T2DM hastalarının % 30'dan fazlası kardiyovasküler komplikasyonlardan muzdariptir ve T2DM bağlı ölümlerin yaklaşık yarısı KVH nedeniyle meydana gelmektedir (Bornfeldt and Tabas, 2011). Ateroskleroz, arterlerin içinde plak oluşumu sürecidir ve T2DM'lu hastalarda en yaygın KVH formlarından birini temsil eder. Ateroskleroz birçok faktöre bağlı olarak gelişebilir. Hiperglisemi, aterosklerotik lezyonların gelişimi endotelial hücre disfonksiyonunu teşvik ederek ateroskleroz için büyük bir risk faktörünün oluşmasına neden olmaktadır (Low Wang et al., 2016).

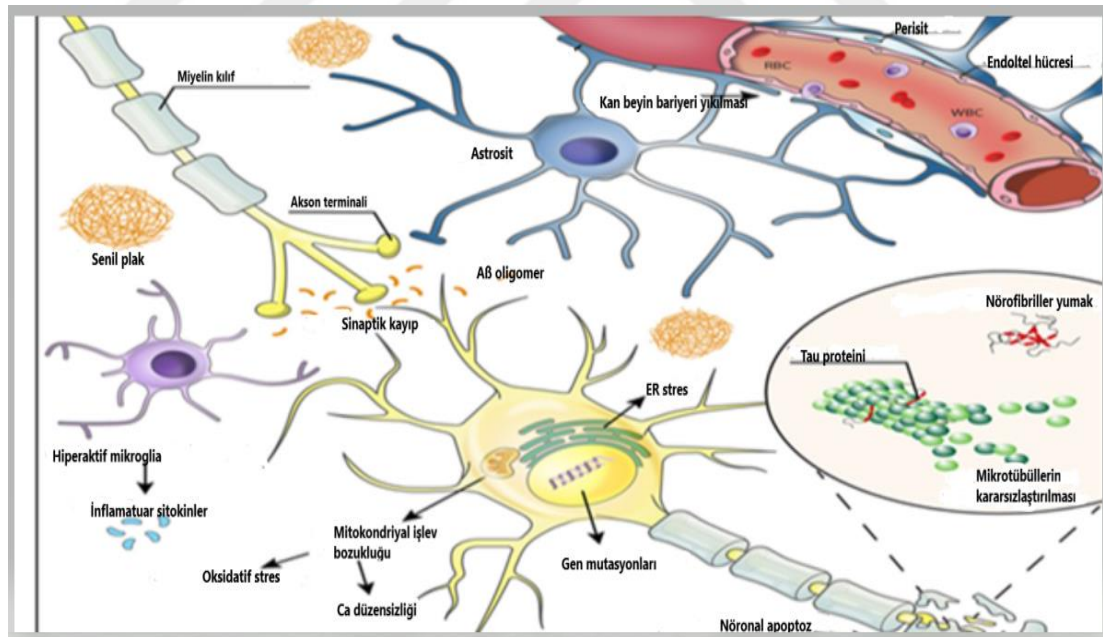
Diabetes mellitus, özellikle T2DM, sıklıkla lipid metabolizmasındaki bozukluklarla ilişkilidir. Yüksek plazma serbest yağ asitleri seviyeleri, insülin direncine önemli ölçüde katkıda bulunarak çok önemli bir rol oynar. Serbest yağ asitleri, karaciğerde çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) sentezini artırarak ve kolesterilester transfer proteini sayesinde, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL)'yi, LDL alt fraksiyonlarını artırarak ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterolü azaltıcı yönde etki ederek diyabetik dislipidemi oluşumunu destekler. Bu aterojenik lipoprotein profili ateroskleroz gelişimine katkıda bulunur ve T2DM'da en yaygın ölüm nedeni olan kardiyovasküler olayların yaşanması riskini artırır (Steinmetz, 2003).

Alzheimer

Yaşlı insanlar arasında en yaygın demans türü olan Alzheimer hastalığı (AD), dünya çapında yaklaşık 35 milyon insanı etkilemekte ve bu nedenle toplumun önemli bir sağlık sorunudur. Alzheimer klinik olarak ilerleyici hafıza kaybı ve bilişsel işlevde kademeli bir düşüşle kendini gösterir ve bireyin tipik olarak tanıdan 3-9 yıl sonra erken ölümüyle sonuçlanır. Alzheimer hastalığı kombine intraserebral vasküler hastalığı olup diğer vakaların % 13 ile 17'sini oluşturur (Querfurth and La Ferla, 2010). Her yıl tüm dünyada 4.6 milyon yeni AD olgusu geliştiği tahmin edilmektedir (Ferri et al., 2005). Yaşı 60-65 arasında olan popülasyonda görülme sıklığı yaklaşık olarak % 0.1 iken 85 yaşın üzerinde görülme sıklığı % 47'ye kadar çıkmaktadır (Evans et. al., 1989).

Nöropatolojik olarak AD, özellikle hipokampus ve kortekste dramatik bir nöron ve sinaps kaybı, amiloid- β ($A\beta$) peptidi içeren nöritik plakların hücre dışı birikimi ve hiperfosforile edilmiş hücre içi nörofibriler yumaklar (NFY) ile tau proteinin varlığı ile karakterize edilir. Genetik çalışmalar, amiloid- β veya tau disfonksiyonunun demansa neden olmak için yeterli olduğunu göstermiştir (Selkoe, 2001;Goedert and Spillantini, 2006).

Alzheimer hastalığında histopatolojik olarak senil amiod plaklar (SP), nörofibriler yumak (NFY) oluşumu, sinaps nöron kaybı ve beyinde belirgin bir atrofi saptanır (Katzman and Saitoh, 1991). Alzheimer hastalarının beyinlerinde gözlemlenen başlıca histolojik işaretler senil plaklar, nörofibriler yumaklar ve yaygın nöron kaybıdır. Alzheimer amiloid β -peptid ($A\beta$), normal koşullar altında sürekli olarak anabolize ve katabolize edilen fizyolojik bir peptittir. Asıl hastalığın oluşum mekanizması, amiloid- β - ($A\beta$) ve tau proteinin katılımına bağlıdır. Nörofibriler yumakların ana bileşenleri $A\beta$ senil plaklar ve tau proteinlerdir. AD'de beyinde yüksek seviyelerde $A\beta$ proteinin birikmesi; sinaps ve nöron kaybı ile karakterize nöronal fonksiyon bozukluğuna neden olur (Younkin, 1995;Iwata et al., 2000).

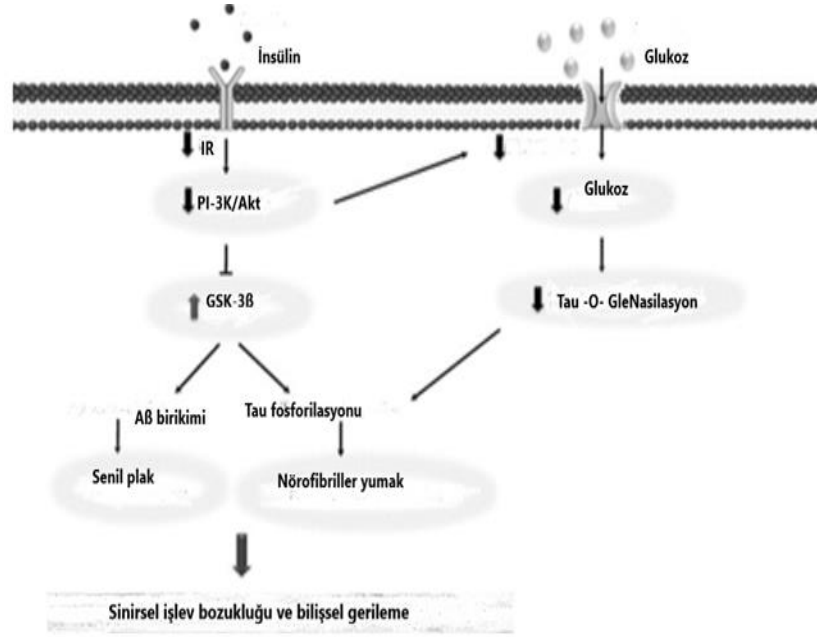


Şekil 2.1. AD'ye yol açan moleküler mekanizmalar. AD, Alzheimer hastalığı;Ap, amiloid-beta;BBB, kan-beyin bariyeri;ER, endoplazmik retikulum (Moayedı, et al., 2022).

Alzheimer hastalığı vakalarının çoğu sporadik olarak ortaya çıksa da, bazı nadir durumlarda Alzheimer hastalığı genetik olarak kalıtsaldır. Patolojik olarak Alzheimer hastalığı, beyin bölgelerinin hücre dışı boşluğunda senil plakların birikmesi ile

karakterize edilir. Senil plaklara ek olarak, meningeal ve serebral kan damarlarının duvarlarında aynı biyokimyasal bileşime sahip tortular bulunur. Senil plaklar, amiloid plakların nöronlarla toksik etkileşimini gösteren dejenere nöronlarla çevrilidir. Senil plakların ana bileşeni 4 kDa amiloid beta-peptitidir. Bu peptidin, kültürlenmiş nöronlara eklendiğinde veya sıçan beyinlerine enjekte edildiğinde nörotoksik özellikler sergilediği gösterilmiştir. Amiloid beta-peptid, proteolitik işleme yoluyla yüksek moleküler ağırlıklı bir öncül olan beta-amiloid öncü proteinden türetilir. Bazı ailelerde Alzheimer hastalığının erken başlamasından sorumlu mutasyonlar, beta-amiloid öncü proteini kodlayan gen içinde bulunur. Bu mutasyonlar, amiloid beta-peptid oluşumunu etkileyerek bu peptidin aşırı üretimine veya çok daha hızlı toplandığı ve çökelediği bilinen uzun formların üretilmesine neden olmaktadır (Haass, 1996).

AD vakalarının büyük çoğunluğu sporadiktir, yaşlanma, T2DM ve apolipoprotein E4 ana risk faktörleridir. İnsülin sinyal iletim yolundaki bir bozukluğun Sporadik Alzheimer (SAD) hastalığının oluşmasına neden olabilmektedir. Hem yaşlılıkta hem de SAD'de hem hiperkortizolemi hem de artan adrenerjik aktivite, nöronal insülin reseptörünün işlevini savunmasız hale getirebilir ve ATP üretiminin azalmasına neden olabilir. ATP'nin azalması hücrede tutulan yanlış ve hatalı katlanmış proteinler üreten endoplazmik retikulum golgi aygıtı ağının işlevine zarar verebilir. Sonuç olarak, hem insülin sinyali bozulması hem de ATP'yi tau proteininin hiperfosforilasyona iletmiştir. Bu olayların sonucunda, oksidatif beyin metabolizmasındaki anormallikler, SAD'nın iki ana morfolojik özelliği olan senil plaklar ve nörofibriler yumakların oluşumuna yol açar (Hoyer, 2004). Bu nörodejeneratif bozukluğun iki ana patolojik özelliği senil plakların ve nörofibriler yumakların (NFT'ler) varlığı ile bağlantılı olarak, beyin insülin sinyalindeki bozukluğun, SAD etyopatogenezinin altında yatan neden olduğu öne sürülmüştür (Correia et al., 2011).



Şekil 2.2. Sporadik Alzheimer hastalığı patolojisinde beyin insülin sinyalinin rolü (Correia et al., 2011).

Alzheimer'a neden olan moleküler, patolojik ve davranışsal değişikliklerin etkileri tam olarak ortaya konmamıştır. Özellikle hipokampus'un oksidatif stres ve nöro-inflamasyon ile birlikte beyin glukoz metabolizması bozuklukları beyin dokularında mitokondriyal disfonksiyona ve apoptoza yol açtığı düşünülmektedir. Böylece, hipokampus ve serebral kortekste amiloid-beta ($A\beta$) plaklarının ve nörofibriller yumakların birikmesi, daha fazla oksidatif hasar, iltihaplanma ve nöronal dejenerasyon ve ardından ilerleyici öğrenme ve hafıza bozukluğuna neden olur. Alzheimer hastalığında beyin glukoz metabolizması ve insülin direnci etkisiyle beyinde oluşan biyokimyasal değişikliklerden ve bilişsel işlev bozukluğunun oluşmasında sorumlu görülmektedir. Glukoz, metabolik değişikliklerin oluşumunun streptozotosin ile indüklenen diyabetojenik hayvan modellerinde, Alzheimer hastalığında bulunan klinik değişikliklere benzer olduğu ve ilerleyen öğrenme ve hafıza kaybı olduğu bildirildi (Salkovic-Petrisic et al., 2009; Correia et al., 2011).

Günümüzde yapılan çalışmalarda T2DM'lu hastalarda Alzheimer hastalığı (AD) geliştirme riskinin çok yüksek olduğu gösterilmektedir. Gerçekten de, 65 yaşından büyük kişilerde demansın ana nedenlerinden biri olan AD, insülin direnci (IR) ve ayrıca beynin işleviyle bağlantılı olan T2DM ile ilgili diğer metabolik risk faktörleri ile ağırlaşabilmektedir. AD teşhisi konan ve aynı zamanda IR ve T2DM semptomlarını gösteren kişiler için "tip 3 diyabet" adı verilen yeni bir terim önerilmiştir. Sonuç

olarak, AD ile ilişkili genetik ve epigenetik değişikliklerin rolü birçok çalışma ile doğrulanmıştır (Moayedı et al., 2022).

T2DM ve Alzheimer hastalığı arasında bir bağlantı olduğunu gösteren birçok çalışma bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada düşük insülin seviyeleri ve duyarlılığının, asetilkolin sentezindeki azalmanın AD'ye yol açabileceği bildirildi (Rivera et al., 2005). Başka bir çalışmada beyin hücrelerinde amiloid birikimlerinin DM hastalarında kontrol gruplarına kıyasla daha fazla olduğunu saptandı (Janson et al., 2004). Farelerde yapılan bir çalışmada beyin insülin direnci ile davranış bozuklukları arasında moleküler bir bağlantı olduğu gösterildi (Kleinridders et al., 2015).

Beta Amiloid Protein

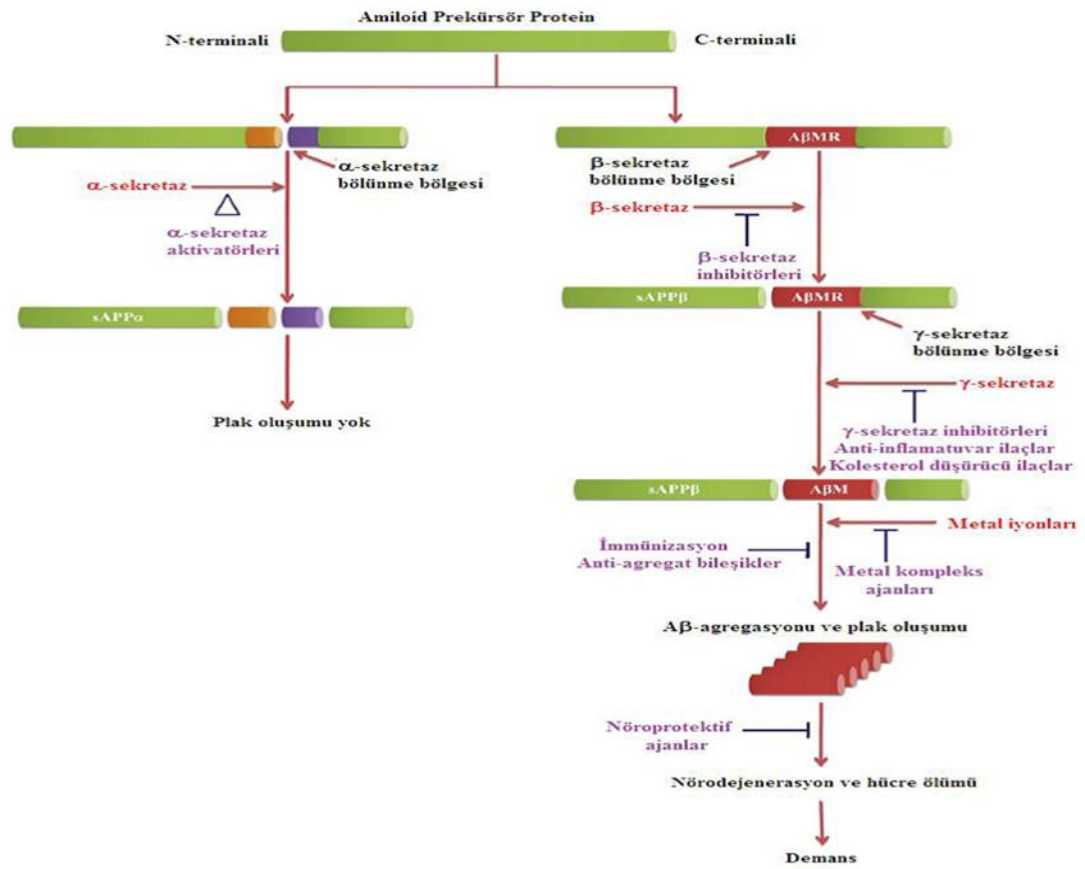
Amiloid protein vücutta oluşan protein birikimi veya plak oluşumu için kullanılan bir terimdir. Amiloidler hücre dışı çözünmez lifli protein agregatlarıdır. Amiloid fibrillerin beta-tabaka özellik göstermesi karakteristik bir özelliktir. Bu nedenle çökelti oluşturan proteinlerin yapısı değiştirilir ve genellikle uygun olmayan katlanmalar gösterirler (Cardenas-Aguayo et al., 2014).

AD'deki temel nöropatolojik değişiklik olan amiloid plaklar farklı morfolojik yapılarda olabilir ancak ana bileşeni amiloid beta proteindir ($A\beta$). $A\beta$ amiloid 40-42 aminoasitten oluşan bir protein olup daha büyük bir transmembran protein olan, 19. kromozomda kodlanan ve işlevi tam olarak anlaşılamamış bir transmembran protein olan amiloid prekürsör protein (APP)'den proteolitik yolla oluşur (Glennner et. al., 1984; Masters et. al., 1985). APP, integral glikoproteindir ve merkezi sinir sisteminde (CNS) en bol bulunan proteinlerden birini temsil eder. İnsan dokularında her yerde eksprese edilir ve plazma zarının yanı sıra endoplazmik retikulum (ER), golgi aygıtı ve mitokondri gibi çeşitli organellerde bulunur (Rhein and Eckert 2007).

Amino asitlerin sayısı ve dizisine göre değişen birkaç amiloid- β türü vardır; 40 ve 42 amino asitli olanlar beyinde en bol bulunandır. Amiloid β , APP'nin metabolizma ürünlerindendir. APP'nin nörotrofik ve nöroprotektif aktivitesi olabilir. $A\beta$ amiloid'in normal fonksiyonu ise bilinmemektedir. Solübl amiloid fibrillerinin oluşması, AD'deki ilk patolojik olay olabilir ve nöritik plak oluşumuyla sonuçlanabilir. Bütün transmembran proteinlerde olduğu gibi APP'nin de hücre içi karboksi ucu, membran içinde seyreden 28 aminoasitlik bölümü ve hücre dışı amino ucu vardır. Amiloid β , APP'nin membran içi 28 aminoasitlik bölgesini de içeren bir parçasıdır. APP bir dizi proteolitik enzimle kesilerek metabolize edilir. Bu enzimlere α , β ve γ sekretaz adları

verilir. α -sekretaz APP'yi Amiloid β 'nin yaklaşık olarak ortasından keser. Amiloid β yerine APP ya da sAPP adı verilen ekstraselüler yeni protein meydana gelir. Bu molekülün hücre kültürlerinde nöronlar üzerine nörotrofik olumlu etkileri gösterildi. Halbuki, diğer iki enzim (β ve γ -sekretazlar), APP'yi amino ucundan (β -sekretaz) veya karboksil ucundan (γ -sekretaz) böler ve ürün olarak amiloid β oluşur. Oluşan Amiloid β 'ler 40 veya 42 aminoasit uzunluğundadır. Bunlardan daha fazla amiloidojenik olanı 42 aminoasitlik form olup ilk çökendir (Iwatsubo, et. al., 1994). Bu olayların sonucunda amiloid β diffüz plaklar halinde agreste olur ve bunlar yoğun nöritik plaklara dönüşür (Cummings, 2004).

Epidemiyolojik çalışmalar Alzheimer hastalığının tek bir faktöre bağlı olmadığına işaret etmektedir. Hastalığın oluşmasında yaşlanmaya bağlı olarak nöronal ve santral vasküler bozukluklar çok önemli bir role sahiptir. Bunun yanında kafa travmaları, virüs enfeksiyonları ve metabolik lezyonlar da Alzheimer hastalığı riskini artırmaktadır. Yapılan bir çalışma da yüksek miktarda doymuş yağ ile beslenmenin Alzheimer'e yakalanma riskini artırdığı ileri sürüldü (Morris, et. al., 2003).



Şekil 2.3. A β Agregasyonu ve plak oluşumu (Sarıkaya, 2018).

Tau proteini

Tau, çoğu dokuda bulunan ve periferik sinir sisteminde yüksek oranda eksprese edilen mikrotübül ilişkili bir proteindir. Nöronlarda hücre iskeletinin önemli bir bileşenidir. Tau, merkezi ve periferik sinir sisteminde yaygın olarak bulunur ve bu nedenle bir nöronal fosfoprotein olarak kabul edilir. Tau'nun nöronal yapının korunmasında ve sinaptik plastisitede yer almasına ek olarak, mikrotübüller, hücre gövdesinden yer değiştiren organellerin, proteinleri ve nörotransmitterleri içeren veziküllerin aksonal uzak sinapslara taşınması için gereklidir (Kosik, 1993).

Nörofibriler yumaklar (NFY)'lerin temel bileşeni hiperfosforile 'tau' proteindir. Tau 17. kromozom tarafından kodlanan mikrotübül asosiye protein (MAP) ailesinden bir proteindir. Mikrotübüllerin stabilizasyonu, hücre iskeletinin bütünlüğü ve aksonal transportta önemli rol oynar. AD patogeneğinde hiperaktif kinazlar veya hipoaktif fosfatazlar tau proteininin hiperfosforilasyonuna yol açarak mikrotübüllere bağlanma yeteneğini bozar. Bağlanmamış fosforile tau çözölemeyen çift sarmallı filamanlara polimerize olur. Bunlar zaman içinde intranöronal NFY'ler haline gelir. Bu sürecin yıllar süren uzun bir dönem olduğu düşünülmektedir. NFY sonunda hücre iskeletinin bütünlüğünü ve aksonal transportunu bozarak hücre ölümüne neden olur (Braak and Braak, 1991; Bennett et. al., 2004).

2.5. Serbest radikaller ve Oksidatif Stres

Köken ve terminoloji

Canlı metabolizmasında sürekli olarak oksidasyon olayları meydana gelmekte, dışarıdan alınan reaktif oksijen maddeleri de oksidasyon olaylarını hızlandırmaktadır. Serbest radikallerin canlı vücutunda artması sonucu hücre hasarının artmasına neden olmaktadır (Karabulut ve Gülay, 2016).

Serbest radikaller; dış yörüngelerinde eşleşmemiş bir veya daha fazla elektron bulunduran moleküller olup genellikle kararsız ve reaktiftirler. Bu nedenle çevrelerindeki atom ve moleküllere saldırırlar (Marzatico and Cafe, 1993). İnsan vücudunda ya nörotransmisyon ve inflamatuvar reaksiyonlar dahil yaşamsal süreçlerde önemli bir aracı olarak ya da gerçek süreçte rolü olmayan bir yan ürün olarakta oluşur (Magder, 2006). Bu olayın sonucu olarak, diğer bileşikler oksitleyebilen veya kolayca radikal oluşturabilen serbest radikaller veya diğer reaktif türleri ortaya çıkar. Bunlar kısmen indirgenmiş oksijen formları olup reaktif oksijen türleri (ROS) olarak tanımlanır (Kohen and Nyska, 2002).

Tablo 2.1. Fizyolojik olarak önemli reaktif oksijen türleri (ROS) (Bast et. al., 1991).

Radikaller	Radikal olmayanlar
Süperoksit (1O_2)	Hidrojen peroksit (H_2O_2)
Hidroksil ($\cdot OH$)	Hipokloröz asit ($HOCl$)
Peroksil (RO^2)	Ozon (O_3)
Alloksil ($RO\cdot$)	Singlet oksijen (1O_2)

Tablo 2.2. Fizyolojik olarak önemli reaktif nitrojen türleri (RNS) (Bast et. al., 1991).

Radikaller	Radikal olmayanlar
Nitrik oksit	Nitröz asit (HNO_2)
Azot dioksit ($NO_2\cdot$)	Nitrosil katyonu (NO^+)
	Nitroksil anyonu (NO^-)
	Peroksinitrit ($ONOO^-$)
	Alkil peroksinitritler ($ROONO$)

2.5.1. Yararlı etkiler

İnsan vücudunda reaktif oksijen türleri (ROS) ve reaktif nitrojen türleri (RNS), düz kas gevşemesi, ksenobiyotiklerin metabolizması ve istilacı mikroorganizmaları öldürmek için solunum patlaması dahil olmak üzere birçok önemli fizyolojik işlevi sergilemede yararlı etkileri vardır (Bast et al., 1991).

2.5.2. Zarar verici etkiler

Reaktif oksijen türleri (ROS) ve reaktif nitrojen türleri (RNS), deoksiribonükleik asit (DNA), ribonükleik asit (RNA), proteinler, karbonhidratlar ve lipidler dahil olmak üzere tüm biyomoleküllerle kolayca reaksiyona girerek zarar verir (Diplock et al., 1998).

Bu moleküllerle reaksiyon genellikle saldırıya uğrayan molekülden bir hidrojen atomunun çıkarılmasıyla başlar, böylece eşleşmemiş elektronu daha kararlı bir elektron çiftine dönüştürür. Alternatif olarak, bir hidrojen atomu yerine bir elektron transfer edilebilir. Elektrokimyasal bir bakış açısından, hidrojen veya elektron veren molekül oksitlenir. Sonuç olarak, serbest radikaller ve reaktif türler genellikle (pro)-oksidanlar olarak adlandırılır (Halliwell, 1993).

ROS ve RNS tarafından oluşan oksidasyonun hedefi, örneğin hücre zarında bulunan çoklu doymamış yağ asitleridir (Halliwell, 1993). Bu oksidasyon reaksiyonun başlaması ile saldırıya uğrayan yağ asidinden bir hidrojen atomunun çıkarılmasını ile lipid üzerinde eşleşmemiş bir elektronun bırakılmasını içerir. Bu yeni oluşan lipid radikali, stabilitesini artırmak için hızla oksijen ile reaksiyona girerek bir peroksil radikali oluşturur (Gutteridge, 1995). Daha sonra, bu peroksil radikali, ikinci bir yağ asidinden bir hidrojen atomu çıkararak yeni bir lipid radikalinin yanı sıra bir lipid

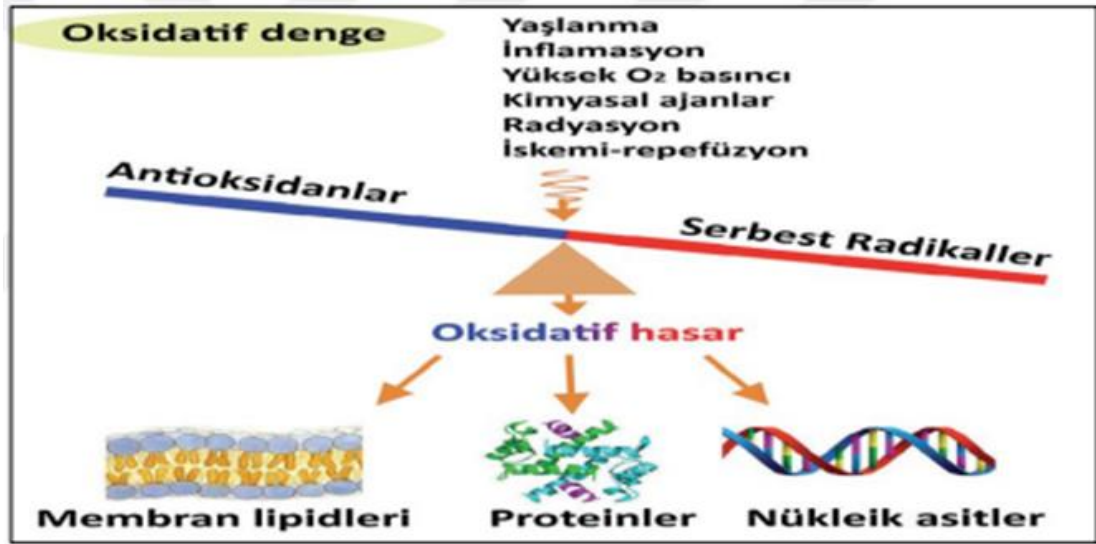
hidroperoksit oluşturur. Lipid peroksidasyonu olarak adlandırılan bu zincirleme reaksiyonun uzaması, eşleşmemiş elektronun bir molekülden diğerine sürekli olarak geçmesi ile gerçekleşir (Halliwell and Chirico, 1993). Bu zincirleme reaksiyonun sona ermesi ile iki reaktandan birinin, yani yağ asitlerinin veya oksijenin tüketilmesi, nispeten reaktif olmayan bir radikalın oluşması veya radikal olmayan bir çift oluşturmak için birleşecek iki radikalın reaksiyonu üzerinde meydana gelebilir. Lipid peroksidasyonu sırasında oluşan ürünler arasında 4-hidroksi-2-alkenaller ve üç karbonlu bileşik olan malondialdehit (MDA) bulunur (Halliwell and Chirico, 1993). MDA, DNA bazları ile reaksiyona girerek çeşitli hastalıkların patolojisinde yer alabilecek mutajenik lezyonlara neden olabilir (Spiteller, 2001).

ROS ve RNS' nin neden olduğu oksidatif hasar arasında DNA lezyonlarına, enzimlerin fonksiyon kaybına, artan hücre geçirgenliği, hücre üzerinde bozulmuş sinyalleşme ve hatta sonunda nekrotik hücre ölümü veya apoptoz oluşmasına yol açar (Kim et. al., 2006).

Sonuç olarak, reaktif türler tarafından indüklenen hasarın genellikle diyabet kanser ve kronik obstrüktif akciğer hastalıkları gibi çeşitli hastalıkların patofizyolojisinde rol oynadığı ileri sürülmektedir (Valko et al., 2006).

2.5.3. Oksidatif Stres

Normal durumlarda endojen antioksidan ağ, ROS ve RNS gibi reaktif türlere karşı yeterli koruma sağlar (Bast et. al., 1991). Ancak reaktif türlerin üretimi ile reaktif türlere karşı koruma arasında üretim lehine bir dengesizlik oluştuğunda oksidatif stres adı verilen bir durum ortaya çıkar. Oksidatif stres, artan oksidatif hasara neden olabilir ve serbest radikallerin ve ROS'un aşırı üretiminden veya endojen antioksidan savunma sisteminin bozulmasından kaynaklanabilir (Halliwell, 1993).



Şekil 2.4. Oksidatif denge (Özcan ve ark., 2015).

Mitokondrial elektron taşıma zincirinde 5 protein kompleksi vardır. Kompleks I, II, III, IV ve ATP sentaz (Kompleks 5) olarak soldan sağa düzenlenir. Glukoz, trikarboksilik asit (TCA) döngüsüyle metabolize olur. Elektron donörlerini oluşturur. Ana elektron donörü NADH, kompleks-I protein kompleksine elektron verir. Diğer elektron donörü TCA siklusu tarafından üretilen FADH_2 dir ve elektronları bağlayan süksinat dehidrogenaz tarafından oluşturulur. Kompleks-II bu iki kompleksin elektronlarını koenzim-Q yapısına iletir ve daha sonra koenzim-Q, kompleks-III, sitokrom-C, kompleks-IV ve nihayet moleküler oksijene yönelerek suya indirgenir. Elektron taşıma sistemi bu şekilde ayarlanır. Böylece ATP seviyesi kesin olarak düzenlenebilir. Elektronlar elektron taşıma zinciri (ETZ) düzeneğinde soldan sağa taşınır, bu elektronların enerjisi, protonları mitokondri iç membranındaki kompleksler; I, III ve IV boyunca pompalamak için harcanır. Bu akım mitokondrial membranda bir voltaj etkisi oluşturur. Bu voltaj gradyanının enerjisi ATP sentaz kompleksi aracılığıyla ATP sentezine yönlendirilir (Wallace, 1992; Trumpower, 1990). Bunlara ek olarak ayrışma proteinleri (UCP) ATP üretim hızını sabit tutacak bir şekilde voltaj gradyan akımını matrikse yönlendirerek ısı üretimine neden olur. Buna karşılık intrasellüler glukoz oranı yüksek diyabetik hücrelerde glukoz, TCA döngüsünde okside olur ve sonuçta daha fazla elektron vericisini (NADH ve FADH_2) elektron taşıma zincirine gönderir. Bunun bir neticesi olarak, mitokondrial membran boyunca voltaj gradyanı artar bu artış kritik eşiğe ulaşıncaya kadar devam eder. Bu noktada kompleks-III içindeki elektron transferi durur (Korshunov et al., 1997). Elektronlar koenzim-Q'ya geri döner. Bu elektronlar moleküler oksijene birer birer yönlendirilir

ve sonunda süperoksit üretilir. Süperoksit dismutaz enziminin, mitokondrial izoformu bu oksijeni degrade eder süperoksit serbest radikali daha az zararlı olan hidrojen peroksite (H_2O_2) dönüştürülür ve daha sonra katalaz enzimiyle H_2O ve O_2 ye indirgenerek zararsız hale getirilir (Du et al., 2001).

2.5.4. Diyabette Oksidatif Stres

Hem deneysel hem de klinik çalışmalar oksidatif stresin her iki tip diyabetin patogeneğinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Diyabette serbest radikaller orantısız olarak glukoz oksidasyonu, proteinlerin enzimatik olmayan glikasyonu ve ardından glike edilmiş proteinlerin oksidatif bozunması ile oluşur. Anormal derecede yüksek serbest radikal seviyeleri ve aynı anda antioksidan savunma mekanizmalarının azalması, hücrel organellerin ve enzimlerin zarar görmesine, artan lipid peroksidasyonuna ve insülin direncinin gelişmesine neden olabilir. Oksidatif stresin bu sonuçları, diabetes mellitus'un komplikasyonlarının gelişimini teşvik edebilir. Süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon redüktaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon seviyeleri, vitaminler dahil olmak üzere oksidatif stres biyobelirteçlerini değiştirir (Maritim et al., 2003).

Oksidatif stresin diabetes mellitus oluşumu ve gelişimindeki rolü çok önemlidir. Glikolitik, heksozamin, protein kinaz C, poliol ve ileri glikasyon son ürünü (AGE) yolları gibi farklı metabolik yollardaki çeşitli moleküler olay pro-oksidatif süreçler olarak tanımlanmış ve genellikle diyabetiklerde yüksek düzeydedir. Gliseraldehit-3-P dehidrojenazın poli-ADP-riboz polimeraz 1 tarafından inhibisyonu ve ardından enzim substratının (gliseraldehit-3-P) birikmesi, diyabetle ilişkili oksidatif stresin oluşmasında rol oynar. Artan gliseraldehit-3-P seviyesi, diyabette iki ana pro-oksidatif yolu aktive eder. Bunlardan birincisi AGE yolu ile metilglioksal sentezini aktive eder. İkincisi trioz fosfatların enzimatik olmayan fosforilasyonu diasilgliserol sentezini teşvik ederek protein kinaz C (PKC) yolunu aktive eder (Ighodaro, 2018).

Glutatyon (GSH) ve süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx) ve katalaz (CAT) enzimleri dâhil olmak üzere serbest radikaller için çeşitli endojen savunma mekanizmaları vardır. Aktiviteleri süperoksitleri, hidrojen peroksiti ve hidroksil radikallerini ortadan kaldırır. DM'deki serbest oksijen radikali oluşumu, glukozun oto-oksidasyonu ile ilişkilendirilmektedir (Soto et al., 2003).

Diabetes mellitus (DM), kronik hiperglisemi ile sonuçlanan, birçok çevresel ve genetik faktörden etkilenmekte olup biyokimyasal değişiklikler ile oksidatif strese neden olmaktadır (Knip et al., 2005; Bluestone et al., 2010). Bu da diabetes mellitus

hastalığının semptomlarının oluşmasında ve ilerlemesinde rol oynar, aşırı oksijen serbest radikali üretimine veya antioksidan sistemin etkinliğinin azalmasına neden olabilir (Baynes, 1991;Giugliano et al., 1996).

Yapılan deneysel bir çalışmada sıçanlarda streptozotosin (STZ) ile indüklenen diabetes mellitusun deneysel modellerinde oksidatif stresin arttığı bildirildi (Szkudelski, 2001). DM, glutatyon metabolizmasını bozulmasına ve antioksidan enzimler ile lipid peroksitlerin oluşumuna neden olmaktadır (McLennan et al., 1991;Strain, 1991).

DM’da görülen oksidatif stres, diyabetin ortaya çıkmasından ve hastalığın ilerlemesinden sorumlu tutulmaktadır (Pieper and Groos, 1988). Yapılan bir çalışmada deneysel olarak diyabet oluşturulan ratlarda oksidatif stresin, aşırı reaktif oksijen türleri (ROS) üretimi ve azalmış antioksidan savunma mekanizmasının bir sonucu olarak ortaya çıktığı bildirildi (Wolff and Dean, 1987).

Serbest oksijen radikallerine karşı savunmada, hücre içi antioksidan enzimler içerisinde SOD enziminin ilk basamak olabileceği düşünülmektedir (Michiels et al., 1994). Diyabette uzamış hipergliseminin, SOD enziminin progresif glikasyonuna ve dolayısı ile aktivitesinde azalmaya yol açtığı düşünülmektedir (Kedziora-Kornatowska et al., 1998). Buna ek olarak ROS’ların sinyal ileticileri gibi davranarak, nükleer faktör kappa B (NFkB) üzerinden, SOD gibi antioksidan enzimlerin gen ekspresyonunu azalttığı düşünülmektedir (Wiernsperger, 2003).

Oksidatif stres, reaktif oksijen türleri (ROS) veya reaktif nitrojen türleri (RNS)’nin artması sonucu oluşur (Mandal et al., 2013). Diyabette oksidatif stresin olası kaynakları glukozun otooksidasyonu, redoks dengelerindeki kaymalar, redükte glutatyon ve E vitamini gibi düşük moleküler ağırlıklı antioksidanların doku konsantrasyonlarının azalması ve SOD ve CAT gibi antioksidan savunma enzimlerinin yetersiz aktivite göstermesinden kaynaklanabilir (Seghieri et al., 2001;Haskins et al., 2003).

Yapılan çalışmalarda hücre içi ve hücre dışı glukoz konsantrasyonlarının artmasının oksidatif strese yol açtığı görüldü (Giugliano et al., 1996;West, 2000). Oksidatif stresin kaynağı mitokondriden sızan ROS’nin uyarılmasıdır. Bu olay pankreatik beta hücrelerinin apoptozu T1DM ve insülin direnci ile T2DM’un başlaması ile ilişkilidir. Diyabet başlangıcının altında yatan mekanizma çok karmaşıktır. Çünkü oksidatif stres hiperglisemiye neden olabildiği gibi, hiperglisemi de oksidatif strese neden olabilir (West, 2000).

Diyabette oksidatif stresin etiyolojisi pek çok değişik mekanizmadan kaynaklanır. Örneğin glukozun otooksidasyonu ile glikozillenmiş proteinler ve antioksidan enzimler oksijen radikallerini detoksifiye edemediklerinden oksijen radikal üretimi artar (Wolff, 1993;Giugliano et al., 1996). Bu mekanizmalara ilaveten diyabette oksijen radikallerinin üretiminden sorumlu iki mekanizma daha bulunmaktadır. Birincisi, glukoz metabolizması sonucu artan nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) düzeyi aracılığıyla yüksek glukoz düzeylerinin sitokrom P450 benzeri aktiviteyi stimüle etmesidir (Jain, 1989). Diğeri ise, T1DM'un ayırıcı özelliği olan ketozisin diyabetik hastalarda oksijen radikal üretimini artırmasıdır (Jain et al., 1998). Yapılan bir çalışmada diyabette görülen mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlara oksidatif stres'in etkisi araştırıldı. Hiperglisemi, hiperinsülinemi ve dislipidemi'nin oksidatif stresi indükleyip, endotel disfonksiyon ve ateroskleroza yol açtığı görüldü (Giugliano et al., 1996).

Diyabetik komplikasyonlarının oluşmasında oksidatif stresin indüklenmesinin anahtar role sahip olduğu düşünülmektedir. Ancak diyabette oluşan komplikasyonların oksidatif stresin hangi mekanizmalarını hızlandırdığı tam olarak bilinmemektedir. Antioksidanların koruyucu etkileri deneysel, klinik ve epidemiyolojik çalışmada araştırılmış ve antioksidanların diyabet ve komplikasyonlarının tedavisinde yardımcı olabileceği düşünülmektedir (Hamamcıoğlu, 2017).

2.6. Antioksidanlar

Vücutta oluşan veya dışarıdan alınan serbest radikallerin oluşturduğu hasara karşı vücudun bir takım antioksidan savunma mekanizmaları vardır. Bu antioksidan mekanizmalar serbest radikallerin neden olduğu reaksiyonu durdurarak, oksijeni veya metalleri bağlayarak, oksidasyonun teşvik etmiş olduğu zararları engeller. Bitkisel kaynaklı antioksidanlar, serbest radikal gidericisi, peroksit parçalayıcısı, enzim inhibitörleri ve sinerjistler olarak fonksiyon görürler. Antioksidanlar serbest radikallerin neden olduğu zararlı etkileri, düşük yoğunluklu lipoproteinleri (LDL) ve lipoprotein oksidasyonunu önleyerek sağlık üzerinde olumlu etkiler yapmaktadırlar (Nizamlıoğlu ve Sebahattin, 2010).

İnsan vücudu, hücrel bileşikler serbest radikaller, ROS ve diğer reaktif türlerin neden olduğu hasarlardan korumak için ayrıntılı bir antioksidan savunma sistemi içerir. Bir antioksidan, "oksitlenebilir bir substrata kıyasla düşük konsantrasyonlarda mevcut olduğunda, o substratın oksidasyonunu önemli ölçüde geciktiren veya engelleyen herhangi bir madde" olarak tanımlanmıştır (Sies, 1993).

Hücresel bileşiklerin oksitlenmesini önlemek için radikaller veya diğer reaktif türlerle doğrudan reaksiyona giren antioksidanlar, enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanlar olarak alt bölümlere ayrılabilir (Pisoschi and Pop, 2015).

2.6.1.Enzimatik antioksidanlar

Reaktif türlerle reaksiyona girer ve daha sonra verimli bir şekilde geri dönüştürülür. Aslında, enzim bir katalizör görevi görür. Sonuç olarak, koruma sağlamak için bu enzimlerin yalnızca küçük miktarlarına ihtiyaç vardır. Önemli antioksidan enzimler, süperoksit dismutazlar, katalaz ve glutatyon peroksidazlardır (Diplock et al., 1998).

Tablo 2.3. Fizyolojik olarak önemli enzimatik antioksidanlar(Bast, et. al., 1991).

Enzim	Reaksiyon
Süperoksit dismutazlar (SOD)	$2O_2^- + 2H^+ \rightarrow H_2O_2 + O_2$
Katalazlar	$2H_2O_2 \rightarrow O_2 + 2H_2O$
Glutatyon peroksidazlar (GPx)	$2GSH + H_2O_2 \rightarrow GSSG + 2H_2O$
	$2GSH + ROOH \rightarrow GSSG + ROH + H_2O$

2.6.2.Enzimatik olmayan antioksidanlar

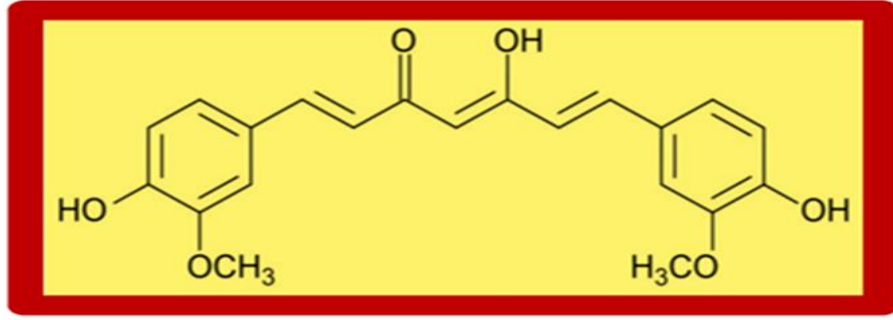
Hidrofilik ve hidrofobik antioksidanlar olarak ikiye ayrılabilir. Hidrofobik antioksidanlar arasında α -tokoferol(E vitamini), karoteneidler ve ubiquinol-10 bulunur ve çoğunlukla lipoproteinlerde ve hücre zarlarında yer alır. Hidrofilik süpürücüler arasında glutatyon, askorbat ve ürik asit bulunur. Ağırlıklı olarak sitozolik, mitokondriyal ve nükleer sulu bölmelerde bulunabilir. Toplam antioksidan savunmaya katkıda bulunan en önemli endojen hidrofilik antioksidanlar glutatyon, askorbik asit ve ürik asittir (Chaudiere and Ferrari-Iliou, 1999).

Tablo 2.4. Fizyolojik olarak önemli enzimatik olmayan antioksidanlar(Bast, et. al., 1991).

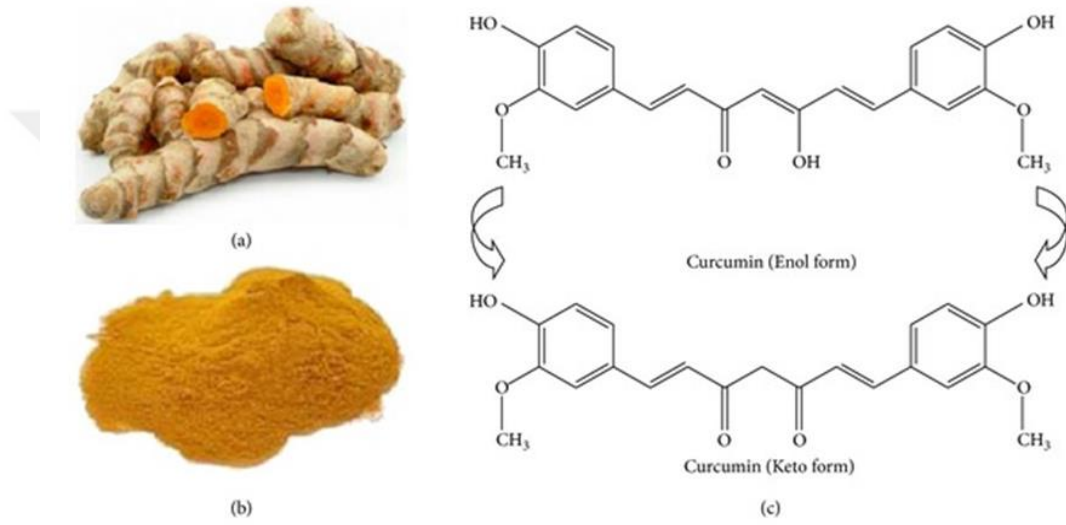
Hidrofilik	Hidrofobik
Glutatyon (GSH)	α -Tokoferol (E vitamini)
Askorbat (C vitamini)	karotenoidler
Ürik asit	Ubikinol-10

2.6.3. Curcumin

Binlerce yıldır insanlık, şifalı otlar olarak bitki özlerini veya bitkileri kullanmaktadır. Toksik olmayan, kolayca bulunabilen refah ve sağlık üzerinde etkisi olan doğal olarak oluşan tıbbi maddelere ilgi artmaktadır (Pluta et al., 2022).



Şekil 2.5. Curcumin kimyasal yapısı (Pluta et al., 2022).



Şekil 2.6. Zerdeçal, curcumin ve kimyasal yapısı. (a) zerdeçal kökü, (b) kristalize curcumin tozu, (c) curcuminin enol ve keto formları (Zhang et al., 2013).

Şifalı bir bitki olan curcumin, sindirime yardımcı olmak için ve mutfak baharatı olarak yaygın olarak kullanılır. Sağlık profesyonellerinin ve sıradan insanlar arasında çeşitli klinik kullanımlar için curcumin kullanması zerdeçala artan ilgi ile küresel curcumin pazarını körüklemektedir (Peterson et al., 2018).

Curcuma longa zencefil ailesinin bir üyesidir. Güney ve Güneydoğu Asya'ya özgüdür; Zerdeçal bu bitkinin köksapından elde edilir. Zerdeçal geleneksel tıpta uzun bir kullanım geçmişine sahiptir. Çin ve Hindistanda gıdalarda köri olarak da kullanılan baharattır (Hatcher et al., 2008). Zerdeçal'ın yumrulu köksapı baharat, boya ve tıbbi bitki olarak kullanılır (Salehi et al., 2020).



Şekil 2.7. *Curcuma longa* bitkisi (Hatcher et al., 2008).

Curcumin (diferuloilmetan kimyasal yapısı) Zerdeçal kökünde bulunan ana curcuminoidir. Zerdeçal bitkisi Zingiberaceae familyasının çok yıllık bir bitkisidir (Salehi et al., 2019). Ticari zerdeçal özütlerindeki ana curcuminoidleri yapısal olarak curcumin (~% 75), demetoksicurcumin (~% 20) ve bisdemetoksicurcumin (~% 5)'lerden oluşur (Stanic, 2017).

Curcumin antioksidan, antiamiloid, antimikrobiyal, antineoplastik, bağışıklık düzenleyici ve nöroprotektif etkilere sahiptir (Adamczak et al., 2020; Jakubczyk et al., 2020). Birkaç moleküler yol üzerindeki bu etki mekanizması, çok sayıda moleküler hedefe sahip olabilen curcumin'in kendine özgü kimyasal yapısından kaynaklanmaktadır. Biyolojik etkiler arasında reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretiminin inhibisyonu, özellikle inflamatuvar hastalıklar için kilit rol oynar (Stanic, 2017).

Yapılan bir çalışmada, curcuminin farklı mekanizmalar ve çoklu moleküler hedefler yoluyla T2DM'deki patolojik olayları iyileştirdiğini göstermiştir. Özellikle curcumin, lipid metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynar. Curcumin, kolesterol sentezini ve karbonhidrat yanıt elemanı bağlayıcı proteini (ChREBP) destekleyen sterol düzenleyici element bağlayıcı protein 1c (SREBP1c) gibi hepatik lipogenezde yer alan transkripsiyon faktörlerinin gen ekspresyonunu azaltır (Seo et al., 2008). Ayrıca curcumin, karnitin palmitoiltransferaz 1 (CPT1) ve açıl-CoA kolesterol açıltransferaz (ACAT) dahil olmak üzere lipid mobilizasyon enzimlerinin aktivitesini

arttırır (Jimenez-Flores et al., 2014). Yapılan deneysel bir çalışmada streptozotosin (STZ) ile indüklenen diyabetik sıçanlarda, 31 günlük bir süre boyunca bir yoğurt formülasyonu ile curcumin takviyesi (30-90 mg/kg vücut ağırlığı) yapılmış ve curcuminin anti-hiperglisemik, anti-hiperlipidemik etkisi olduğunu göstermiştir (Gutierrez et al., 2012).

Oksidatif stres, kanser, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, nöronal hücre hasarı ve hipoksi gibi birçok hastalığın patogenezinde ve özellikle sinir sistemi yaralanmalarında rol oynamaktadır. Bu konuyla ilgili birçok biyolojik etkenin yanı sıra curcuminin terapötik etkileri ön plana çıkmaktadır. Curcumin'in antioksidan etkinliği ile serbest radikalleri temizlediği, indirgeyici madde ve DNA hasar inhibitörü olduğu bildirildi (Noorafshan and Esfahani, 2013).

Oksidatif stres, T2DM'nin patogenezi ile ilişkilendirilmektedir. Curcumin'in lipid peroksidasyonunu süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz gibi antioksidan enzimler yoluyla azalttığı bildirildi (Jimenez-Flores et al., 2014).

Oksidatif stresin ötesinde, inflamasyon da T2DM'de ve komplikasyonlarının gelişmesinde önemli bir rol oynar. Deney hayvanlarında oluşturulan diyabet modellerinde, curcumin uygulamasının inflamasyona karşı savunmayı serumdaki IL-6, TNF- α , MCP-1 gibi inflamatuvar faktörlerin sayısını azaltarak ve NF- κ B sinyal yolunu baskılayarak yaptığı gösterildi (Jain et al., 2009; Zheng et al., 2018b). Yapılan deneysel bir çalışmada STZ ile indüklenen diyabetik sıçanlara, curcumin türevi olan tetrahidrokurkuminin (80 mg/kg vücut ağırlığı) 45 günlük bir süre boyunca uygulanması sonucunda, açlık kan şekeri % 55 oranında azaldığı ve antioksidan savunmalarını artırdığı gösterildi (Karthikesan et al., 2010).

Yapılan bir çok araştırmada, curcumin'in farklı demans türlerinde bilişsel eksiklik ve nöropatoloji üzerindeki iyileştirici etkileri vurgulandı (Khurana et al., 2012; Ringman et al., 2012). A β protein kaynaklı nöronal hücrelerde oksidatif stres AD'nin bir nedeni olabilir. AD'de patolojik ve farmakolojik yaklaşımlardan biri antioksidan tedavisidir (Pratico and Delanty, 2000; Varadarajan ve ark., 2000). Bu nedenle, doğal oksidan olan curcumin, AD'nin önlenmesi ve tedavisi için potansiyel bir bileşik olarak araştırılmaktadır (Park et al., 2008).

Curcumin, pleiotropik biyolojik özelliklere sahip doğal bir polifenolik bileşiktir. Hipokampusun CA1 bölgesindeki piramidal nöronların gözlenen ölümü ve atrofisi, iskemik beyin nörodejenerasyonu ve Alzheimer hastalığı için tipik değişiklikler olarak kabul edilir. İnsan ve hayvan beyinlerinin iskemi sonrası çalışmalarda amiloid plaklar

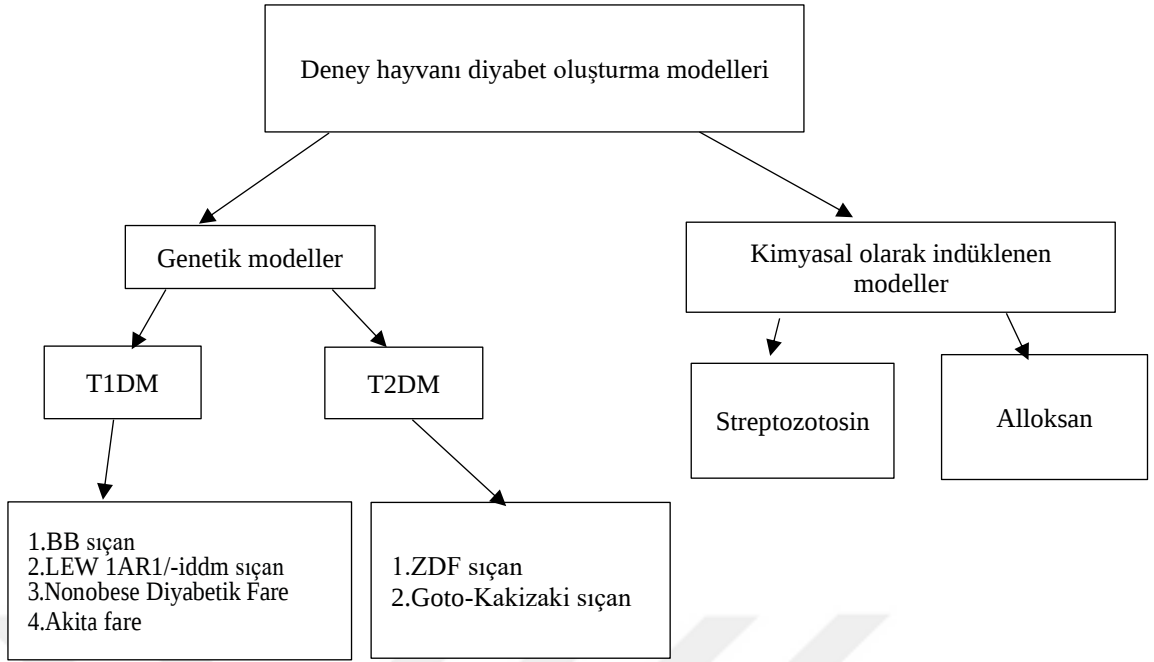
ve nörofibriler yumakların varlığı gösterildi. Curcumin'in önemli bir terapötik özelliği, yaşlanmayla ilişkili hücrel proteinleri, yani amiloid ve tau proteinini etkileyerek, iskemi sonrası kümeleşme ve çözünmezlikleri önleyebilmesidir. Curcumin ayrıca amiloid ve tau proteinlerinin yapısını etkileyerek nörotoksisiteyi azaltır. Hayvan serebral iskemi modellerinde yapılan çalışmalar, curcuminin enfarktüs hacmini, beyin ödemi, kan-beyin bariyeri geçirgenliğini, apoptozu, nöroinflamasyonu, glutamat nörotoksisitesini azalttığı, otofaji ve oksidatif stresi inhibe ettiği gösterildi. Mevcut veriler, curcuminin hem rejeneratif tıpta hem de post-iskemik nörodejenerasyon gibi nörodejeneratif bozuklukların tedavisinde yeni bir terapötik madde olabileceğini düşündürmektedir (Pluta et al., 2022).

Yapılan son araştırmalar da "geleneksel" curcumin için bilimsel bir temel sağlamış ve curcuminin diyabet ve buna bağlı bozuklukların önlenmesi ve tedavisinde önemli rolü olduğu gösterilmiştir. Curcumin, insülin direnci, hiperglisemi, hiperlipidemi ve adacık apoptozu ve nekrozu azaltıcı yönde etkinliği bulunmaktadır. Ayrıca; curcumin, diyabetin karaciğer bozuklukları, adiposit disfonksiyonu, nöropati, nefropati, vasküler hastalıklar, pankreas β hücre disfonksiyonu ve diğer komplikasyonları içeren diyabet ve diyabetik bozuklukların tedavisinde aktif olarak yer almaktadır (Zhang, et al., 2013; Abdulmalek et al., 2021; Naghdi et al., 2022).

2.7. Deneysel Diyabet Oluşturma Modelleri

Diyabeti daha kapsamlı araştırmak için birçok deneysel bilimsel çalışma yapılmakta ve diyabetik hayvan modelleri sıklıkla tercih edilmektedir.

Deneysel çalışmalarda kullanılan çeşitli ilaçlar ve kimyasallar, diyabete neden olmaktadır. Streptozotosin ve Alloxan bu amaçla kullanılan diyabetojenik ajanlar olup hücre yıkımı ile insanlardaki Tip I Diyabet'e benzer şekilde diyabet oluşturmaktadırlar (Öztürk ve ark., 2002).



Şekil 2.8. Diabetes mellitus hayvan modellerinin özeti (Al-Awar et al., 2016).

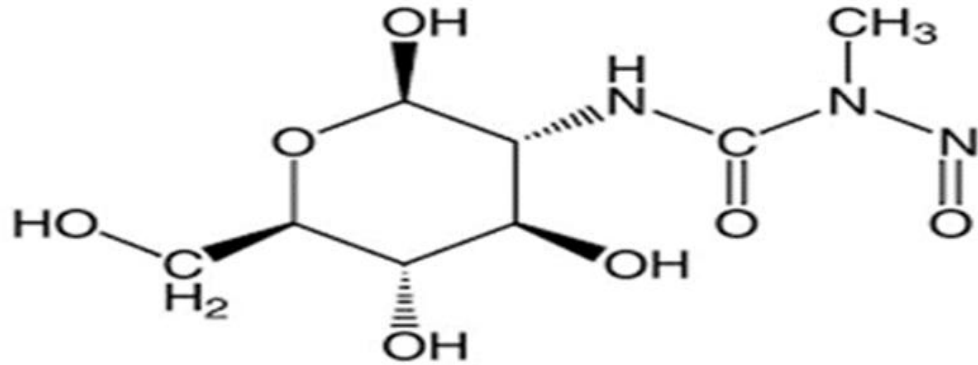
2.7.1. Genetik modeller

Tip 1 diabetes mellitus modeli oluşturmak için kullanılan biyolojik yetiştirme (BB) sıçanları, erkekler ve dişiler arasında benzer bir insidansla diyabet geliştirir ve sıçanların yaklaşık % 90'ı sekiz ila on altı haftalık arasında diyabet hastalığı oluşur (Ono et al., 1988). LEW 1AR1/-iddm sıçanlar T1DM'su incelemek için benzersiz bir modeldir. Bu sıçanların 60 ile 90 günlük yaşta diyabet geliştiği ve yaygın olarak β hücre yıkımına yol açarak pankreas adacık iltihabının hızlı ilerlemesi ile karakterize olduğu yapılan çalışmada ortaya konuldu (Lenzen et al., 2001). Zucker Diyabetik Yağlı (ZDF) Sıçanları hiperfajiyi indükleyen mutasyona uğramış bir leptin reseptörü ile karakterize edilir ve sıçanlar 4 haftalıkken obezite oluşmaktadır (Phillips et al., 1996). T2DM oluşturma modellerinde kullanılan bu sıçanlar aynı zamanda hiperinsülinemik, hiperlipidemik ve hipertansiftir ve bozulmuş glukoz toleransı gösterirler (Srinivasan and Ramarao, 2007). Yaşamının erken bir aşamasında hafif hiperglisemi geliştiren Goto-Kakizaki (GK) sıçanı, obez olmayan bir model olarak kabul edilir. Goto-Kakizaki (GK) sıçanı tip 2 diyabet (T2DM) modeli çalışmalarında yaygın olarak kullanılır (Portha et al., 2001).

2.7.2. Kimyasal olarak indüklenen modeller

Streptozotosin (STZ)

STZ [2-deoksi-2-(3-(metil-3-nitrosoureido)-D glukopiranoz], *Streptomyces achromogenes* tarafından sentezlenir (Szkudelski, 2001). *Streptomyces griseus*'un metaboliti olan STZ'in antibiyotik, antitümöral ve karsinojenik etkileri vardır (Bell and Hye, 1983). STZ pankreas dokusu dışında böbrek ve karaciğerde de hasar oluşturur. Dokulara karşı iritan olduğundan uygulama sırasında damar dışına sızdırılmamalıdır. STZ -20 °C'de ışıktan korunarak saklanmalıdır. Çözeltisi uygulanmadan hemen önce taze olarak ve pH'sı 4 sitrat tampon içinde çözülerek hazırlanmalı ve 4 °C'de ışıktan korunarak hemen kullanılmalıdır (Bell and Hye, 1983). Al-Awar ve ark. (2016) yaptıkları bir çalışmada erişkin 140 ile 300 g ağırlığındaki sıçanlara 0.1 M sitrat tamponu (pH 4.5) içinde çözülmüş tek bir streptozotosin (STZ)'nin intraperitoneal enjeksiyonu ile 45-70 mg/kg doz aralığında diyabet oluştuğu bildirildi. Nishizono ve ark., (2000) yapmış oldukları bir çalışmada 45 (mg/kg) intraperitoneal STZ enjeksiyonu ile erişkin Sprague Dawley sıçanlarda diyabet oluştuğunu bildirdi. Çalışmamızda 45 mg/kg tek dozda streptozotosinin 0.1 M sitratta pH 4.5 iken intraperitoneal olarak uygulamasının ratları diyabetik yapmada yeterli olduğu görüldü.



Şekil 2.9. STZ kimyasal yapısı (Ashby ve Hilton, 1993).

Streptozotosin (STZ) Etki Mekanizması

İntraperitoneal veya intravenöz uygulama sonrası, Glut-2 taşıyıcısı yoluyla pankreasın beta hücresine girer ve DNA alkilasyonuna sebep olur (Szkudelski, 2001). PARP'ın (polimeraz) aktivasyonu müteakip NAD⁺ tükenmesine, hücresel ATP'de azalmaya ve insülin üretiminin daha sonra inhibisyonu neden olur (Sandler and

Swenne, 1983). STZ bir serbest radikal kaynağıdır. DNA hasarına ve sonrası hücre ölümüne sebep olur (Dekel et al., 2009).

STZ, pankreas beta hücrelerine toksik etkilidir. Yapısında bir glukoz molekülü içerdiği için plazma membranındaki glukoreseptörlere bağlanan STZ glukozla uyarılan insülin salımını durdurur. STZ'in temel etki yerlerinden biri de nükleer DNA'dır. STZ'in hücre içinde dekompozisyonu ile oluşan reaktif karbonyum iyonları DNA bazlarında alkilasyona sebep olur. Bunu DNA tamiri izler ve tamir sırasında görev alan poli (ADP riboz) sentetaz hücre içindeki nikotinamid adenin dinükleotidi (NAD) kullanarak NAD depolarını boşaltır ve ATP içeriğini azaltır. Böylece hücresel enerji depolarının tüketimi beta hücresinde nekroza yol açar (Bell and Hye, 1983; Szkudelski, 2001; Pickup, 2002). STZ 'ye bağlı oluşan DNA hasarında, STZ'nin nitrik oksit (NO) donörü etkisinin olduğu ileri sürülmektedir. Beta hücrelerine alınan STZ, NO'nun hücre içinde serbest kalmasına, dolayısıyla DNA ayrılmasına sebep olmaktadır (Kröncke et al., 1995). STZ uygulaması sonrası ksantin oksidaz sisteminin aktive olduğu ve buna bağlı hidrojen peroksit ve hidroksil radikallerinin üretildiği bildirildi (Nukatsuka et al., 1990).

Alloksan

Alloksan ürik asit türevi, antineoplastik bir ajandır. Genellikle monohidrat tuzu şeklinde bulunur. Hidrofiliktir ve nötral pH'da stabil değilken, pH 3-4'de stabildir. Nötral pH'da ve 37 °C'de yarılanma ömrü yaklaşık 1.5 dakikadır ve sıcaklık düştükçe yarılanma ömrü uzamaktadır. Solüsyonu 4 °C'nin altında muhafaza edilmelidir (Bell and Hye, 1983; Szkudelski, 2001; Srinivasan and Ramarao, 2007; Lenzen, 2008). Alloksan diyabetojenik etki için intravenöz (i.v.), intraperitoneal (i.p.) veya subkutan (s.c.) uygulanabilir. Alloksan genellikle insülin bağımlı olan tip I diyabet modelinde tercih edilmektedir (Szkudelski, 2001). Alloksanın düşük stabilitesi, kısa yarılanma ömrü ve solüsyonunun asidik olmasından dolayı i.v. kullanımının uygun olacağı ileri sürüldü (Szkudelski, 2001; Srinivasan and Ramarao, 2007). Tip I diyabet modeli oluşumu için diyabetojenik dozu sıçanlarda 40-45 mg/kg kabul edilmekle (Bell and Hye, 1983) birlikte Golfaman ve ark. (1998) yaptıkları deneysel çalışma da sıçanlar da i.v. yoldan tek doz 65 mg/kg alloksan uygulaması ile % 100 diyabet oluştuğu bildirildi.

Alloksan Etki Mekanizması

Alloksan, moleküler yapısı bakımından glukozla yüksek ölçüde benzerlik gösterir. Beta hücre membranında bulunan glukoz transport proteini 2 (GLUT2),

glukoz gibi alloksanın da beta hücreleri içine girmesini hazırlar. GLUT2 tarafından alloksana tanınan bu serbest giriş alloksanın beta hücre spesifitesinin bir nedenidir (Gorus et al., 1982). Alloksanın beta hücreleri tarafından uptake edilmesi hem diyabetojenik etkisinin temelini hem de alloksanın pankreas üzerindeki etkisinde hız kısıtlayıcı basamağını düzenlemektedir (Szhudelsky, 2001). Alloksanın diyabetojenik etkisinin ortaya çıkmasında temel etki mekanizması beta hücresinin glukoz sensörü olan glukokinazın spesifik inhibisyonu yoluyla glikoz kaynaklı insülin sekresyonunu seçici olarak inhibe eder. ROS oluşumunu indüklemeye yeteneği sayesinde beta hücrelerinin seçici nekrozu ile insüline bağımlı diyabet oluşmasına sebep olur (Szhudelsky, 2001;Lenzen, 2008).

Alloksan, redükte glutatyon (GSH), sistein ve sülfidril (-SH) grupları içeren proteinlere yüksek afinite gösterir. Özellikle -SH grubu içeren enzimlerden glukokinaz, alloksanın inhibisyonuna diğerlerinden daha duyarlı haldedir. Bu inhibisyona bağlı olarak alloksan glukoz oksidasyonunu ve ATP üretimini azaltır (Lenzen and Mirzaie-Petri, 1991). Glukoz, glukokinaz enzimindeki -SH grupları ile alloksanın etkileşmesini önler. Böylece glukoz, beta hücrelerinin alloksanın tahrip edici etkisinden korunmasına sebep olur (Lenzen et al., 1987). Alloksan toksisitesine karşı glukozun koruyucu özellik göstermesinde; moleküler olarak benzerlikleri sebebi ile GLUT2'nin glukoz varlığında alloksan transferini sınırlandırmasının da rol oynadığı düşünülmektedir. Alloksanın insüline bağımlı diyabet oluşturmadaki diğer mekanizma ise beta hücrelerine selektif nekroz yapmasıdır (Bell and Hye, 1983). Alloksanın beta hücrelerine spesifik nekroz oluşturmaya içerdiği oksijen reaktifleri sebebiyledir. Redoks tepkimeleri ile alloksanın son ürünü olan dialurik asite dönüşümü sırasında ortaya çıkan oksijen radikallerinin öncelikli hedefi pankreatik hücre DNA'larıdır (Munday, 1988).

Alloksanın intrasellüler kalsiyum homeostazını bozması, beta hücre nekrozunu hızlandırması ve diyabetojenik etkisini artıran bir diğer önemli özelliğidir. Alloksanla yapılan *in vivo* ve *in vitro* deneylerde, pankreasın beta hücrelerinde sitozolik serbest kalsiyum konsantrasyonunun yükseldiği görüldü. Alloksanın bu etkisi, beta hücrelerini depolarize etme özelliğine bağlı olarak voltaj bağımlı kalsiyum kanallarını açması ve kalsiyumun hücre içine geçişini arttırması sonucu oluşmaktadır (Kim et al., 1994).

Dünya çapında diabetes mellitus prevalansındaki artış nedeniyle, diyabetik sıçan modellerinin insan diyabetinin patogenezinin ve retinopati, nefropati ve nöropati gibi komplikasyonlarının aydınlatılmasında önemli bir rol oynadığına inanılmaktadır.

Ayrıca diyabetik sıçan modelleri, diyabet ve komplikasyonları için yeni ilaçların araştırılması ve geliştirilmesi için gereklidir. Bu nedenle, altta yatan mekanizmaların tanımlanmasına veya terapötik müdahalelerin test edilmesine izin verecek daha iyi diabetes mellitus (DM) modellerinin tasarlanmasına devam edilmelidir (Al-Awar et al., 2016).



3. MATERYAL VE METOT

3.1. Çalışmada Kullanılan Kimyasal Maddeler

-Otoanalizör Kitleri; total kolesterol (TK), glukoz (Glu), ürik asit (UA), aspartat transaminaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), total protein (TP), albümin (Alb), globülin (Glo) üre ve kreatinin,

-Total Beta Amiloid Protein kiti, tau protein ve insülin ELISA Kitleri, total antioksidan(TAS), total oksidan (TOS) kiti, On call plus nano kan stripleri,

-Kimyasallar, streptozotosin($C_5H_{15}N_3O_7$)(Cayman), curcumin(Chem Cruz), trisodyum sitrat dihidrat ($C_6H_5Na_3O_7 \cdot 2H_2O$) (Merck, % 99), sitrik asit monohidrat ($C_6H_8O_7 \cdot H_2O$) (Sigma-Aldrich, % 99.5), Etil alkol (C_2H_5OH) (Sigma-Aldrich, % 9).

-İlaçlar, Ksilazin(Rompun % 2 Bayer Türk Kimya San. Ltd.Şti. İstanbul), Ketamine (Ketamin HCL, Ketalar, EWL Eczacıbaşı Warner Lambert İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş. İstanbul),

3.2. Kullanılan Cihaz ve Ekipmanlar

Vorteks, Santrifüj (Hermle Z300K), Distile su cihazı, Derin dondurucu (-20 °C), Otomatik pipetler, Analitik terazi, pH metre, Homojenizatör, Eliza cihazı, Otoanalizör, Hassas terazi, Derin dondurucu (-80 °C, New Brunswick Scientific), Yüksek Hızlı Santrifüj (Nüve Model: CN180), Beckman Coulter AU5800 (ABD) spektrofotometre, Oral rat gavajı, On call plus glukometre cihazı, fantom ve eppendorf tüpler kullanıldı.

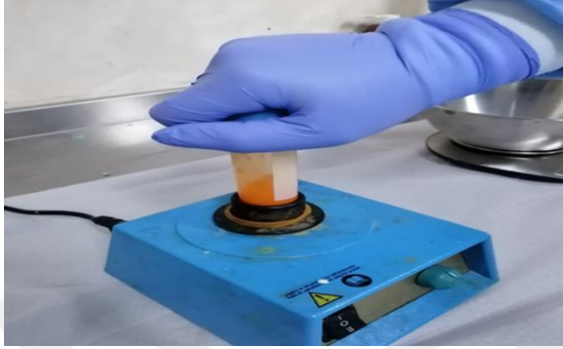
3.3. Materyal Temini ve Deneme Gruplarının Oluşturulması

Deney Hayvanı Temini: Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanlığının 03.03.2021 tarih ve 21/55 karar numaralı izni ile gerçekleştirildi.

Çalışma materyalini Erciyes Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezi (DEKAM)’nden temin edilen ağırlıkları 265 ± 10 g arasında değişen 40 adet erkek Wistar albino ırkı rat oluşturdu. Ratların birbirlerine zarar vermemeleri için ayrı ayrı standart kafeslerde (polietilen) tutuldu ve çalışma boyunca *ad libitum* olarak pellet sıçan yemi ve suyu ile beslendi. Ratlar için ideal olan % 65 rölatif nem oranında ve 21-24 °C ortam sıcaklığına sahip odalarda barındırılarak merkezi havalandırma ile hava sirkülasyonu sağlandı. Doğal gece/gündüz döngüsü olan 12saat gece/12 saat gündüz uygulaması yapıldı.

Curcuminin Hazırlanması:

Curcumin çözeltisi günlük taze olarak hazırlanıp uygulamadan önce vortex cihazı ile homojenizasyonu sağlanarak 100 mg/kg/gün olarak 1 ml içme suyunda çözdürülerek oral gavaj yoluyla 5 hafta verildi (Noorafshan and Karbalay-Doust, 2012; Bondan, et al., 2017).



Şekil 3.1. Curcuminin hazırlanması

Streptozosin'in (STZ) hazırlanması

Streptozosin (N-Metilnitrozokarbamoil)- α -D-glikozamin), 500 mg'lık ambalajlar şeklinde temin edildi. Deneyde kullanılan sitrat tamponu şu şekilde hazırlandı: 0.01 M Sitrat tamponu hazırlamak için 1.05 g (5 mmol) sitrik asit monohidrat (molekül ağırlığı 210.14 g/mol ve kimyasal formülü $C_6H_8O_7 \cdot H_2O$) bir miktar saf suda çözüldü. Sitrik asit monohidrat çözeltisi üzerine 1.47 g (5 mmol) trisodyum sitrat dihidrat (molekül ağırlığı 294.10 g/mol ve kimyasal formülü $C_6H_5Na_3O_7 \cdot 2H_2O$) eklendi ve hacim 500 mL'ye tamamlandı. 500 mL'ye tamamlanan karışımın pH'ı 4.5'e ayarlandı (Bell et al., 1983; Gutierrez et al., 2012).

Diyabet Modelinin Oluşturulması

Diyabet oluşturmak için 20 mM sodyum sitrat tamponu (pH: 4.5) içerisinde taze olarak hazırlanmış streptozotosin (STZ) çözeltisi 45 mg/kg olacak şekilde (tek doz) periton içi yolla ratlara enjekte edilerek diyabet oluşturuldu (Bell et al., 1983; Nishizono et al., 2000; Öztürk vd., 2002).

STZ enjeksiyonundan 3 gün sonra ratların kuyruk venasından enjektör ile bir damla kan alınıp glukoz düzeyi ölçülerek diabetes mellitus oluşumu kontrol edildi. Kan glukoz düzeyinin ölçümünde on call plus glukometre cihazı ve on call plus nano kan stripleri kullanıldı (Malcangio and Tomlinson, 1998; Al-Awar et al., 2016). Kan glukoz düzeyleri 250 mg/dl'nin üzerinde olanlar diyabetik olarak kabul edildi. Normal değer sınırları içerisinde olanlar ise çalışmadan çıkartıldı.



Şekil 3.2. Ratların kuyruktan alınan kan ile glukoz seviyelerinin ölçümü

Deney Gruplarının Oluşturulması

Çalışmada 265 ± 10 g ağırlığındaki 40 adet Wistar Albino erkek ratlar kullanıldı. Her grup sekiz rattan oluşacak şekilde beş gruba ayrıldı. Deneme süresi 35 gün sürdü. Denemenin başlangıcında ve haftalık olarak bütün ratların canlı ağırlıkları tartılarak kayıt edildi.



Şekil 3.3. Deney hayvanlarının canlı ağırlık ölçümleri

Deney gruplarındaki bütün ratların açlık kan glukoz düzeyleri deneyin başlangıcında ve haftalık olarak çalışmanın 7. 14. 21. 28 ve 35. günlerinde kuyruk veninden alınan kan örneklerinde glikometre (call on plus) ile ölçüldü.

Grup 1 (Kontrol grubu)

Sekiz rattan oluştu ve 5 haftalık deneme boyunca standart yem ve suyla beslendi. Çalışmanın 1. gününde bu gruba sadece 0.1 M 0.5 ml sitrat fosfat tamponu i.p. yolla enjekte edildi.

Grup 2 (Diyabetik grup)

Diyabet grubu 8 rattan oluştu ve 5 haftalık deneme boyunca standart yem ve suyla beslendi. Bu gruptaki hayvanlara çalışmanın 1. gününde diyabet oluşturulmak

üzere her birine 45 mg/kg olacak şekilde tek doz Streptozotosin (Cayman) 0.1 M sitrat fosfat tamponu pH:4.5 içerisinde intraperitoneal (i.p.) yolla verildi. Çalışmanın 3. gününde ratların kuyruk veninden alınan kan örnekleri glikometre (on call plus) ile stripe kan damlatılarak açlık kan glukoz değerleri ölçüldü. Açlık kan glukoz düzeyi 250 mg/dl ve üzerinde olan hayvanlar diyabetik kabul edilip çalışmaya devam edildi.

Grup 3 (Curcumin)

Sekiz adet rattan oluştu ve 5 haftalık deneme boyunca standart yemle beslemenin yanında curcumin 100 mg/kg/gün olarak 1 ml içme suyunda çözündürülerek oral gavaj yoluyla 5 hafta verildi (Noorafshan and Karbalay-Doust, 2012;Kanter vd., 2013;Lee, et al., 2016;Bondan et al., 2017).

Grup 4 (Diyabet +Curcumin grubu)

Diyabet+curcumin grubu 8 rattan oluştu ve 5 haftalık deneme boyunca standart yem ve suyla beslendi. Bu gruptaki hayvanlara çalışmanın 1. gününde diyabet oluşturulmak üzere her birine 45 mg/kg olacak şekilde tek doz streptozotosin (cayman) 0.1 M sitrat fosfat tamponu pH: 4.5 içerisinde intraperitoneal (i.p.) yolla verildi. Çalışmanın 3. gününde ratların kuyruk veninden alınan kan örneklerinde glikometre (on call plus) ile açlık kan glukoz değerleri ölçüldü (Ali vd., 2009). Açlık kan glukoz düzeyi 250 mg/dl ve üzerinde olan hayvanlar diyabetik kabul edilip çalışmaya devam edildi (Kuhad et al., 2008a;Kuhad et al., 2008b). Çalışmanın 1. günü itibariyle curcumin 100 mg/kg/gün olarak 1 ml içme suyunda çözündürülerek oral gavaj yoluyla 5 hafta verildi (Noorafshan and Karbalay-Doust, 2012;Kanter vd., 2013;Lee, et al., 2016;Bondan et al., 2017).

Grup 5 (Curcumin + Diyabet grubu)

Sekiz rattan oluştu ve bu gruptaki hayvanlara çalışmanın 1. günü itibariyle curcumin 100 mg/kg/gün olarak 1 ml içme suyunda çözündürülerek oral gavaj yoluyla 5 hafta süreyle verildi. Çalışmanın 28. gününde 45 mg/kg olacak şekilde tek doz Streptozotosin 0.1 M sitrat fosfat tamponunda çözülerek intraperitoneal verildi (Ali vd., 2009). Çalışmanın 31. gününde ratların kuyruk veninden alınan kan örneklerinde glikometre (on call plus) ile açlık kan glukoz değerleri ölçüldü. Açlık kan glukoz düzeyi 250 mg/dl ve üzerinde olan hayvanlar diyabetik kabul edilip çalışmaya devam edildi (Kuhad et al., 2008a;Kuhad et al., 2008b;Noorafshan and Karbalay-Doust, 2012;Kanter vd., 2013;Lee et al., 2016;Bondan et al., 2017).



Şekil 3.4. Rat oral gavaj sondası ile curcumin verilmesi

3.4. Sakrifikasyon Yöntemi

5 haftalık çalışma periyodu sonunda, 12 saatlik açlığı takiben, ksilazin (10 mg/kg canlı ağırlık intra peritoneal) ve ketamin (60 mg ketamin hidrasklorür/kg canlı ağırlık, intra peritoneal) genel anesteziyle ratların karın ve göğüs bölgesi açılarak direkt kalplerinden kanları alındı. Çalışma hayvanlarına anestezi/trankilizan altında servikal dislokasyon yöntemiyle sakrifikasyon/ötenazi yapıldı. Her bir ratın kafatası açılarak beyin dokusu çıkarıldı (Mishra ve Flora, 2008). Beyin dokusu tartılarak biyokimyasal testler yapılana kadar -20 °C’de saklandı.



Şekil 3.5. Rat intakardiyal kan alma

Beyin dokusunda ve serumda total beta amiloid protein, tau protein ve insülin düzeyi düzeyi ELISA yöntemi ile belirlendi.

Kan örnekleri antikoagulanlı boş tüplere alınıp oda ısısında bekletildi ve 3.000

rpm’de 3-5 dak. süreyle +4 °C’de santrifüj edilerek elde edilen serum örnekleri analiz edilene kadar -20 °C’de saklandı.



Şekil 3.6. Diyabet oluşturulan ratta beyin dokusunun çıkarılması

3.5. Biyokimyasal İnceleme

Serumda bazı biyokimyasal parametrelerin düzeyinin ölçülmesi

Serumda Beckman Coulter AU5800 (ABD) cihazında (Katalog no: Beckman Coulter İreland İnc. Lismeehan O’ Callaghan’s Mills Co. Clare İreland (001)703-527-3837) total kolesterol (TK), glukoz (Glu), ürik asit (UA), aspartat transaminaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), total protein (TP), albümin (Alb), globülin (Glo) üre ve kreatinin miktarları spektrofotometrik yöntemle otoanalizör cihazı kullanılarak ölçüldü. Bu cihazda kısaca; numune ve reaktifler cihaz tarafından uygun ölçülerde alınıp karıştırılarak belirli süre ve ısıda optik okuma yapılarak ilgili analiz sonuçları hesaplanmış olarak cihazdan alındı (TK; Lot No:2665, Glu; Lot No:2654, UA; Lot No:2616, AST; Lot No:2585, ALT; Lot No:2579, TP; Lot No:2611, Alb; Lot No:2603, Glo; Lot No:2575, üre Lot No:2637, kreatinin; Lot No:2637).

Beyin dokusu homojenizatının hazırlanması Total Beta Amiloid protein, Tau protein ve insülin düzeyinin ELISA ile belirlenmesi

Beyin doku homojenizasyonun hazırlanması için homojenizasyondan önce doku buz soğukluğunda PBS (0.01 mol / L, pH 7.0-7.2) ile yıkandıktan sonra tartıldı. Doku ufak parçalara ayrıldıktan sonra buz içinde homojenizatör ile 5-10 mL PBS ile homojenizasyon gerçekleştirildi. Daha sonra buz içinde 1 veya 2 defa da ultrasonikatör ile hücre membranını parçalanması sağlandı ve hücrenin daha iyi parçalanması için 2 kez dondurma çözündürme işlemi uygulandı. Homojenat 3000 x g’de, 4 °C 5 dk santrifüj edildi ve supernatant alikotlara bölünerek -20 °C analiz yapılana kadar muhafaza

edildi. Süpernatantlar kullanılarak ELISA testi yapıldı. Bu test için ratta spesifik beyin dokusu ekstraktında ölçümüne uygun total beta amiloid protein, tau protein ve insülin düzeyi ELISA test kitleri prosedürü takip edilerek yapıldı ve sonuçlar ELISA okuyucuda okunarak hesaplandı.

Total beta Amiloid protein düzeyi

Beyin doku supernatantlarında ve serumda Total beta Amiloid protein düzeyi ratta spesifik ELISA test kiti (SUNRED Elisa kit, cat no. 201-11-4073) ile belirlendi. ELISA testi üretici firmanın bildirdiği metoda göre gerçekleştirildi. ELISA testinin saptama aralığı 12- 3600 ng/L ve saptayabildiği en düşük konsantrasyonun da 11.85 ng/L olduğu bildirildi. Test metoduna göre öncelikle tüm solüsyonlar kullanılmadan önce oda sıcaklığına getirildi. Kit içerisinde bulunan hazır konsantre standart solüsyonundan (4000 ng/L) dilüsyonlar yapılarak standartlar oluşturuldu. Mikropleytin ilk ve son 6 kuyucuğuna 50 µl standart dilüsyonları, diğer kuyucuklara da 40 µl örnek ve 10 µl biotin antibody konuldu. Ayrıca başta ve sonda birer kuyucukta blank olarak ayrıldı ve bu kuyucuklara hiçbir solüsyon konulmadı. Blank olarak ayrılan kuyucuklar hariç olmak üzere diğer tüm kuyucukların üzerine 50 µl HRP-konjugat ilave edildi. Mikropleyt 37 °C’de 1 saat inkübe edildi. İnkübasyon süresi sonunda yıkama solüsyonu ile 5 defa yıkama gerçekleştirildi. Sonrasında tüm kuyucuklara 50 µl Substrate A ve 50 µl Substrate B solüsyonları eklendi ve karanlık ortamda 37 °C’de 10 dk inkübe edildi. Süre sonunda tüm kuyucuklara 50 µl stop solüsyonu eklendi ve 10 dk içerisinde 450 nm’ye ayarlanmış olan ELISA reader da okutuldu. Belirlenen OD450 değerleri Magellan Standard Tracker (V7-2) yazılımı ile standartlara ait OD450 değerleri dikkate alınarak hesaplandı.

Tau protein düzeyi

Beyin doku supernatantlarında ve serumda Tau protein düzeyi ratta spesifik ELISA test kiti (SUNRED Elisa kit, cat no. 201-11-4633) ile belirlendi. ELISA testi üretici firmanın bildirdiği metoda göre gerçekleştirildi. ELISA testinin saptama aralığı 3-640 ng/L ve saptayabildiği en düşük konsantrasyonun da 2.38 ng/L olduğu bildirildi. Test metoduna göre öncelikle tüm solüsyonlar kullanılmadan önce oda sıcaklığına getirildi. Kit içerisinde bulunan hazır konsantre standart solüsyonundan (800 ng/L) dilüsyonlar yapılarak standartlar oluşturuldu. Mikropleytin ilk ve son 6 kuyucuğuna 50 µl standart dilüsyonları, diğer kuyucuklara da 40 µl örnek ve 10 µl biotin antibody konuldu. Ayrıca başta ve sonda birer kuyucukta blank olarak ayrıldı ve bu

kuyucuklara hiçbir solüsyon konulmadı. Blank olarak ayrılan kuyucuklar hariç olmak üzere diğer tüm kuyucukların üzerine 50 µl HRP-konjugat ilave edildi. Mikropleyt 37 °C’de 1 saat inkübe edildi. İnkübasyon süresi sonunda yıkama solüsyonu ile 5 defa yıkama gerçekleştirildi. Sonrasında tüm kuyucuklara 50 µl Substrate A ve 50 µl Substrate B solüsyonları eklendi ve karanlık ortamda 37 °C’de 10 dk inkübe edildi. Süre sonunda tüm kuyucuklara 50 µl stop solüsyonu eklendi ve 10 dk içerisinde 450 nm’ye ayarlanmış olan ELISA reader da okutuldu. Belirlenen OD450 değerleri Magellan Standard Tracker (V7-2) yazılımı ile standartlara ait OD450 değerleri dikkate alınarak hesaplandı.

İnsülin düzeyi

Beyin doku supernatantlarında ve serumda insülin düzeyi ratta spesifik ELISA test kiti (AFG Bioscience Elisa kit, cat no.EK720161) ile belirlendi. ELISA testi üretici firmanın bildirdiği metoda göre gerçekleştirildi. ELISA testinin saptama aralığı 0.75-15 mU/L ve saptayabildiği en düşük konsantrasyonun da 0,2 mU/L olduğu bildirildi. Test metoduna göre öncelikle tüm solüsyonlar kullanılmadan önce oda sıcaklığına getirildi. Kit içerisinde çıkan hazır konsantre standart solüsyonundan (18 mU/L) dilüsyonlar yapılarak standartlar oluşturuldu. Mikropleytin ilk ve son 6 kuyucuğuna 50 µl standart dilüsyonları, diğer kuyucuklara da 40 µl örnek dillüenti ve üzerine 10 µl örnek eklendi. Mikropleyt 37 °C’de 30 dk inkübe edildi. İnkübasyon süresi sonunda yıkama solüsyonu ile 5 defa yıkama gerçekleştirildi. Blank olarak ayrılan kuyucuklar hariç olmak üzere diğer tüm kuyucukların üzerine 50µl HRP-konjugat ilave edildi. Mikropleyt 37 °C’de 30 dk inkübe edildi. İnkübasyon süresi sonunda yıkama solüsyonu ile 5 defa yıkama gerçekleştirildi. Sonrasında tüm kuyucuklara 50 µl Substrate A ve 50 µl Substrate B solüsyonları eklendi ve karanlık ortamda 37 °C’de 15 dk inkübe edildi. Süre sonunda tüm kuyucuklara 50 µl stop solüsyonu eklendi ve 15 dk içerisinde 450 nm’ye ayarlanmış olan ELISA reader da okutuldu. Belirlenen OD450 değerleri Magellan Standard Tracker (V7-2) yazılımı ile standartlara ait OD450 değerleri dikkate alınarak hesaplandı.

İnsülin Direncinin Hesaplanması

Genellikle laboratuvarların ölçüm birimleri itibariyle ülkemizde daha sık kullanılan hesaplama glukoz (mg/dL), insülin ise (uIU/mL) cinsinden olduğundan; ortalama 12 saatlik açlıktan sonra ölçülen kan şekeri (glukoz) değeri ile açlık insülin

değeri çarpılarak çıkan sonuç 405 e bölünmesine dayanan internetteki program kullanılarak HOMA-IR hesaplandı.

$$\text{HOMA-IR} = \text{Açlık Glukoz (mg/dL)} \times \text{Açlık İnsülin (uIU/mL)} / 405$$

Serumda ve Beyin dokusunda Total Antioksidan Seviye (TAS) Tayini

Beyin doku süpernatantlarında ve serumda total antioksidan seviyesi (TAS), Rel Assay Diagnostics'in Total Antioxidant Status kitine göre belirlendi. Kitin çalışma prensibine göre örnek içerisindeki antioksidanlar koyu mavi-yeşil renkli ABTS radikalini renksiz ABTS formuna indirger. Absorbsiyon miktarındaki değişim örneğin antioksidan miktarına bağlı olarak 660 nm dalga boyunda spektrofotometrik yöntemlerle ölçüldü.

Serumda ve Beyin dokusunda Total Oksidan Seviye (TOS) Tayini

Beyin doku süpernatantlarında ve serumda Total Oksidan Seviyesi (TOS), Rel Assay Diagnostics'in Total Oxidant Status kitine göre belirlendi. Örnek içerisindeki oksidanlar demir iyonu kenetleme kompleksini okside ederek ferik iyonla dönüştürdü. Oksidasyon reaksiyonu, tepkime ortamında bulunan bazı moleküller tarafından uzatıldı. Ferrik iyon asidik ortamda kromojenle renkli bir kompleks oluşturdu. Örnek içerisindeki oksidan miktarıyla doğru orantılı olacak şekilde spektrofotometrik absorbansta artış belirlendi.

Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) Total peroksidlerin, total antioksidanlara bölünmesiyle elde edilen oransal bir indekstir. OSİ'nin yüksek olması oksidatif stresin arttığını gösterir (Harma ve Erel, 2005).

$$\text{OSİ (Arbitrary Unit)} = \text{TOS } (\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Equiv./L}) / \text{TAS (mmol Trolox Equiv. /L)}$$

3.6. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analizler için SPSS statistical software for Windows (SPSS-PC, SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA, Rao 1973) kullanıldı. Gruplar arasında farklılığın belirlenmesinde One-way analysis of variance (ANOVA) testi ve Duncan's multiple range-test yapıldı. Gruplar arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla Pearson korelasyon analizi yapıldı.

4. BULGULAR

4.1. Haftalık Vücut Ağırlık Değişimi ve Kan Glukoz Düzeyi

Deneme boyunca her hafta düzenli olarak ratların ağırlıkları belirlendi (Tablo 4.1.'de her grupta yer alan ratların vücut ağırlıklarının haftalık değişimi gösterildi).

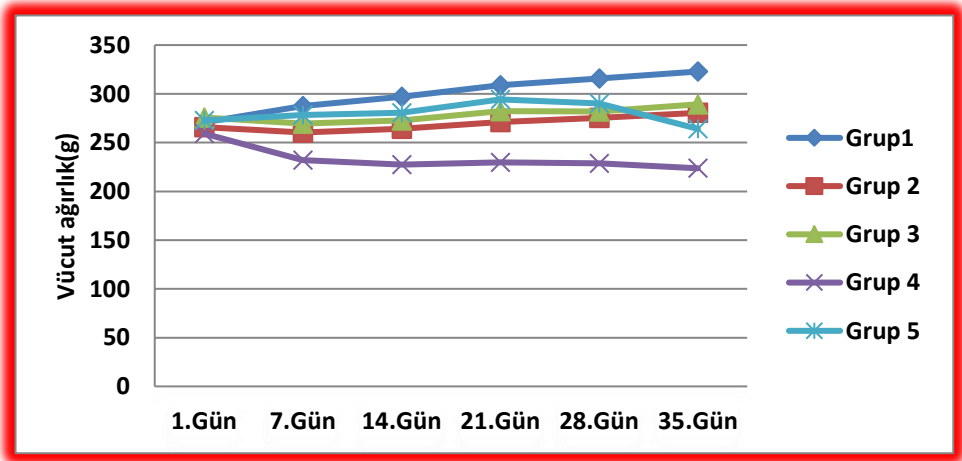
Tablo 4.1. Gruplarda yer alan ratların 1., 7., 14., 28. ve 35. günlerdeki vücut ağırlık (g) değişimleri.

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5
1.Gün	270.7±8.1	265.8±5.3	275.6±10	259.2±4.2	272.6±5.4
7.Gün	287.3±7.5 ^a	260.37±5.4 ^b	269.5±6.4 ^{ab}	232±7.3 ^c	278.3±6.3 ^{ab}
14.Gün	297±7.5 ^a	264.2±7.4 ^b	272.7±5 ^b	227.5±7.6 ^c	280.5±6.9 ^{ab}
21.Gün	309±8.79 ^a	271.2±8.3 ^b	282.1±4.7 ^b	229.8±8.8 ^c	294.2±8.1 ^{ab}
28.Gün	315.8±10 ^a	275.2±9.2 ^b	281.8±2.6 ^b	228.6±10.8 ^c	290±8.8 ^b
35.Gün	322.8±11.6 ^a	280.5±11.2 ^b	289.2±3.4 ^b	223.6±11.9 ^c	264.1±6 ^b

^{a, b, c}: Aynı sütunda farklı harflerle gösterilen gruplar arasındaki fark önemli (P<0.05)

Grup 1(kontrol), grup 2 (diyabet), grup 3 (curcumin), grup 4 (diyabet - curcumin), grup 5 (curcumin – diyabet)

Çalışmanın başlangıcında ratların vücut ağırlık ortalamaları yaklaşık olarak 265±10 g arasındaydı. Çalışma sonunda ise (5. haftada) vücut ağırlık değişimleri Grup 1, 2, 3, 4 ve 5'te sırasıyla, 322.1±11.6, 280.5±11.2, 289.2±3.4, 223.6±11.9, 264.1±6 g olarak belirlendi. 35. günde vücut ağırlık artışının en fazla kontrol (Grup 1) grubunda olduğu en az ise grup 4 olduğu görüldü (P<0.05), (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Gruplarda yer alan ratların 1., 7., 14., 21., 28. ve 35. günlerdeki vücut ağırlık (g) değişimleri.

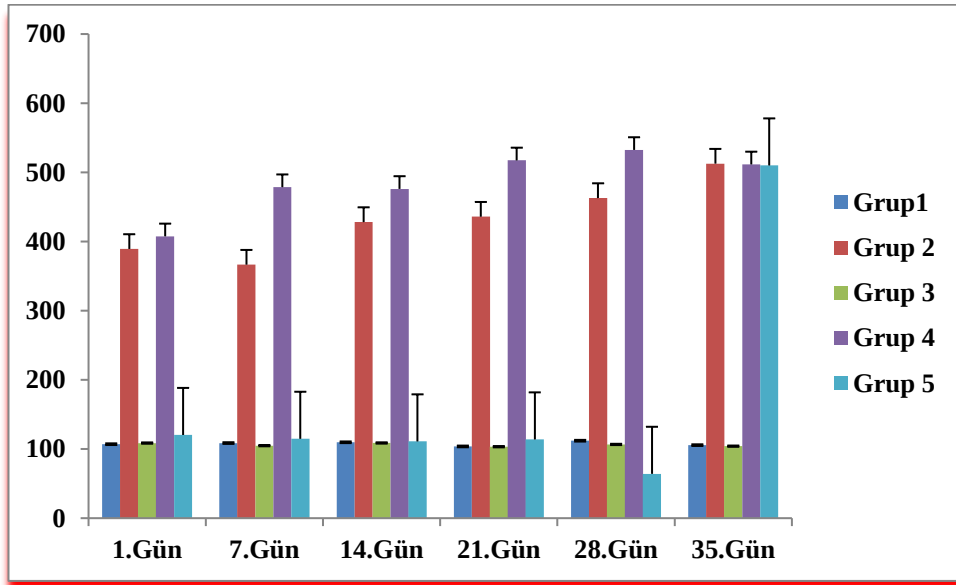
Deneme boyunca her hafta düzenli olarak ratların kan glukoz düzeyleri belirlendi.

Tablo 4.2. Graplarda yer alan ratların 1., 7., 14., 21., 28. ve 35. günlerdeki kan glukoz düzeyi (mg/dL) değışimleri

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5
1.Gün	107±3.3 ^a	389.2±31.3 ^b	108.6±3.2 ^a	407.5±29.5 ^b	120.3±3.6 ^a
7.Gün	108.6±3 ^a	366.5±35.7 ^b	104.8±12 ^a	478.6±38.9 ^b	114.7±3.2 ^a
14.Gün	109.7±4.8 ^a	428.1±28.1 ^b	108.7±3.5 ^a	476.1±31.5 ^b	111±3.8 ^a
21. Gün	103.7±2 ^a	435.9±39.7 ^b	103.3±3.8 ^a	517.3±27.3 ^b	113.8±2.4 ^a
28.Gün	112±8.7 ^a	462.9±28.6 ^b	106.6±2.7 ^a	532.4±29 ^b	64.1±10.9 ^a
35.Gün	105.6 ±2 ^a	512.6±26.3 ^b	104.1±2.1 ^a	511.5±29.8 ^b	510±23.6 ^b

^{a, b, c}: Aynı satırda farklı harflerle gösterilen gruplar arasındaki fark önemli (P<0.05)

Çalışmanın başlangıcında ratların kan glukoz seviyeleri Grup 1, 2, 3, 4, ve 5 ‘te sırasıyla 107±3.3, 389.2±31.3, 108.6±3.2, 407.5±29.5 ve 120.3±3.6 (mg/dL) olarak belirlendi. Çalışmanın sonunda ise ratların kan glukoz seviyeleri Grup 1, 2, 3, 4, ve 5 ‘te sırasıyla 105.62 ±2.02, 512.63±26.39, 104.12±2.15, 511.55±29.89 ve 510±23.66 (mg/dL) olarak belirlendi. Diyabet yapılan Grup 2 ve Grup 4 ‘de kan glukoz düzeyleri kontrol gruplara (Grup 1) göre önemli düzeyde yüksek olduğu (P<0.05) diğer gruplarda ise çalışmanın 21. gününe kadar aynı seviyede olduğu belirlendi. Çalışmanın 28. gününde Grup 5 ‘in kontrol gruplara (Grup 1) göre kan glukoz seviyeleri önemli seviyede düşük olduğu 64.12 (mg/dL), çalışmanın sonunda ise önemli seviyede yüksek olduğu 510 (mg/dL) belirlendi (P<0.05), (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Graplarda yer alan ratların 1., 7., 14., 21., 28. ve 35. günlerdeki kan glukoz düzeyi (mg/dL) değışimleri.

4.2. Serumda Bazı Rutin Biyokimyasal Parametrelerin Düzeyleri

Kontrol grubu Grup 1(kontrol), Grup 2 (diyabet) ve tedavi amacıyla verilen Grup 3 (curcumin), Grup 4 (diyabet - curcumin), Grup 5 (curcumin – diyabet) serumdaki aspartat transaminaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), total kolesterol (TK), glukoz (Glu), ürik asit (UA), düzeyleri Tablo 4.3'te sunuldu (ortalama±SE).

Tablo 4.3. Serumda bazı rutin biyokimyasal parametreler

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5
AST(U/L)	87.7±8.1 ^a	171.1±35.5 ^b	75.8±4.3 ^a	164.8±24 ^b	229.2±26.1 ^b
ALT(U/L)	48.87±2.9 ^a	153.75±10.1 ^b	55.87±3.1 ^a	135.25±28.6 ^b	154.75±22.5 ^b
TK (mg/dL)	65.5±1.1 ^a	75.25±3.1 ^{ab}	64.62±6.8 ^a	88.5±6.7 ^b	126.37±13.4 ^c
Glu (mg/dL)	105.62±2 ^a	527.65±32.6 ^b	104.12±2.1 ^a	515.5±33.6 ^{bc}	510±23.6 ^c
UA (mg/dL)	1.1±0.1 ^a	1.5±0.1 ^{ab}	1.3±0.1 ^{ab}	1.9±0.3 ^b	1.38±0.2 ^{ab}
HOMA-IR	2.38	10.59	2.2	11.3	10.35

^{a, b, c}: Aynı satırda farklı harflerle gösterilen gruplar arasındaki fark önemli (P<0.05)

Aspartat transaminaz aktivitesi Grup 1, 2, 3, 4 ve 5'te sırasıyla, 87.7±8.1, 171.1±35.5, 75.8±4.3, 164.8±24 ve 229.2±26.1 (U/L) belirlendi. Serumda AST düzeyi diyabet yapılan Grup 2, Grup 4 ve Grup 5'de kontrol gruplara (Grup 1) göre önemli düzeyde yüksek olduğu belirlendi (P<0.05). Diğer gruplarda ise yaklaşık olarak aynı seviyede olduğu bunun istatistik olarak önemli olmadığı belirlendi (P>0.05).

Alanin amino transferaz aktivitesi Grup 1, 2, 3, 4 ve 5'te sırasıyla, 48.8±2.9, 153.7±10.1, 55.8±3.1, 135.2±28.6 ve 154.7±22.5 (U/L) belirlendi. Serumda ALT düzeyi diyabet yapılan Grup 2, Grup 4 ve Grup 5'de diğer gruplara (Grup 1 ve Grup 3) göre önemli düzeyde yüksek olduğu belirlendi (P<0.05). Diğer gruplarda ise yaklaşık olarak aynı seviyede olduğu bunun istatistik olarak önemli olmadığı belirlendi (P>0.05).

Total kolesterol düzeyi Grup 1, 2, 3, 4 ve 5'te ise sırasıyla, 65.5±1.1, 75.2±3.1, 64.62±6.88, 88.5±6.7 ve 126.3±13.4 (mg/dL) belirlendi. Serumda TK düzeyi 4. haftada diyabet oluşturulan Grup 5'de kontrol gruplara göre arttığı (P<0.05) diğer gruplarda ise aynı seviyede olduğu bunun istatistiksel olarak önemli olmadığı belirlendi (P>0.05).

Glukoz düzeyi Grup 1, 2, 3, 4 ve 5'te ise sırasıyla, 105.6±2, 527.6±32.6, 104.1±2.1, 515.5±33.6 ve 510±23.6 (mg/dL) olarak belirlendi. Serumda diyabet yapılan Grup 2, Grup 4 ve Grup 5'de kan glukoz seviyesi diğer gruplara (Grup 1 ve Grup 3) göre önemli düzeyde yüksek olduğu belirlendi (P<0.05).

Ürik asit düzeyi Grup 1, 2, 3, 4 ve 5'te sırasıyla, 1.1±0.1, 1.5±0.1, 1.3±0.1,

1.9±0.3 ve 1.3±0.2 (mg/dL) belirlendi. Serumda UA düzeyinin diyabet yapılan Grup 2 kontrol gruplara (Grup 1) göre önemli düzeyde yüksek olduğu belirlendi (P<0.05). Diğer gruplarda ise kontrol grubuna göre artış olduğu ama bunun istatistiksel olarak önemli olmadığı belirlendi (P>0.05).

İnsülin direnci HOMA-IR skoru $\geq 2,5$ olanlar insülin direnci pozitif kabul edildiği için grup 1 ve 3'te HOMA-IR skoru $< 2,5$ altında ve insülin direncinin olmadığı grup 2, 4 ve 5 HOMA-IR skoru $\geq 2,5$ olduğu ve insülin direncinin olduğu belirlendi.

Tablo 4.4. Grupların Total protein (TP), albümin (Alb), globülin (Glo) düzeyleri

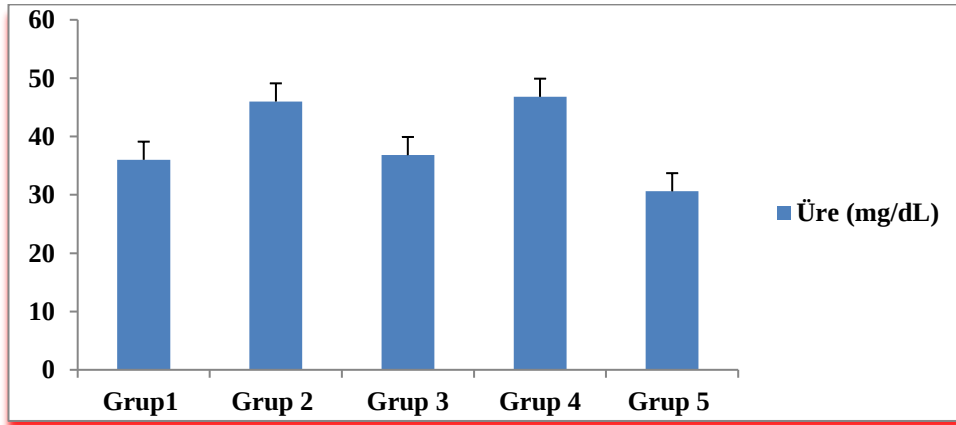
	TP (g/L)	Alb (g/L)	Glo (g/L)	Alb/Glo
Grup 1	56.11±1.25 ^{ab}	28.68±0.67 ^a	27.42±1 ^a	1.04±0.04 ^a
Grup 2	53±1.3 ^{ac}	26.7±1.1 ^a	26.3±0.88 ^a	1.03±0.05 ^a
Grup 3	58.7±0.53 ^b	29.08±0.29 ^a	29.61±0.7 ^a	0.98±0.03 ^a
Grup 4	55.4±1.48 ^{ab}	26.97±0.78 ^a	28.42±0.97 ^a	0.95±0.03 ^a
Grup 5	50.56±1.49 ^c	32.67±1.05 ^b	17.87±2.1 ^b	2±0.25 ^b

a, b, c: Aynı sütunda farklı harflerle gösterilen gruplar arası farklar önemli (P<0.05)

Tablo 4.5. Serumda üre ve kreatinin düzeyleri

	Üre (mg/dL)	Kreatinin (mg/dL)
Grup 1	36±1.8 ^{ab}	0.2±0.02 ^{ab}
Grup 2	46±5.8 ^{bc}	0.22±0.01 ^b
Grup 3	36.8±2.4 ^{abc}	0.2±0.02 ^{ab}
Grup 4	46.8±3.4 ^c	0.23±0.01 ^b
Grup 5	30.6±1.8 ^a	0.2±0.01 ^a

a, b, c: Aynı sütunda farklı harflerle gösterilen gruplar arası farklar önemli (P<0.05)



Şekil 4.3. Serumda üre düzeyleri

Üre düzeyi Grup 1, 2, 3, 4 ve 5'te sırasıyla, 36, 46, 36.8, 46.8 ve 30.6 (mg/dL) olarak belirlendi. Serumda üre düzeyinin diyabet yapılan Grup 2'de kontrol grubuna (Grup 1) göre yüksek olduğu (P>0.05) ve Grup 4 'de ise bu artışın istatistiksel olarak önemli olduğu belirlendi (P<0.05).

Tablo 4.6. Gruplar arasında korelasyon ilişkisi

	AST	ALT	CHOL	GLU	UA	TP	ALB	GLO	ALB/GLO	Üre	Kreatinin
AST	1	0.67**	0.66**	0.65**	0.20	-0.54**	0.03	-0.46**	0.41**	0.4**	0.006
ALT		1	534**	0.65**	0.17	-0.45**	-0.05	-0.33*	0.28	0.31	0.06
CHOL			1	0.46**	0.08	-0.51**	0.34*	-0.62**	0.57**	-0.05	-0.17
GLU				1	0.29	-0.58**	-0.24	-0.33*	0.17	0.27	0.15
UA					1	0.04	-0.12	0.1	-0.13	0.2	0.46**
TP						1	0.01	0.81**	-0.53**	-0.07	-0.10
ALB							1	-0.57**	0.79**	0.69**	-0.51**
GLO								1	-0.9**	0.34*	0.21
ALB/GLO									1	-0.43**	-0.3
Üre										1	0.44**
Kreatinin											1

AST ile ALT, CHOL, GLU, ALB/GLO ve Üre arasında önemli düzeyde pozitif korelasyon olduğu ($r=0.67^{**}$, $r=0.66^{**}$, $r=0.65^{**}$, $r=0.41^{**}$, $r=0.4$) belirlendi ($P<0.05$). ALT ile CHOL enzim aktiviteleri ve GLU arasında önemli düzeyde pozitif korelasyon olduğu ($r=0.534^{**}$, $r=0.65^{**}$) belirlendi ($P<0.05$).

CHOL ile GLU enzim aktiviteleri arasında önemli düzeyde pozitif korelasyon olduğu ($r=0.46^{**}$) bulundu ($P<0.05$).

UA ile Kreatinin enzim aktiviteleri arasında önemli düzeyde pozitif korelasyon olduğu ($r=0.46^{**}$) belirlendi ($P<0.05$).

TP ile GLO enzim aktiviteleri arasında önemli düzeyde pozitif korelasyon olduğu ($r=0.81^{**}$) saptandı ($P<0.05$). ALB ile ALB/GLO enzim aktiviteleri arasında önemli düzeyde pozitif korelasyon olduğu ($r=0.79^{**}$) belirlendi ($P<0.05$).

GLO ile Üre enzim aktiviteleri arasında önemli düzeyde pozitif korelasyon olduğu ($r=0.34^{*}$) belirlendi ($P<0.05$). Üre ile Kreatinin enzim aktiviteleri arasında önemli düzeyde pozitif korelasyon olduğu ($r=0.44^{**}$) bulundu ($P<0.05$).

4.3. Serumda Total Beta Amiloid protein, Tau protein ve insülin düzeyleri

Deneme grupları; Grup 1(kontrol), Grup 2 (diyabet), Grup 3 (curcumin), Grup 4 (diyabet - curcumin), Grup 5 (curcumin – diyabet).

Tablo 4.7. Serumda Total Beta Amiloid protein, Tau protein ve insülin düzeyleri

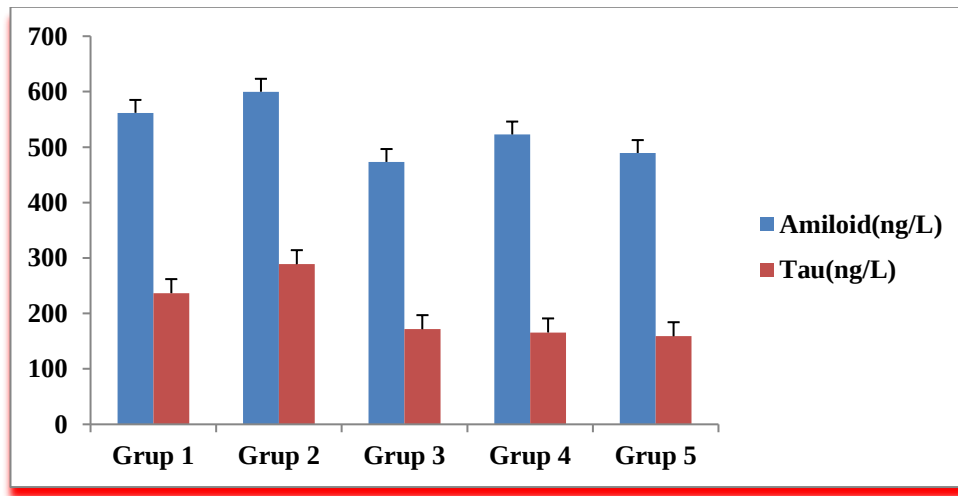
	Amiloid (ng/L)	Tau (ng/L)	İnsülin (mU/L)
Grup 1	561.8±23.3 ^{ab}	236.6±9.3 ^a	9.1±0.3 ^{ac}
Grup 2	599.9±18.2 ^b	288.8±13.5 ^b	8.1±0.2 ^b
Grup 3	473.3±3.6 ^c	171.6±11.2 ^c	8.9±0.1 ^b
Grup 4	522.8±6.4 ^{ac}	165.7±10.7 ^c	8.9±0.1 ^a
Grup 5	489.4±8.8 ^c	158.85±7 ^c	8.2±0.7 ^{bc}

a, b, c: Aynı sütunda farklı harflerle gösterilen gruplar arası farklar önemli (P<0.05).

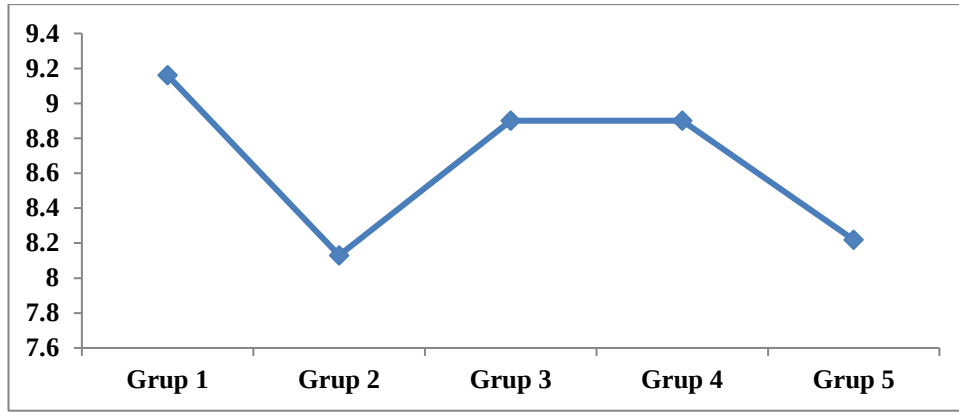
Serumda Total Beta Amiloid protein düzeyi Grup 1, 2, 3, 4 ve 5'te sırasıyla 561.8±23.3, 599.9±18.2, 473.3±34.6, 522.8±6.4 ve 489.4±8.8 (ng/L) olarak belirlendi. Grup 3 ve Grup 5'in kontrol gruplarına (Grup 1) göre önemli düzeyde düşük olduğu belirlendi (P<0.05). Grup 2'nin kontrol gruplarına (Grup 1)'e göre yüksek olduğu belirlendi (P>0.05).

Serumda Tau protein düzeyi Grup 1, 2, 3, 4 ve 5'te sırasıyla 236.62±9.3, 288.8±13.5, 171.6±11.2, 165.7±10.7 ve 158.85±7 (ng/L) olarak belirlendi. Tau protein düzeyi Grup 2 diğer gruplardan önemli düzeyde yüksek olduğu (P<0.05), curcumin uygulanan Grup 3, 4 ve 5 ise kontrol ve diyabet oluşturulan grubundan (Grup 1 ve 2) düşük olduğu belirlendi (P<0.05), (Şekil 4.4).

Serumda insülin düzeyi Grup 1, 2, 3, 4 ve 5'te sırasıyla 9.16±0.36, 8.13±0.2, 8.9±0.1, 8.9±0.1 ve 8.2±0.7 (mU/L) olarak belirlendi. Grup 2 ve Grup 3 (P<0.05) ile Grup 4 ve Grup 5'in (P>0.05), kontrol gruplarına (Grup 1) göre düşük olduğu bulundu (Şekil 4.5).



Şekil 4.4. Serumda total beta amiloid protein ve tau protein



Şekil 4.5.Serumda insülin düzeyleri

4.4. Beyinde Total Beta Amiloid protein, Tau protein ve insülin düzeyleri

Deneme gruplarının; Grup 1(kontrol), Grup 2 (diyabet), Grup 3 (curcumin), Grup 4 (diyabet - curcumin), Grup 5 (curcumin – diyabet) beyin dokusunda Total Beta Amiloid protein, Tau protein ve insülin düzeyleri tabloda sunuldu.

Tablo 4.8. Beyin dokusunda Total Beta Amiloid protein, Tau protein ve insülin düzeyleri

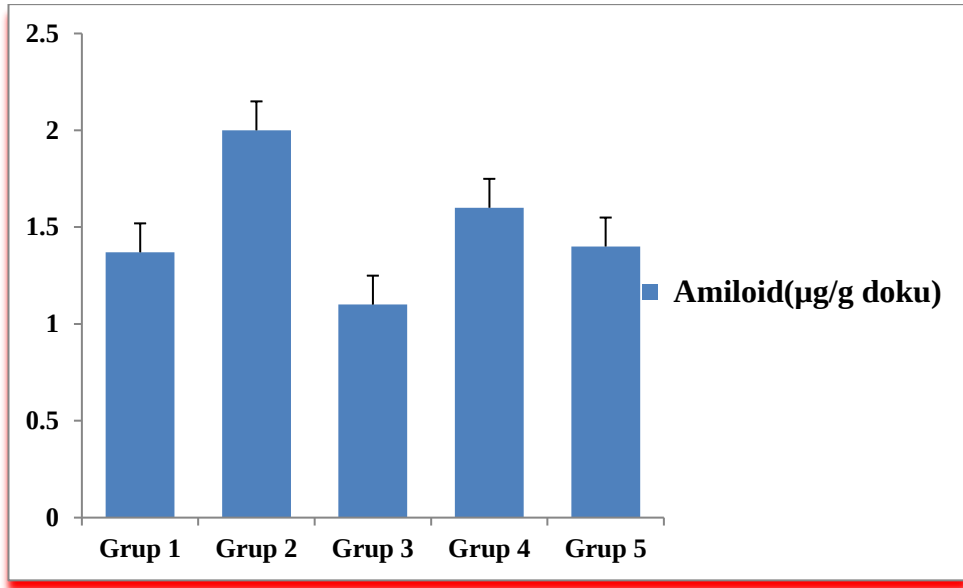
	β-Amiloid Protein (µg/g doku)	Tau (ng/g doku)	İnsülin (mU/g doku)
Grup 1	1.3±0.04 ^{ab}	131.1±11 ^a	43.2±0.7
Grup 2	2±0.2 ^c	190.9±7 ^b	40.5±1.3
Grup 3	1.1±0.01 ^a	120.2±7.3 ^a	40.9±0.7
Grup 4	1.6±0.04 ^{bc}	143.9±7.4 ^a	40.6±1
Grup 5	1.4±0.4 ^{ab}	133.7±7.9 ^a	40.4±0.4

a, b, c: Aynı sütunda farklı harflerle gösterilen gruplar arası farklar önemli (P<0.05).

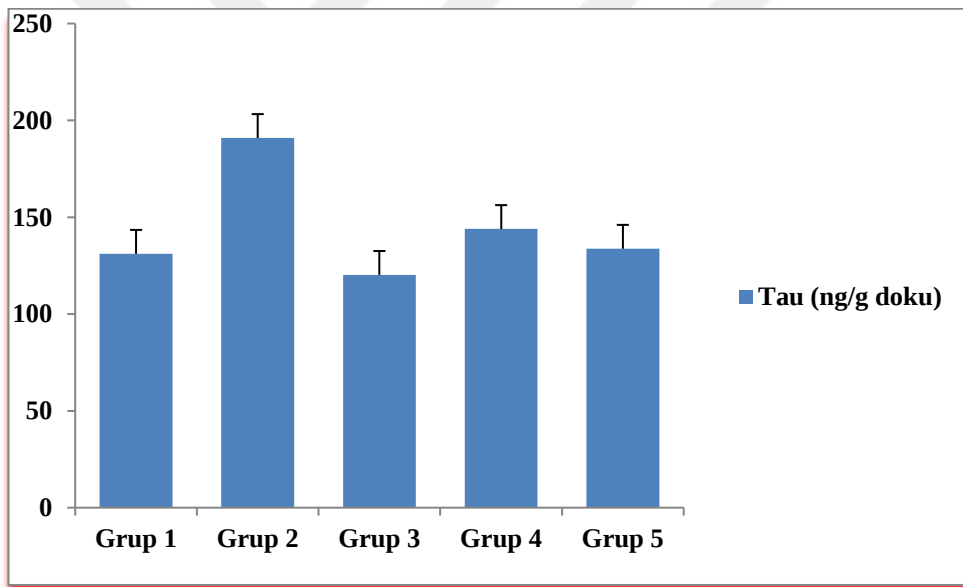
Beyin dokusunda Total β-Amiloid protein düzeyi Grup 1, 2, 3, 4 ve 5'te sırasıyla 1.37±0.04, 2±0.2, 1.1±0.01, 1.6±0.04 ve 1.4±0.4 (µg/g doku) olarak belirlendi. Grup 3 kontrol gruplarına (Grup 1)'e göre düşük olduğu belirlendi (P<0.05). Grup 5 kontrol gruplarına (Grup 1) ile aynı düzeyle olduğu belirlendi (P>0.05). Grup 2'nin Grup 4'e göre önemli düzeyde yüksek olduğu belirlendi (P<0.05), (Şekil 4.6).

Beyin dokusunda Tau protein düzeyi Grup 1, 2, 3, 4 ve 5'te sırasıyla 131.1±11, 190.9±7, 120.2±7.3, 143.9±7.4 ve 133.7±7.9 (ng/g doku) olarak belirlendi. Grup 2'nin kontrol gruplarına (Grup 1)'e göre önemli düzeyde yüksek olduğu belirlendi (P<0.05), (Şekil 4.7).

Beyin dokusunda İnsülin düzeyi Grup 1, 2, 3, 4 ve 5'te sırasıyla 43.21±0.7, 40.5±1.3, 40.9±0.7, 40.6±1 ve 40.4±0.4 (mU /g doku) olarak belirlendi. Grup 2, Grup 3, Grup 4 ve Grup 5'in kontrol gruplarına (Grup 1) göre düşük olduğu belirlendi (P>0.05).



Şekil 4.6. Beyinde total beta amiloid protein düzeyi



Şekil 4.7. Beyinde tau protein düzeyi düzeyi

4.5. Serumda TAS, TOS ve OSİ düzeyleri

Deneme gruplarının Grup 1(kontrol), Grup 2 (diyabet) , Grup 3 (curcumin), Grup 4 (diyabet - curcumin), Grup 5 (curcumin – diyabet).

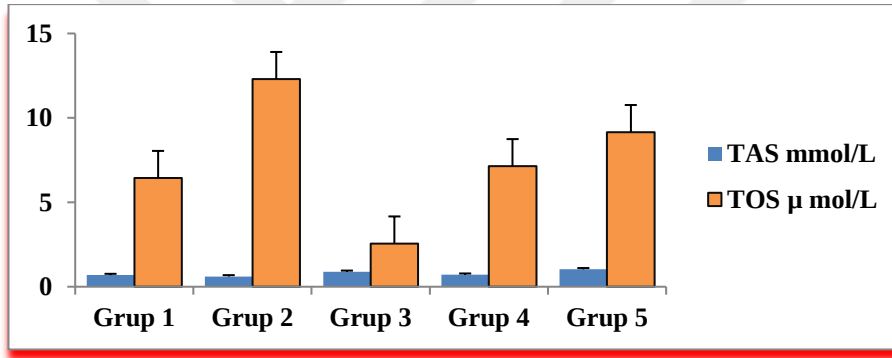
Serumda TAS düzeyi Grup 1, 2, 3, 4 ve 5'te sırasıyla 0.69 ± 0.05 , 0.61 ± 0.05 , 0.88 ± 0.8 , 0.71 ± 0.05 ve 1.03 ± 0.03 (mmol/L) olarak belirlendi. Grup 4'ün TAS düzeyinin Grup 2'ye göre yüksek olduğu ($P < 0.05$) kontrol grubuna (Grup 1) ise yakın düzeyde olduğu belirlendi ($P > 0.005$). Grup 5'in TAS düzeyi kontrol gruplarına (Grup 1)'e göre yüksek olduğu belirlendi ($P < 0.05$), (Şekil 4.8).

Tablo 4.9. Serumda TAS, TOS ve OSİ düzeyleri

	TAS mmol/L	TOS μ mol/L	OSİ
Grup 1	0.69 $\pm$ 0,05 ^{ab}	6.44 $\pm$ 1.61 ^{ab}	9.38
Grup 2	0.61 $\pm$ 0.05 ^b	12.3 $\pm$ 4.9 ^b	23.93
Grup 3	0.88 $\pm$ 0.8 ^{ac}	2.56 $\pm$ 0.2 ^a	3.4
Grup 4	0.71 $\pm$ 0.05 ^{ab}	7.14 $\pm$ 1.2 ^{ab}	11.45
Grup 5	1.03 $\pm$ 0.03 ^c	9.16 $\pm$ 1.4 ^{ab}	10.77

a, b, c: Aynı sütunda farklı harflerle gösterilen gruplar arası farklar önemli (P<0.05).

Serumda TOS düzeyi Grup 1, 2, 3, 4 ve 5'te sırasıyla 6.44 $\pm$ 1.61, 12.3 $\pm$ 4.9, 2.56 $\pm$ 0.2, 7.14 $\pm$ 1.2 ve 9.16 $\pm$ 1.4 (mmol/L) olarak belirlendi. Grup 2 ve Grup 5 kontrol gruplarına (Grup 1) göre önemli düzeyde yüksek olduğu belirlendi (P<0.05). Grup 2'nin Grup 4' e göre önemli düzeyde yüksek olduğu belirlendi (P<0.05). Grup 3 kontrol gruplarına (Grup 1)'e göre önemli düzeyde düşük olduğu belirlendi (P>0.05), (Şekil 4.8).



Şekil 4.8. Serumda TAS ve TOS düzeyi

4.6. Beyin dokusunda TAS, TOS ve OSİ düzeyleri

Beyin dokusundaki TAS, TOS ve OSİ düzeyleri tabloda sunuldu(Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Beyin dokusunda TAS, TOS ve OSİ düzeyleri

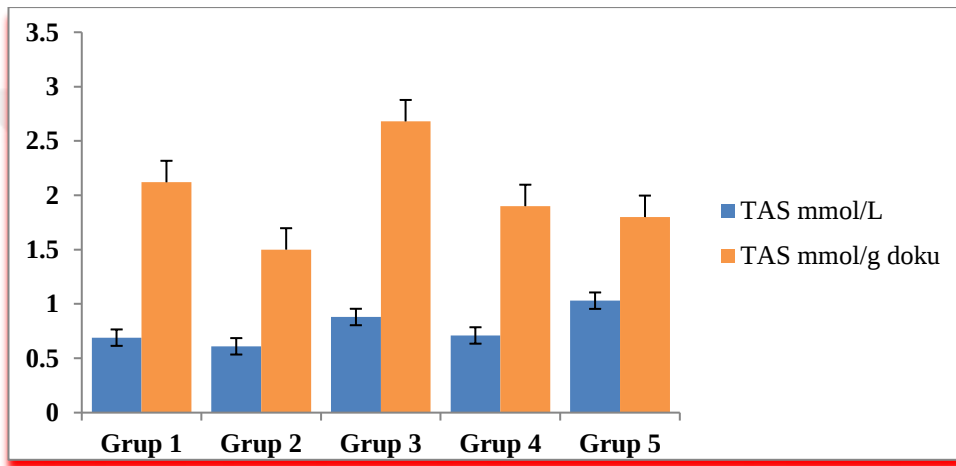
	TAS mmol/g doku	TOS μ mol/g doku	OSİ
Grup 1	2.12 $\pm$ 0.58	19.47 $\pm$ 6.3 ^{ab}	8.6 ^{ab}
Grup 2	1.5 $\pm$ 0.47	33.19 $\pm$ 5.9 ^{ac}	20.46 ^{ab}
Grup 3	2.68 $\pm$ 0.57	13.27 $\pm$ 2.9 ^b	6.55 ^a
Grup 4	1.90 $\pm$ 0.49	22.84 $\pm$ 4.6 ^{ab}	23.34 ^b
Grup 5	1.8 $\pm$ 0.64	49.79 $\pm$ 8.5 ^c	20.58 ^{ab}

a, b, c: Aynı sütunda farklı harflerle gösterilen gruplar arası farklar önemli (P<0.05)

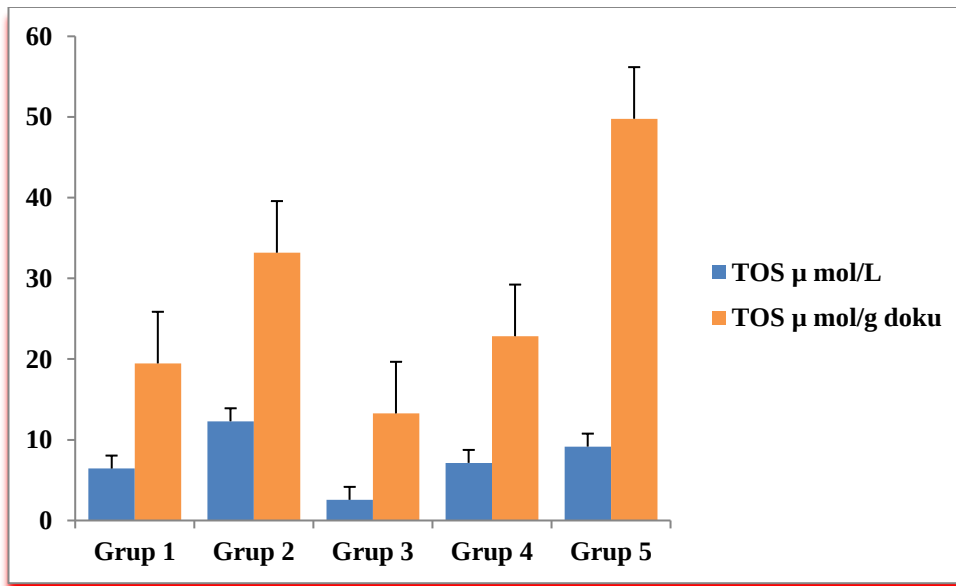
Beyin dokusunda TAS düzeyi Grup 1, 2, 3, 4 ve 5'te sırasıyla 2.12 $\pm$ 0.58, 1.5 $\pm$ 0.47, 2.68 $\pm$ 0.57, 1.90 $\pm$ 0.49 ve 1.8 $\pm$ 0.64 (mmol/g doku) olarak belirlendi. Grup 2,

Grup 4 ve Grup 5'in kontrol gruplarına (Grup 1) göre önemli düzeyde düşük olduğu belirlendi ($P>0.05$). Grup 3 kontrol gruplarına (Grup 1)'e göre önemli düzeyde yüksek olduğu görüldü ($P<0.05$), (Şekil 4.9).

Beyin dokusunda TOS düzeyi Grup 1, 2, 3, 4 ve 5'te sırasıyla 19.47 ± 6.3 , 33.19 ± 5.9 , 13.27 ± 2.9 , 22.84 ± 4.6 ve 49.79 ± 8.5 (mmol/g doku) olarak belirlendi. Grup 2 ve Grup 4 kontrol gruplarına (Grup 1) göre yüksek olduğu belirlendi ($P<0.05$). Grup 3 kontrol gruplarına (Grup 1)'e göre önemli düzeyde düşük olduğu belirlendi ($P>0.05$). Grup 5 kontrol gruplarına (Grup 1) göre önemli düzeyde yüksek olduğu bulundu ($P<0.05$), (Şekil 4.10).



Şekil 4.9. Beyin ve serumda TAS düzeyi



Şekil 4.10. Beyin ve serumda TOS düzeyi

Tablo 4.11. Gruplar arasındaki korelasyon ilişkisi

	Glukoz	BTAS	STAS	BTOS	STOS	BOSI	SOSI
Glukoz	1	-0.18	-0.05	0.33*	0.35*	0.34*	0.33*
BTAS		1	0.01	-0.18	0.08	-0.51**	-0.009
STAS			1	0.33	-0.16	-0.03	-0.34*
BTOS				1	0.03	-0.16	0.34*
STOS					1		0.96**
BOSI						1	0.18
SOSI							1

Glukoz ile BTOS, STOS, BOSI ve SOSI arasında pozitif korelasyon ilişkisi olduğu ($r=0.33^*$, $r=0.35^*$, $r=0.34^*$, $r=0.33^*$) belirlendi ($P<0.05$).

BTOS ile SOSI arasında pozitif korelasyon ilişkisi olduğu ($r=0.34^*$) belirlendi ($P<0.05$). STOS ile SOSI arasında önemli düzeyde pozitif korelasyon olduğu ($r=0.96^{**}$) belirlendi ($P<0.05$).

5. TARTIŞMA

Diabetes mellitus kronik bir metabolik hastalık olup prevalansı dünya çapında artmaktadır (Guariguata et al., 2014). Diyabetli hasta sayısının artmasına paralel olarak sağlık giderlerinde de ciddi bir artış yaşanmaktadır. Bu nedenle global bir problem haline gelen, diyabetin insan sağlığı üzerinde meydana getirdiği olumsuz etkilerinin yanı sıra tedavisine yönelik çözüm arayışları artmıştır (Parıldar ve ark., 2011). Curcumin, anti -inflamasyon, anti-kanser ve anti-oksidasyon gibi çeşitli farmakolojik aktivite sahip doğal bir polifenoldür (Hussain et al., 2017). Yapılan çalışmalar da curcumin'in nörodejeneratif hastalıklara karşı terapötik potansiyeline işaret edilmektedir (Reddy et al., 2006; Yang et al., 2005).

Alzheimer hastalığı diyabetin en önemli komplikasyonlarından olup yaşlı popülasyonda en sık görülen bir demans türüdür (Rocchi et al., 2003). AD, bilişsel işlevlerde progresif azalma ve beyinde senil plaklar oluşturan A β birikimi ile karakterizedir (Price et al., 1995). Yapılan çalışmalarda curcuminin kan-beyin bariyerini geçerek beyine ulaştığı öne sürülmektedir. Curcumin'in beyinde amiloid plaklara bağlanarak ve mevcut olan amiloid patolojisini tersine çevirdiği gösterilmiştir (Garcia-Alloza et al., 2007).

Çalışmamızda STZ ile indüklenerek deneysel diyabet oluşturulan ratlara curcumin uygulamasının beyin dokusunda ve serumda total beta amiloid protein (TBAP), tau protein, insülin, TAS ve TOS düzeyleri ile serumda bazı biyokimyasal parametre (AST, ALT, TK, Glu, UA, TP, Alb, Glo, Alb/Glo, üre, kreatinin) düzeylerine etkisinin araştırılması amaçlandı.

Çalışmanın başlangıcında ratların vücut ağırlık ortalamaları yaklaşık olarak 265 ± 10 g arasındaydı. STZ ile indüklenerek deneysel diyabet oluşturulan Grup 2 ve Grup 4 'de çalışma sonunda vücut ağırlık artışının kontrol grubuna (Grup 1) göre önemli düzeyde düşük olduğu ($P > 0.05$) diğer gruplarda ise hafif azaldığı belirlendi ($P > 0.05$). Yüksek enerjili bir diyetle birlikte düşük dozda streptozotosin uygulanarak diyabet oluşturulan ratlara sekiz hafta boyunca curcumin (100 mg/kg) verildiğinde kontrol grubu ve diyabet curcumin (DC) gruplarında canlı ağırlıkta artış, vücut kitle indeksinde artış ve bel çevresinde kalınlaşmanın olduğu 8 hafta sonunda kontrol grubundaki ağırlık artışının % 49.12, DC grubundaki ratlarda ise ağırlık artışının % 48.02 olduğunu belirlendi (Yang ve ark., (2018). Yaptığımız çalışmada canlı ağırlıkta Grup 4 (DC) de % 14.13 azalma olduğu belirlendi. Kuhad ve Chopra (2007) tarafından yapılan çalışmada erkek wistar albino sıçanlara diyabet oluşturmak için 65 mg/kg STZ

verildi, tedavi için diyabet curcumin (DC) grubuna 60 mg/kg oral gavaj yoluyla on hafta boyunca verildi. Çalışma sonunda DC grubunda % 8.1 oranında canlı ağırlıkta azalma olduğu, curcumin grubunda ise canlı ağırlıkta çalışma sonunda % 11.40 oranında artış olduğu görüldü. Yaptığımız çalışmada Grup 3 (curcumin) te % 5 oranında canlı ağırlıkta bir artışı olduğu belirlendi. Başka bir çalışmada erkek ratlara STZ (60 mg/kg) verilerek diyabet oluşturulmuş tedavi amacıyla curcumin (150 mg/kg/gün) oral gavaj yoluyla on iki hafta boyunca verilmiş ve kontrol grubu (K), diyabet yapılan grup (D) ve diyabete ilaveten curcumin (DC) verilen grubun canlı ağırlık artışı karşılaştırılmış ve DC grubunda D grubuna göre bu artışın daha fazla olduğunu belirlendi (Huang ve ark., 2013). Yaptığımız çalışmada deneysel diyabet oluşturulan ratlarda curcuminin canlı ağırlık artışı üzerine etkisinin literatürle uyumlu olduğu görüldü.

Diyabetik ratlara curcumin uygulamasının kan glukoz seviyesini düzenlediğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Nishiyama et al., 2005;Huang et al., 2013; Mustafa, 2016; Rahimi et al., 2016; Essa et al., 2019). Yapılan bir çalışmada wistar albino erkek sıçanlar 6 hafta yüksek yağlı diyet ile beslendikten sonra streptozotosin (STZ) 30 mg/kg uygulanıp diyabet oluşturulan sıçanlara 7 hafta boyunca 50, 150 veya 250 mg/kg dozlarında curcumin %1 karboksimetil selüloz tampon çözeltisi içinde çözülerek oral gavaj yoluyla verildi. Çalışma sonunda düşük, orta ve yüksek doz gruplarında kan glukoz seviyeleri sırasıyla %25.7, %36.0 ve %38.6 azaldığı belirlendi (Na et al., 2011). STZ (60 mg/kg) verilerek diyabet indüklenen ratlara 12 hafta boyunca curcumin uygulanmasının diyabetik ratlarda kan glukoz düzeyini düzenlediği bildirildi (Huang et al., 2013).Yaptığımız çalışmada Grup 4’de diyabetle hiperglisemi olan ratlara curcumin’in 5 hafta boyunca uygulanmasının kan glukozunu azaltıcı etkisinin önemli olmadığı bununda diyabet oluşturma yöntemi ve çalışma süresine bağlı olabileceği düşünüldü.

Bizim çalışmamıza paralel olarak yapılan bir çalışmada üç aylık erkek sıçanlara STZ (35 mg/kg) ile diyabet (D) indüklenmiş ve diyabet curcumin (DC) grubuna curcumin (100 mg/kg) sekiz hafta boyunca oral gavaj yoluyla verildi ve çalışma sonunda D grubu ile DC grubu arasındaki kan glukozu düzeyi karşılaştırıldığında arasında önemli bir fark olmadığı bildirildi (Suryanarayana et al., 2005). Sprague-Dawley erkek ratlara STZ (55 mg/kg) uygulanarak diyabet (D) oluşturulan ratlara diyabet curcumin (DC) grubuna 200 mg/kg curcumin on iki hafta boyunca oral gavaj yoluyla verildi. Çalışma sonunda D grubu, DC grubu kan glukozu seviyeleri sırasıyla

498 (mg/dl), 478 (mg/dl) belirleyerek curcumin'in hiperglisemiye azaltıcı etkisinin önemli olmadığı bildirildi (Majithiya and Balaraman 2005). Yapılan başka bir çalışmada STZ (45 mg/kg) ile diyabet oluşturdıkları Sprague Dawley ratlara curcumin 200 mg/kg/gün 14 gün oral gavaj yoluyla uygulandı ve çalışma sonunda diyabetik ratlara curcumin uygulamasının serum glukoz konsantrasyonu düzeyine etkisinin önemli olmadığı bildirdi (Nishizono et al., 2000). Yaptığımız çalışmada da deney sonunda diyabet yapılan Grup 2 (D), Grup 4 (DC) ve Grup 5 (CD) kan glukoz düzeyinin kontrol grubuna (Grup 1) göre önemli düzeyde yüksek olduğu, diyabet olup curcumin ile tedavi edilen gruplarda ise kan glukozun hafif azaldığı ancak bunun istatistiksel olarak önemli olmadığı bulundu.

Alaninaminotransferaz (ALT) ve aspartataminotransferaz (AST) aktiviteleri karaciğer fonksiyon testleri için yaygın olarak kullanılan karaciğer enzimleridir. Çalışma sonunda, deneysel diyabetik oluşturan sıçanlarda ALT ve AST enzim aktivitesinin arttığı belirlendi. Bu sonuçlar, DM'nin, karaciğer hücre yıkımının veya ciddi hepatoselüler hasarı gösteren membran geçirgenliğindeki değişikliklerin bir sonucu olabilen yüksek hepatik enzim aktivitesiyle ilişkisi olduğunu gösteren çalışmalar ile desteklenmektedir. Yapılan bir çalışmada STZ (60 mg/kg) ile diyabeti indükledikleri yetişkin erkek Wistar Albino sıçanlara oral gavaj yoluyla 60 mg/kg curcumin 30 gün süreyle verilmiş ve curcuminin serum AST düzeyine etkisinin önemli olmadığı, ALT düzeyini ise önemli düzeyde düşürdüğü bildirildi (Palma et al., 2014). Yapılan başka bir çalışmada sıçanlara STZ (50 mg/kg) enjeksiyonu ile diyabet indüklenmiş ve curcumin oral gavaj yoluyla 80 mg/kg/gün 60 gün verilmiş ve deneyden sonra diyabet grubundaki sıçanların plazmasında karaciğer hasarının göstergesi olan AST ve ALT enzim aktivitelerinin arttığı ve curcumin kullanımının ise ALT ve AST enzim aktivitesini anlamlı ölçüde düşürdüğü bildirildi (Mustafa 2016). Yaptığımız çalışmada curcumin uygulamanın deneysel diyabet oluşturulan ratlarda karaciğer enzimleri olan ALT ve AST aktivitesine azaltıcı yönde olumlu etkisinin olduğu bununda literatürle uyumlu olduğu görüldü.

Hiperlipidemi DM'nin bir komplikasyonudur. DM'nin indüklenmesine bağlı olarak lipid profilinde önemli değişiklikler görülebilir. Yapılan bir çalışmada sıçanlarda STZ (65 mg/kg) ile diyabeti indükledikten sonra curcuminin 10 mg/kg dozunda 45 gün süreyle uyguladı. Çalışma sonunda total kolesterol seviyeleri kontrol (K), diyabet (D) ve diyabet curcumin (DC) gruplarında sırasıyla 84.4±6.85, 140.1±30.86 ve 91.88±9.61 (mg/dl) belirlendi. Curcuminin suda eriyebilen formunun

total kolesterolü düşürdüğü lipid profilini iyileştirdiği bildirildi (Abdel Aziz et al., 2012). Başka bir çalışmada sıçanlara 40 mg/kg STZ'nin intravenöz enjeksiyonu ile DM indüklendi. Sıçanlara oral gavaj yoluyla sıçan başına günde 1.0 mL olacak şekilde yoğurtla birlikte 90 mg/kg curcumin 35 gün süreyle verildi. Çalışma sonunda total kolesterol düzeyleri kontrol (K) grubuna göre diyabet (D) grubunda %21, diyabet curcumin (DC) grubunda % 22 daha yüksek olduğu bildirildi (Gutierrez et al., 2012). Yapılan başka bir çalışmada Sprague Dawley sıçanlara 120 mg/kg alloksan monohidrat diyabeti indüklemek için intraperitoneal yolla verildi. Sıçanlara 200 mg/kg zerdeçal özü oral gavaj yoluyla 56 gün süreyle uygulandı. Çalışma sonunda total kolesterol düzeyleri kontrol (K) grubuna göre diyabet(D) grubunda % 24 yüksek olduğu, diyabet oluşturulup zerdeçal özü verilen grup da ise kontrol grubuna yaklaştığı bildirildi (El-Hadary and Sitohy 2021). Bizim yaptığımız çalışmada da total kolesterol düzeyinin diyabet oluşturulan gruplarda (Grup 2, 4 ve 5) kontrol grubuna göre yüksek olduğu belirlendi.

Diyabet oluşturulan sıçanlarda böbrek fonksiyon parametrelerinin göstergesi olan üre, kreatinin ve ürik asit düzeyinin etkilendiği ve diyabetik sıçanlara curcumin türevlerinin uygulanmasının böbrek fonksiyonunu koruyabileceği öne sürüldü (Wu et al., 2014; Xu et al., 2018; El-Hadary and Sitohy, 2021). Sıçanlarda stevia ve zerdeçal özlerinin hipoglisemiye etkisini araştırdıkları çalışmada zerdeçal özlerinin diyabetli sıçanlarda yükselen üre, kreatinin ve ürik asit seviyelerini önemli düzeyle düşürdüğü, böbrek fonksiyonları üzerinde koruyucu etki gösterdiği bildirdi (El-Hadary and Sitohy 2021). STZ ile indüklenen tip 2 diyabetik sıçanlara curcumin türevleri uygulamasının böbrek fonksiyonları üzerindeki etkilerinin araştırıldığı çalışmada curcumin türevlerinin serum üre ve kreatinin düzeylerini azaltıcı etkisi olduğu görüldü (Xu et al., 2018). Yaptığımız çalışmada kontrol (Grup 1) grubuna göre diyabet oluşturulan (Grup 2 ve Grup 4) gruplarda üre ve kreatinin düzeylerinde artış olduğu ama bu artışın istatistiksel olarak önemli olmadığı belirlendi. 28. gün diyabet oluşturulan (Grup 5) grupta ise üre ve kreatinin düzeyinin etkilendiği kontrol grubuna yakın olduğu belirlendi. Ürik asit düzeyinin diyabet oluşturulan gruplarda kontrol grubuna göre Grup 2 ve 5 artış olduğu ($P>0.05$), Grup 4 ise bu artışın en fazla olduğu görüldü ($P<0.05$). Yapılan başka bir çalışmada 65 mg/kg STZ ile indüklenen diyabetik sıçanlara 15 ve 30 mg/kg curcuminin 2 hafta süreyle uygulandı ve çalışma sonunda diyabetik sıçanlarda poliüri, idrar albümin atılımında artış, serum kreatinin artışı ve kan üre azotunda artış saptandı. Diyabetik sıçanlara günde 15 ve 30 mg/kg curcumin

tedavisi sonucunda diyabetik proteinüri, poliüri'yi etkili bir şekilde azalttı, serum kreatinin ve kan üre azotunu artırdığını bildirildi. Diyabetik sıçanlara curcumin verilmesini takiben kreatinin ve üre klirensi de tedavi edilmeyen diyabetik sıçanlara kıyasla önemli ölçüde azaldığı, oksidatif stresi azaltarak böbrek fonksiyon bozukluğunu iyileştirici etkisi olduğu bildirildi (Sharma et al., 2006). Yaptığımız çalışmada üre ve kreatinin düzeyinin kontrol (Grup 1) grubuna göre Grup 2 (D) ve Grup 4 (DC) yüksek olduğu Grup 5 ise kontrol grubuna yaklaştığı belirlendi.

Yapılan bir çalışmada sıçanlara STZ enjeksiyonu (50 mg/kg) ile diyabet indüklenmiş ve curcumin (80 mg/kg/günde) 60 gün süreyle oral gavaj yoluyla verildi. Çalışma sonunda diyabetik grupta kontrol grubuna göre albümin ve toplam protein düzeyinde önemli bir azalma olduğu, curcumin ile tedavi edilen diyabetik grupta ise bu parametrelerde önemli bir artış olduğu belirlendi (Mustafa 2016). Yapılan başka bir çalışmada erişkin sıçanlarda deneysel T2DM oluşturuldu ve oral gavaj yoluyla curcumin (80 mg/kg) sekiz hafta boyunca tedavi edildi. Çalışma sonunda total protein düzeyi, diyabet (D) grubunda kontrol (K) grubuna göre önemli düzeyde azaldığı, curcumin ile tedavisi edilen diyabet curcumin (DC) grubunda ise önemli bir artış olduğu bildirildi (Al-Saud, 2020). Yaptığımız çalışmada gruplar arasında total protein düzeyinin kontrol grubuna göre diyabet oluşturulan gruplarda azaldığı ($P>0.05$), bu azalmanın en fazla Grup 5 görüldüğü belirlendi ($P<0.05$). Gruplar arasında Grup 5'te albümin miktarının en yüksek, globülin miktarının ise en düşük olduğu görüldü ($P<0.05$).

İnsülin direnci (IR), insülinin etkisindeki kusurların, normal insülin seviyelerinin glukoz alımı için sinyal olarak çalışmadığı bir durumdur. İnsülin direnci tip 2 diyabet, aterosklerotik ve kardiyovasküler hastalık gibi ilgili kronik hastalıklar için de önemli bir risk faktörüdür. İnsülin direnci, abdominal obezite, hipertansiyon ve dislipidemi gibi bir dizi risk faktöründen oluşan metabolik sendromun önemli bir bileşenidir (Hekmatdoost et al., 2011). Diyabet hastalığının patofizyolojisi ile ilgili olarak, insülin etkisi, insülin sekresyonu hatalı çalışması, β -hücre disfonksiyonu, insülin sekresyonu azalmaları, insülin direnci (IR) durumlarında curcuminin tedavi edici etkisinin araştırıldığı çalışmalar bulunmaktadır (Kim et al., 2016;Zheng et al., 2018b;Lee 2020;Al-Suud, 2020). Yapılan bir çalışmada erişkin sıçanlarda deneysel T2DM indüklendikten sonra curcumin (80 mg/kg) oral gavaj yoluyla sekiz hafta boyunca verildi ve çalışma sonunda diyabet (D) gruplarında curcumin tedavisi sonrası glukoz düzeyi ile insülin direncinin (HOMA-IR) azaldığı bildirildi (Al-Saud, 2020). Başka bir

çalışmada yüksek yağlı diyet ile indüklenen diyabetik Sprague Dawley sıçanlara 80 mg/kg curcumin 15 gün süreyle verildi ve çalışma sonunda curcumin'in bir anti-hiperglisemik etki sergilediği, insülin duyarlılığı iyileştirdiği bildirildi (El-Moselhy et al., 2011). Otsuka-Long-Evans-Tokushima Fatty (OLETF) sıçanlarda deneysel T2DM modeli oluşturuldu ve curcumin (100 mg/kg) uygulanarak kırk hafta boyunca tedavi edildi. Çalışma sonunda kontrol (K), diyabet (D) ve diyabet curcumin (DC) grupları arasında HOMA-IR değerlerinde herhangi bir farklılık gözlenmediği bildirildi (Kim et al., 2016). Yaptığımız çalışmada da deneme sonunda diyabet yapılan Grup 2 (D), Grup 4 (DC) ve Grup 5 (CD) HOMA-IR skoru $\geq 2,5$ olduğu ve insülin direncinin olduğu belirlendi, curcumin'in önemli bir iyileştirici etkisinin olmadığı görüldü.

Alzheimer hastalığı (AD), hücre dışı amiloid beta ($A\beta$) protein birikintileri ve hiperfosforile edilmiş tau proteininin hücre içi nörofibriler yumakları ile karakterize ilerleyici, nörodejeneratif bir hastalıktır (Patil, 2013;Chen, 2018). Curcumin, birçok yemek pişirme türünde kullanılan bir baharat olan zerdeçal'ın bir bileşenidir. Önemli miktarda curcumin içeren yiyecekler tüketen toplumların Alzheimer hastalığı (AD) riskinin daha düşük olduğunu gösteren epidemiyolojik kanıtlar, bu bileşiğin nöroprotektif bir etkiye sahip olabileceğini düşündürmektedir. Curcumin, AD hayvan modellerini üretmek için β -amiloid uygulandığında toksisiteye karşı da koruma sağladığı ve curcumin'in amiloid öncü proteinden β -amiloid oluşumunu azalttığı ayrıca; β -amiloidin tabakalar halinde toplanmasını engellediği bildirildi. Aşırı β -amiloid üretimi olan transgenik farelerde yapılan birçok in vitro çalışmada curcumin'in nöroprotektif etkisi bildirildi (Liu et al., 2010;Zhang et al., 2010;Huang et al., 2012;Potter, 2013). Curcuminin amiloid- β ($A\beta$) kaynaklı nöronal hasara karşı koruyucu etkisinin araştırıldığı in vitro çalışmada, sıçan kortikal nöronları, farklı $A\beta$ ve curcumin tedavileri ile kültürlenerek nöronal morfolojiler, canlılık, hasar değerlendirilmesi yapıldı. Çalışma sonunda curcuminin, $A\beta$ tarafından azalan hücre canlılığını ve $A\beta$ kaynaklı nöronal hasardan koruduğu, oksidatif stres belirteçlerini, reaktif oksijen türlerinin seviyelerini azalttığı bildirildi (Huang et al., 2012). Curcumin karışımı ve farklı curcuminoidlerin $A\beta$ 42, APP ve BACE1 üzerindeki etkilerinin araştırıldığı çalışmada curcuminin β -amiloid protein düzeyini azaltıcı etki gösterdiği ve kültürlenmiş hücrelerde β -amiloid 1-42 üretimini inhibe ettiği ayrıca, APP protein seviyesini düşürdüğü bildirildi (Liu et al., 2010). Çeşitli in vitro yöntemle fare primer kortikal nöronlarında curcuminin Ap seviyeleri ve APP düzeyinin araştırıldığı çalışmada curcuminin, salgı yolunda APP' nin olgunlaşmasını azaltarak $A\beta$

seviyelerini güçlü bir şekilde düşürdüğü, amiloid- β patolojisini hafifletme yönünde etki sağladığı bildirildi (Zhang et al., 2010). Transgenetik APP plak oluşumlu deneysel fare grubunda curcumin ilavesinin sadece antioksidan ve anti enflamatör etkisi olmadığı aynı zaman da amiloid plak oluşumu ve A β birikimini azalttığı bildirildi (Lim et al., 2001). Çalışmamız sonunda Grup 2 (D) ile Grup 4 (DC) arasında beyin β -amiloid protein düzeyi bakımından önemli bir farkın olduğu curcumin verilen grupta azalmanın daha fazla olduğu görüldü. Yüksek yağlı diyetle sekiz hafta besledikten sonra 35 mg/kg STZ ile T2DM indüklen sıçanlara curcumin ve curcumin nanoparçacıkları (CURNP) oral gavaj yoluyla altı hafta verildi. Çalışma sonunda serum da insülin düzeyi ile beyin ve hipokampus A β -42 protein, tau protein düzeyleri diyabet (D) oluşturulan grupta kontrol (K) grubuna göre önemli düzeyde yüksek olduğu, diyabet curcumin (DC) ve diyabet curcumin nanoparçacıkları (CURNP) gruplarında ise önemli düzeyde düşük olduğu bildirildi. Sonuç olarak, bu çalışmanın bulguları curcumin ve CURNP sıçanların beyin hipokampusundaki amiloidogenezi ve tau proteinlerin hiperfosforilasyonunu inhibe ettiğini göstermektedir (Abdulmalek et al., 2021). Çalışmamız sonunda kontrol grubuna göre Grup 2 (D) serum ve beyin dokusundaki Total Beta Amiloid protein ve Tau protein düzeyinin yüksek olduğu, Grup 5 ise curcumin ile tedavi edilmesinin azaltıcı yönde olumlu etkisinin olduğu görüldü.

Antioksidanlar diyabetik komplikasyonların önlenmesinde ve iyileştirilmesinde önemli bir rol oynar (Rahimi et al., 2005). Güçlü bir antioksidant olan curcumin'in mitokondriyal membran potansiyelini düzenleyerek ve hücre içi ROS üretimini inhibe ederek nöronları oksidatif hasardan korumaktadır (Jagatha et al., 2008). Bu doğrultuda, yapılan birçok çalışmada curcuminin diyabeti ve diyabetle ilişkili semptomları azalttığı ortaya konuldu (Suryanarayana et al., 2007; Aggarwal and Harikumar, 2009; Acar vd., 2012). STZ ile indüklenen diyabetik sıçanlarda siyatik sinir ve beyin dokusundaki oksidan/antioksidan dengesine etkisinin araştırıldığı çalışmada diyabetik sıçanların beyin dokusunda TOS ve OSI düzeylerinin kontrol sıçanlara göre önemli düzeyde arttığı, TAS düzeyinin ise kontrole göre önemli düzeyde azaldığı görüldü. Beyin dokusundaki TOS ve OSI düzeyinin curcumin ile tedavi edilen diyabetik sıçanlarda azaldığı, TAS seviyesinin ise arttığı ve curcuminin diyabetik sıçanların beyin dokusundaki oksidatif hasarı azaltma yeteneğine sahip olduğu bildirildi (Acar vd., 2012). Yaptığımız çalışmada diyabet yapılan Grup 2 ve Grup 5' de kontrol grubuna (Grup 1) göre TOS düzeyinin arttığı bu dokudaki TAS aktivitesi

düzeyinin kontrole göre önemli düzeyde azaldığı belirlendi. Beyin dokusundaki TOS düzeyi ise diyabet yapılan Grup 2' de en yüksek olduğu curcumin tedavisi ile Grup 4' de ise TOS düzeyinin azaldığı ve TAS düzeyinin ise arttığı belirlendi.

Yapılan bir çalışmada sıçanlara 55 mg/kg STZ ile diyabet indüklendi ve tedavi etmek için gruplara 50 mg/kg ile 150 mg/kg curcumin oral gavaj yoluyla kırk iki gün boyunca verildi. Antioksidan savunma sisteminde yer alan enzimlerin aktiviteleri araştırıldı. Bu çalışma sonunda diyabetik sıçanların curcumin tedavisi ile TAS düzeyi değişmese de, diyabetik grupta (D) sıçanlarda TOS, OSI ve MDA düzeylerinde önemli düzeyde artış gözlemlendi. Diyabetik sıçanların curcumin ile tedavisi sonunda oksidatif stres parametrelerinin tamamen normal aralığa döndüğü görüldü. Çalışma sonunda curcumin'in güçlü antioksidan özellikler sergilediği ve bu nedenle diyabetin neden olduğu oksidatif stresi iyileştirmede ve kalp dokusunda diyabetin neden olduğu kalp hasarını iyileştirmede faydalı olabileceği bildirildi (Naghdi et al., 2022). Yaptığımız çalışmada serumda TAS düzeyi Grup 2 de kontrol grubuna (Grup 1) göre düşük olduğu curcumin tedavisi ile Grup 4' ün normal seviyelere geldiği belirlendi. Serumda TOS aktiviteleri diyabet yapılan Grup 2'de kontrol (Grup 1) grubuna göre önemli düzeyde yüksek olduğu Grup 4'de curcumin tedavisiyle kontrol grubuna yaklaştığı, curcuminin diyabetle oluşan oksidatif stresi antioksidan aktiviteyi artırarak diyabetin komplikasyonlarını iyileştirebileceği öngörüldü.

Bizim çalışmamıza paralel olarak yapılan bir çalışmada erişkin sıçanlara 50 mg/kg STZ enjeksiyonu ile diyabet indüklendi ve curcumin (100 mg/kg) ile tedavi amacıyla sıçanlara kırk iki gün boyunca oral gavaj yoluyla verildi. Çalışma sonunda curcumin diyabetik sıçanlarda oksidatif stresi azaltarak testis hasarını azalttığı bildirildi (Kanter et al., 2013). Yapılan bir çalışmada curcumin ve zerdeçal uygulamasının streptozotosin kaynaklı diyabette oksidatif stresi iyileştirdiği ancak tamamen önlemediği bildirildi (Suryanarayana et al., 2007). STZ ile indüklenen diyabetik sıçanlara curcuminin uygulamasının oksidatif stresi önleyici ve antioksidan enzimlerin modülasyonu ve lipid peroksidasyonunun önleyici etkisi olduğu bildirildi (Palma et al., 2014). Wistar Albino erkek sıçanlar STZ ile indüklenerek hücrel stres yolu ile diyabetin pankreas dokusundaki curcuminin rolünün araştırıldığı çalışmada curcumin'in oksidatif stresi, ER stresini ve buna bağlı inflamasyonu azaltabildiği, hiperglisemik koşullar altında pankreas beta hücrelerini apoptotik hasardan koruduğu gösterildi (Rashid and Sil, 2015). Curcuminoidler diyabetik sıçan beyininde oksidatif hasarı ve mitokondriyal disfonksiyonun araştırıldığı başka bir çalışmada

curcuminoidlerin diyabetik sıçan beyinde oksidatif hasara ve mitokondriyal disfonksiyona karşı koruyucu etki gösterdiği belirtildi (Rastogi et al., 2009). Çalışmamızda beyin dokusu ve kan serumu TOS aktivite düzeyinin diyabet yapılan Grup 2’de kontrol (Grup 1) grubuna göre yüksek olduğu, curcumin tedavisi ile Grup 4’de ise önemli düzeyde azaldığı belirlendi. Serum ve beyin dokusunda TAS aktivite düzeyinin Grup 2’de kontrol (Grup 1) grubuna göre azaldığı, Grup 4 ise kontrol grubuna yaklaştığı görüldü. Curcuminin diyabetle artan oksidatif stresi azaltıcı antioksidan aktiviteyi ise arttırıcı etkinliğinin olduğu görüldü.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda streptozotosin ile indüklenerek deneysel diyabet oluşturulan ratlara curcumin uygulamasının total beta amiloid protein düzeyi ile biyokimyasal ve oksidatif değişiklere etkisinin araştırılması amaçlandı. Diyabetin beyin dokusunda oluşturduğu zararlı etkilerinden amiloid proteinler ile diyabeti tedavi edebilecek ya da iyileştirebilecek yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesinde araştırmacılara yol gösterecek bilgilerin kazanılması ve literatüre katkı sunulması hedeflendi. Streptozotosin ile indüklenen diyabetik ratlara curcumin uygulamasının beta amiloid protein ile biyokimyasal ve oksidatif değişiklere etkisinin araştırılması amacıyla Wistar Albino erkek erişkin sıçan kullanıldı.

Çalışma sonucunda;

- Curcumin verilen grupta canlı ağırlık azalışının daha fazla olduğu görüldü.
- Curcuminin hiperglisemiye iyileştirici ve önleyici etkisinin önemli olmadığı görüldü.
- Diyabetik sıçanlarda ALT, AST enzim aktivitesi artarken, curcumin ile tedavi edilen gruplarda anlamlı düzeyde düştüğü belirlendi.
- Diyabet oluşturulan gruplarda (Grup 2, 4, 5) HOMA-IR testi kontrol grubuna göre önemli derecede yüksek olduğu, insülin direncini iyileştirici etkisinin önemli olmadığı görüldü.
- Curcumin uygulamasının diyabetik sıçanların böbrek fonksiyon testleri üzerinde koruyucu etkisinin önemli olmadığı belirlendi.
- Diyabet oluşturulup curcumin verilen gruplarda beyinde total β -amiloid protein düzeyini azalttığı görüldü.
- Serumda β -amiloid protein düzeyi curcumin verilen Grup 3 ve Grup 5 'in kontrol gruplarına göre önemli düzeyde düşük olduğu, curcumin'in serum β -amiloid protein düzeyini azalttığı belirlendi.
- Serumda TOS'un diyabet oluşturulan gruplarda arttığı fakat bu artışın önemli olmadığı belirlendi.
- Curcumin ile tedavi edilen diyabetik gruplarda TOS düzeyinin azaldığı bunun önemli olmadığı görüldü.
- Streptozotosin ile indüklenen diyabetik ratlara curcumin uygulamasının beyinde beta amiloid protein düzeyini düşürdüğü, hiperglisemiye ve böbrek fonksiyon aktivite testlerine etkisinin önemli olmadığı belirlendi.

- Curcuminin diyabetle oluşan oksidatif stresi antioksidan aktiviteyi artırarak diyabetin komplikasyonlarını iyileştirebileceği ve curcumin'in diyabet tedavisine ek olarak destekleyici bir tedavi olarak önerilebileceği ancak curcumin etkinliğinin daha iyi ortaya konulabilmesi için deneme süresinin daha uzun olduğu deneysel çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatine varıldı.



KAYNAKLAR

- Abdel Aziz, M.T., El-Asmar, M. F., El-Ibrashy, I.N., Rezq, A.M., Al-Malki, A. L., M. Wassef, A., Fouad, H.H., Ahmed, H.H., Taha, F.M., Hassouna, A.A., Morsi, H.M. (2012). Effect of novel water soluble curcumin derivative on experimental type- 1 diabetes mellitus. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 4(1). 30.
- Abdulmalek, S., Nasef, M., Awad, D., Balbaa, M. (2021). Protective Effect of Natural Antioxidant, Curcumin Nanoparticles, and Zinc Oxide Nanoparticles against Type 2 Diabetes-Promoted Hippocampal Neurotoxicity in Rats. *Pharmaceutics*. 13(11). 19-37.
- Acar, A., Akil, E., Alp, H., Evliyaoglu, O., Kibrisli, E., Inal, A., Unan, F., Tasdemir, N. (2012). Oxidative damage is ameliorated by curcumin treatment in brain and sciatic nerve of diabetic rats. *International Journal of Neuroscience*. 122(7). 367-372.
- Adamczak, A., Ozarowski, M., Karpinski, T.M. (2020). Curcumin, a Natural Antimicrobial Agent with Strain-Specific Activity. *Pharmaceutics*. 13(7). 153-155.
- Aggarwal, B. B., Harikumar, K. B. (2009). Potential therapeutic effects of curcumin, the anti-inflammatory agent, against neurodegenerative, cardiovascular, pulmonary, metabolic, autoimmune and neoplastic diseases. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 41(1) 40-59.
- Al-Awar, A., Kupai, K., Veszeka, M., Szucs, G., Attieh, Z., Murlasits, Z., Torok, S., Posa, A., Varga, C. (2016). Experimental Diabetes Mellitus in Different Animal Models. *Journal of Diabetes Research*. 90(5).14-26.
- Ali, M., M., Agha, F.G. (2009). Amelioration of streptozotocin induced diabetes mellitus, oxidative stress and dyslipidemia in rats by tomato extract lycopene. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory*. 69(3). 371-379.
- Al-Saud, N. B. S. (2020). Impact of curcumin treatment on diabetic albino rats. *Saudi Journal of Biological Sciences*. 27(2). 689-694.
- Ashby, J., Hilton, J., Dearman, R.J., Callander, R.D., Kimber, I. (1993). Mechanistic relationship among mutagenicity, skin sensitization, and skin carcinogenicity. *Environmental Health Perspectives*. 101(1). 62-67.
- Association, A.D. (2019). 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*. 42(1). 13-28.
- Association, A.D. (2017). 2. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 40. 11-24.
- Association, A.D. (2014). Diagnosis and classification of diabetes. *Diabetes Care*. 37(1). 81-90.
- Bast, A., Haenen, G.R.M.M., Doelman, C.J., (1991). Oxidants and antioxidants: state of the art. *The American Journal of Medicine*. 91(3). 2-13.
- Baynes, J.W. (1991). Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. *Diabetes*. 40(4). 405-412.
- Behboudi-Gandevani, S., Amiri, M., Bidhendi, Yarandi, R., Ramezani, T.F. (2019). The impact of diagnostic criteria for gestational diabetes on its prevalence: A systematic review and meta-analysis. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 11. 11-29.
- Bell, R.H., Hye, R.J. (1983). Animal models of diabetes mellitus physiology and pathology. *Journal of Surgical Research*. 35. 60-433.
- Bennett, D.A., Schneider, J.A., Wilson, R.S., Bienias, J.L., Arnold, S. E. (2004). Neurofibrillary tangles mediate the association of amyloid load with clinical Alzheimer disease and level of cognitive function. *Archives of Neurology*. 61(3). 378-384.

- Bluestone, J.A., Herold, K, Eisenbarth, G. (2010). Genetics pathogenesis and clinical interventions in type 1 diabetes. *Nature*. 464(7293). 1293-300.
- Bondan E., Cardoso C., Martins M.F. (2017). Curcumin decreases astrocytic reaction after gliotoxic injury in the rat brainstem. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 75(8). 546-552
- Bornfeldt, K.E., Tabas, I. (2011). Insulin resistance, hyperglycemia, and atherosclerosis. *Cell Metabolism*. 14(5). 575-585.
- Braak, H., Braak, E. (1991). Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathologica*. 82(4). 239-259.
- Canivell, S., Gomis, R. (2014). Autoimmune Mellitus has no future and no future. *Autoimmunity Reviews*. 13(4-5). 403–407.
- Cardenas-Aguayo, MDC, et al. <https://www.intechopen.com/books/neurochemistry/physiological-role-of-amyloid-beta-in-neural-cells-the-cellular-trophic-activity>, 2014. Erişim tarihi:05.02.2019.
- Chaudiere, J., Ferrari-Iliou, R. (1999). Intracellular antioxidants: from chemical to biochemical mechanisms. *Food and Chemical Toxicology*. 37(9-10). 949–962.
- Chen, M., Du, Z. Y., Zheng, X., Li, D. L., Zhou, R. P., Zhang, K. (2018). Use of curcumin in diagnosis, prevention, and treatment of Alzheimer's disease. *Neural Regeneration Research*. 13(4). 742-752.
- Coca, S. G., Ismail-Beigi, F., Haq, N., Krumholz, H.M., Parikh, C.R. (2012). Role of intensive glucose control in development of renal end points in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis intensive glucose control in type 2 diabetes. *Archives of Internal Medicine*. 172(10). 761-769.
- Correia, S.C., Santosa, R.X., Perry, G., Zhu, X., Moreira, P.I., Smith, M.A. (2011). Insulin-resistant brain state: The culprit in sporadic Alzheimer's disease. *Ageing Research Reviews*. 10 (2). 264–273.
- Couper, J., Donaghue, K.C. (2009). Stages of diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes*. 10(12). 13–16.
- Craig, M.E., Hattersley, A., Donaghue, K.C. (2009). Definition, epidemiology and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes*. 10(12). 3–12.
- Cummings, J.L. (2004). Alzheimer's disease. *The New England Journal of Medicine*. 351(1). 56-67.
- Dabelea, D.J., Lawrence, M., Pihoker, C., Dolan, L., D'Agostino, R.B., Marcovina, J.S., Mayer-Davis, E.J. (2014a). Prevalence of diagnosed and undiagnosed type 2 diabetes mellitus among US adolescents: results from the continuous nhanes, 1999-2010. *American Journal Of Epidemiology*. 179(3). 396-397.
- Dabelea, D., Mayer-Davis, E.J., Saydah, S., Imperatore, G., Linder, B., Divers, J., Bell, R., Badaru, A., Talton, J.W., Crume, T. (2014b). Prevalence of type 1 and type 2 diabetes among children and adolescents from 2001 to 2009. *The Journal of the American Medical Association*. 311(9). 1778–1786.
- Danaei, G., Finucane, M.M., Lu, Y. (2011). National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7million participants. *The Lancet*. 378(9785). 31–40.
- Daneman, D. (2006). Type 1 diabetes. *The Lancet*. 367(9513). 847-858.
- De Fronzo, R. A. (2009). Banting lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 58(4). 773–795.
- Dekel, Y., Glucksam, Y., Elron-Gross, I., Margalit, R. (2009). Insights into modeling

- streptozotocin-induced diabetes in ICR mice. *Lab Animal*. 38(2). 55–60.
- Devendra, D., Liu, E., Eisenbarth, G.S. (2004). Type 1 diabetes: recent developments. *British Medical Journal*. 328(7442). 750–754.
- Diplock, A.T., Charleux, J.L., Crozier-Willi, G., Kok, F.J., Rice-Evans, C., Roberfroid, M., Stahl, W., Vina-Ribes, J. (1998). Functional food science and defence against reactive oxidative species. *British Journal of Nutrition*. 80(1). 77-112.
- Druet, C., Tubiana-Rufi, N., Chevenne, D., Rigal, O., Polak, M., Levy-Marchal, C. (2006). Characterization of insulin secretion and resistance in type 2 diabetes of adolescents. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 91(2). 401-404.
- Du, X.L., Edelstein, D., Dimmeler, S., Ju, Q., Sui, C., Brownlee, M. (2001). Hyperglycemia inhibit endothelial nitric oxide synthase activity by posttranslational modification at the Akt site. *Journal of Clinical Investigation*. 108(8). 1341–1348.
- Ebrahim, A.A., Elnesr, S.S., Abdel-Mageed, M.A., Aly, M.M. (2020). Nutritional significance of Aloe vera (*Aloe barbadensis* Miller) and its beneficial effect on poultry. *World's Poultry Science Journal*. 76(7). 803-814.
- El-Hadary, A., Sitohy, M. (2021). Safely effective hypoglycemic action of stevia and turmeric extracts on diabetic Albino rats. *Journal of Food Biochemistry*. 45(1). 13549.
- El-Moselhy, M.A., Taye, A., Sharkawi, S.S., El-Sisi, S.F., Ahmed, A.F. (2011). The antihyperglycemic effect of curcumin in high fat diet fed rats. Role of TNF-alpha and free fatty acids. *Food and Chemical Toxicology*. 49(5). 1129-1140.
- Essa, R., El Sadek, A. M., Baset, M. E., Rawash, M. A., Sami, D. G., Badawy, M. T., Mansour, M. E., Attia, H., Saadeldin, M. K., Abdellatif, A. (2019). Effects of Turmeric (*Curcuma longa*) Extract in streptozocin-induced diabetic model. *Journal of Food Biochemistry*. 43(9). 12988.
- Evans, D.A., Funkenstein, H.H., Albert, M.S., Scherr, P.A., Cook, N.R., Chown, M.J., Hebert, L.E., Hennekens, C.H., Taylor, J.O. (1989). Prevalence of Alzheimer's disease in a community population of older persons, higher than previously reported. *Journal of the American Medical Association*. 262(18). 2551-2556.
- Falkevall, A., Mehlem, A., Palombo, I., Heller Sahlgren, B., Ebarasi, L., He, L., Ytterberg, A. J., Olauson, H., Axelsson, J., Sundelin, B., Patrakka, J., Scotney, P., Nash, A. Eriksson, U. (2017). Reducing VEGF-B Signaling Ameliorates Renal Lipotoxicity and Protects against Diabetic Kidney Disease. *Cell Metabolism*. 25(3). 713-726.
- Ferri, C.P., Prince, M., Brayne, C., Brodaty, H., Fratiglioni, L., Ganguli, M., Hall, K., Hasegawa, K., Hendrie, H., Huang, Y., Jorm, A., Mathers, C., Menezes, P. R., Rimmer, E., Scazufca, M. (2005). Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *The Lancet*. 366(95003). 2112-2117.
- Gaede, P., Vedel, P., Larsen, N., Jensen, G. V., Parving, H. H., Pedersen, O. (2003). Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *The New England Journal Of Medicine*. 348(5). 383-393.
- Galtier, F. (2010). Definition, epidemiology, risk factors. *Diabetes & Metabolism*. 36(6). 628-651.
- Garcia-Alloza, M., Borrelli, L. A., Rozkalne, A., Hyman, B. T., Bacsikai, B. J. (2007). Curcumin labels amyloid pathology in vivo, disrupts existing plaques, and partially restores distorted neurites in an Alzheimer mouse model. *Journal of Neurochemistry* 102(4). 1095-1104.
- Genuth, S., Alberti, K. G., Bennett, P., Buse, J., Defronzo, R., Kahn, R., Kitzmiller, J., Knowler, W. C., Lebovitz, H., Lernmark, A., Nathan, D., Palmer, J., Rizza, R., Saudek, C., Shaw, J., Steffes, M., Stern, M., Tuomilehto, J., Zimmet, P. (2003). Expert Committee on the D., and Classification of Diabetes, M. Follow-up report on the

- diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 26(11). 3160-3167.
- Gerald, M., Reaven, M.D. (2014). Demonstrating the central role of insulin resistance in type 2 diabetes and cardiovascular disease. *Diabetes Care*. 37(5). 1178-1181.
- Ghorbani, Z., Hekmatdoost, A., Mirmiran, P. (2014). Anti-hyperglycemic and insulin sensitizer effects of turmeric and its principle constituent curcumin. *International Journal of Endocrinology and Metabolism*. 12(4). 180-189.
- Ginsberg, H., Kimmerling, G., Olefsky, J.M., Reaven, G.M. (1975). Demonstration of insulin resistance in untreated adult-onset diabetic subjects with fasting hyperglycemia. *Journal of Clinical Investigation*. 55(3). 454-461.
- Giugliano, D., Ceriello, A., Paolisso, G. (1996). Oxidative stress and diabetic vascular complications. *Diabetes Care*. 19(3). 257-267.
- Glenner, G. G., Wong, C.W. (1984). Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 120(3). 885-890.
- Goedert, M., Spillantini, M.G. (2006). A century of Alzheimer's disease. *Science*. 314(5800). 777-781.
- Golfman, L., Dixon, I.M., Takeda, N. (1998). Cardiac sarcolemmal Na⁺-Ca²⁺ exchange and Na⁺-K⁺ ATPase activities and gene expression in alloxan induced diabetes in rats. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 188(1-2). 91-101.
- Goozee, K.G., Shah, T.M., Sohrabi, H.R., Rainey-Smith, S.R., Brown, B., Verdile, G., Martins, R. N. (2016). Examining the potential clinical value of curcumin in the prevention and diagnosis of Alzheimer's disease. *British Journal of Nutrition*. 115(3). 449-465.
- Gorus, F.K., Malaisse, W.J., Pipeleers, D.G. (1982). Selective uptake of alloxan by pancreatic B-cells. *Journal of Biochemistry*. 208(47). 513-515
- Guariguata, L., Whiting, D.R., Hambleton, I., Beagley, J., Linnenkamp, U., Shaw, J.E. (2014). Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 103(2). 137-149.
- Gutierrez, V. O., Pinheiro, C.M., Assis, R. P., Vendramini, R. C., Pepato, M. T., Brunetti, I. L. (2012). Curcumin-supplemented yoghurt improves physiological and biochemical markers of experimental diabetes. *The British Journal of Nutrition*. 108(4). 440-448.
- Gutteridge, J.M. (1995). Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clinical Chemistry*. 41(12). 1819-1828.
- Haass, C. (1996). The molecular significance of amyloid β -peptide for Alzheimer's disease Eur Arch. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 246. 118-123.
- Halban, P.A., Polonsky, K.S., Bowden, D.W., Hawkins, M.A., Ling, C., Mather, K.J., Powers, A.C., Rhodes, C.J., Sussel, L., Weir, G.C. (2014). β -cell failure in type 2 diabetes: putative mechanisms and prospects for prevention and treatment. *Diabetes Care*. 99(6). 1751-1758.
- Halliwell, B. (1993). The role of oxygen radicals in human disease, with particular reference to the vascular system. *Haemostasis*. 23(1). 118-126.
- Halliwell, B., Chirico, S. (1993). Lipid peroxidation: its mechanism, measurement and significance. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 57(5). 715-725.
- Hamamcıoğlu, A.C. (2017). Diyabette Oksidatif Stres ve Antioksidanların Rolü. *Turkish Journal of Diabetes and Obesity*. 2(1). 7-13
- Harma, M., Erel, O. (2005). Oxidative stress in women with preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 192(2). 656-7107.

- Harreiter, J., Roden, M. (2019). Diabetes mellitus-Definition, classification, diagnosis, screening and prevention. *The Central European Journal Of Medicine*. 131(1). 6-15.
- Haskins, K., Bradley, B., Powers, K., Fadok, V., Flores, S., Ling, X., Pugazhenth, S., Reusch, J., Kench, J. (2003). Oxidative stress in type 1 diabetes. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1005(1). 43–54.
- Hatcher, H., Planalp, R., Cho, J., Torti, F.M., Torti, S.V. (2008). Curcumin: From ancient medicine to current clinical trials. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 65(11). 1631–1652.
- He, Z., King, G.L. (2004). Microvascular complications of diabetes. *Endocrinology & Metabolism Clinics of North America*. 33(1). 215-238.
- Hekmatdoost, A., Mirmiran, P., Hosseini-Esfahani, F., Azizi, F. (2011). Dietary fatty acid composition and metabolic syndrome in Tehranian adults. *International Journal of Applied and Basic Nutritional Sciences*. 27(10). 1002-1007.
- Hoyer, S. (2004). Causes and consequences of disturbances of cerebral glucose metabolism in sporadic Alzheimer disease: therapeutic implications. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 541, 135–152.
- Huang, H.C., Chang, P., Dai, X.L, Jiang, Z.F. (2012). Protective effects of curcumin on amyloid- β -induced neuronal oxidative damage. *Neurochemical Research*. 37(7). 1584-1597.
- Huang, J., Huang, K., Lan, T., Xie, X., Shen, X., Liu, P., Huang, H. (2013). Curcumin ameliorates diabetic nephropathy by inhibiting the activation of the SphK1-S1P signaling pathway. *Molecular Cell Endocrinol*. 365(2). 231-240.
- Hussain, Z., Thu, H. E., Amjad, M. W., Hussain, F., Ahmed, T. A., Khan, S. (2017). Exploring recent developments to improve antioxidant, anti-inflammatory and antimicrobial efficacy of curcumin: A review of new trends and future perspectives. *Materials Science & Engineering C-Materials for Biological Applications*. 77(1). 1316-1326.
- Ighodaro, O.M. (2018). Molecular pathways associated with oxidative stress in diabetes mellitus. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 108. 656-662.
- Iwata, N., Tsubuki, S., Takaki, Y. (2000). Identification of the major Abeta1-42-degrading catabolic pathway in brain parenchyma: Suppression leads to biochemical and pathological deposition. *Nature Medicine*. 6(2). 143–150.
- Iwatsubo, T., Odaka, A., Suzuki, N., Mizusawa, H., Nukina, N., Ihara, Y. (1994). Visualization of A beta 42(43) and A beta 40 in senile plaques with end-specific A beta monoclonals: evidence that an initially deposited species is A beta 42(43). *Neuron*. 13(1). 45-53.
- Jagatha, B., Mythri, R.B., Vali, S., Bharath, M.S. (2008). Curcumin treatment alleviates the effects of glutathione depletion in vitro and in vivo: therapeutic implications for Parkinson's disease explained via in silico studies. *Free Radical Biology And Medicine*. 44(5). 907-917.
- Jain, S.K. (1989). Hyperglycemia can cause membrane lipid peroxidation and osmotic fragility in human red blood cells. *Journal of Biological Chemistry*. 264 (35). 21340–21345.
- Jain, S.K., Kannan, K., Lim, G. (1998). Ketosis (acetoacetate) can generate oxygen radicals and cause increased lipid peroxidation and growth inhibition in human endothelial cells. *Free Radical Biology and Medicine*. 25(9). 1083–1088.
- Jain, S.K., Rains, J., Croad, J., Larson, B., Jones, K. (2009). Curcumin supplementation lowers TNF-alpha, IL-6, IL-8, and MCP-1 secretion in high glucose-treated cultured monocytes and blood levels of TNF-alpha, IL-6, MCP-1, glucose, and glycosylated hemoglobin in diabetic rats. *Antioxidants & Redox Signaling*. 11(2). 241-249.
- Jakubczyk, K., Druzga, A., Katarzyna, J., Skonieczna-Zydecka, K. (2020). Antioxidant

- Potential of Curcumin-A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Antioxidants*. 9(11). 1092-1105.
- Janson, J., Laedtke, T., Parisi, J.E., O'Brien, P., Petersen, R.C., Butler, P.C. (2004). Increased Risk of Type 2 Diabetes in Alzheimer Disease. *Diabetes*. 53(2). 474–481.
- Jimenez-Flores, L.M., Lopez-Briones, S., Macias-Cervantes, M. H., Ramirez-Emiliano, J., and Perez-Vazquez, V. (2014). A PPARgamma, NF-kappaB and AMPK-dependent mechanism may be involved in the beneficial effects of curcumin in the diabetic db/db mice liver. *Molecules*. 9(6). 8289-8302
- Kanter, M., Aktas, C., Erboga, M. (2013). Curcumin attenuates testicular damage, apoptotic germ cell death, and oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats. *Molecular Nutrition Food Research*. 57(9). 1578-1585.
- Karabulut, H. ve Gülay, M. Ş. (2016). Antioksidanlar. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*. 1 (1). 65-76.
- Karthikesan, K., Pari, L., Menon, V.P. (2010). Antihyperlipidemic effect of chlorogenic acid and tetrahydrocurcumin in rats subjected to diabetogenic agents. *Chemico-Biological Interactions*. 188(3). 643–650.
- Katzman, R., Saitoh, T. (1991). Advances in Alzheimer's disease. *The Federation of American Societies for Experimental Biology Journal*. 5(3). 278-286.
- Kedziora-Kornatowska, K.Z., Luciak, M., Blaszezyk, J., Pawlak, W. (1998). Lipid peroxidation and activities of antioxidant enzymes in erythrocytes of patients with noninsulin dependent diabetes with or without diabetic nephropathy. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 13(11). 2829-2832.
- Kharroubi, A.T., Darwish, H.M. (2015). Diabetes mellitus: The epidemic of the century. *World Journal Of Diabetes*. 6(6). 850-867.
- Khurana, S., Jain, S., Mediratta, P.K., Banerjee, B.D., Sharma, K.K. (2012). Protective role of curcumin on colchicine-induced cognitive dysfunction and oxidative stress in rats. *Human & Experimental Toxicology*. 31 (7). 686–697.
- Kim, B. H., Lee, E. S., Choi, R., Nawaboot, J., Lee, M. Y., Lee, E. Y., Kim, H. S., Chung, C. H. (2016). Protective Effects of Curcumin on Renal Oxidative Stress and Lipid Metabolism in a Rat Model of Type 2 Diabetic Nephropathy. *Yonsei Medical Journal*. 57(3). 664-673.
- Kim, H.R., Rho, H.W., Park, B.H. (1994). Role of Ca²⁺ in alloxan-induced pancreatic beta-cell damage. *Biochim Biophys Acta*. 1227(1-2). 87-91.
- Kim, M., H., Kwak, S., H., Kim, S.H., Hong, J. S., Chung, H.R., Choi, S.H., Kim, M.Y., Jang, H.C. (2019). Pregnancy Outcomes of Women Additionall Diagnosed as Gestational Diabetes by the InternationalAssociation of the Diabetes and Pregnancy Study Groups Criteria. *Diabetes & Metabolism Journal*. 43. 766-775.
- Kim, R., Emi, M., Tanabe, K., Murakami, S., Uchida, Y., Arihiro, K. (2006). Regulation and interplay of apoptotic and non-apoptotic cell death. *The Journal of Pathology*. 208(3). 319–326.
- Kleinridders, A., Cai, W., Cappellucci, L., Ghazarian, A., Collins, W.R., Vienberg, S.G., Pothos, E.N., Kahn, C.R. (2015). Insulin resistance in brain alters dopamine turnover and causes behavioral disorders. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 112(11). 3463–3468.
- Knip, M, Veijola, R., Virtanen, S.M., Hyöty, H., Vaarala, O. (2005). Environmental triggers and determinants of type 1 diabetes. *Diabetes*. 54(2). 125-136.
- Kohen, R., Nyska, A. (2002). Oxidation of biological systems: oxidative stress phenomena, antioxidants, redox reactions, and methods for their quantification. *Toxicologic*

Pathology. 30(6). 620-650.

- Korshunov, S.S., Skulachev, V.P., Starkov, A.A. (1997). High protonic potential actuates a mechanism of production of reactive oxygen species in mitochondria. *European Federation of Biochemical Societies Letters*. 416(1). 15–18.
- Kosik, K.S. (1993). The molecular and cellular biology of tau. *Brain Pathology*. 3(1). 39-43.
- Kröncke, K. D., Fehsel, K., Sommer, A., Rodriguez, M.L., Kolb-Bachofen, V. (1995). Nitric oxide generation during cellular metabolism of the diabetogenic N-methyl-N-nitroso-urea streptozotocin contributes to islet cell DNA damage. *Biological Chemistry Hoppe-Seyler*. 376(3). 85-179.
- Kuhad, A., Chopra, K. (2007). Curcumin attenuates diabetic encephalopathy in rats: behavioral and biochemical evidences. *European Journal of Pharmacology*. 576(1-3). 34-42.
- Kuhad, A., Sethi, R., Chopra, K., (2008a). Lycopene attenuates diabetes-associated cognitive decline in rats. *Life Sciences*. 83(3-4). 128-134.
- Kuhad, A., Sharma, S., Chopra, K., (2008b). Lycopene attenuates thermal hyperalgesia in a diabetic mouse model of neuropathic pain. *European Journal of Pain*. 12(5). 624-632.
- Lasaridis, A.N., Sarafidis, P.A. (2003). Diabetic nephropathy and antihypertensive treatment: what are the lessons from clinical trials. *American Journal Of Hypertension*. 16(8). 689-697.
- Lee, E. S., Kwon, M. H., Kim, H. M., Woo, H. B., Ahn, C. M., Chung, C. H. (2020). Curcumin analog CUR5-8 ameliorates nonalcoholic fatty liver disease in mice with high-fat diet-induced obesity. *Metabolism*. 103. 154015.
- Lee, J., Peterson, S.M., Freeman, J.L. (2016). Alzheimer's disease risk genes in wild-type adult zebrafish exhibit gender-specific expression changes during aging. *Neurogenetics*. 17(3). 197-199.
- Lenzen, S. (2008). The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia*. 51. 26-216.
- Lenzen, S., Tiedge, M., Elsner, M., Lortz, S., Weiss, H., Jorns, A., Kloppel, G., Wedekind, D., Prokop, C. M., Hedrich, H. J. (2001). The LEW.1AR1/Ztm-iddm rat: a new model of spontaneous insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetologia*. 44(9). 1189-1196.
- Lenzen, S., Tiedge, M., Panten, U. (1987). Glucokinase in pancreatic B-cells and its inhibition by alloxan. *Acta Endocrinologica*. 115(1). 9-21.
- Lenzen, S., Mirzaie-Petri, M. (1991). Inhibition of glucokinase and hexokinase from pancreatic B-cells and liver by alloxan, alloxantin, dialuric acid, and butylhydroperoxide. *Biomedical Research*. 12(1). 297-307.
- Lim, G.P., Chu, T., Yang, F., Beech, W., Frautschy, S.A., Cole, G.M. (2001). The curcumin reduces oxidative damage and amyloid pathology in an Alzheimer transgenic mouse. *Journal of Neuroscience*. 21(21). 8370-8377.
- Liu, H., Li, Z., Qiu, D., Gu, Q., Lei, Q., Mao, L. (2010). The inhibitory effects of different curcuminoids on β -amyloid protein, β -amyloid precursor protein and β -site amyloid precursor protein cleaving enzyme 1 in swAPP HEK293 cells. *Neuroscience Letters*. 485(2). 83-88.
- Liu, H., Zhang, W., Lilly, B. (2018). Evaluation of Notch3 Deficiency in Diabetes-Induced Pericyte Loss in the Retina. *Journal of Vascular Research*. 55(5). 308-318.
- Low, Wang, C.C., Hess, C.N., Hiatt, W.R., Goldfine, A.B. (2016). Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus - Mechanisms, Management, and Clinical Considerations, *Circulation. U.S. Department of Health and Human Services*. 133(24). 24502-2559.

- Maahs, D.M., West, N.A., Lawrence, J.M., Mayer-Davis, E.J. (2010). Epidemiology of type 1 diabetes. *Endocrinology and Metabolism Clinics. Of North America*. 39(3). 481-497.
- Magder, S. (2006). Reactive oxygen species: toxic molecules or spark of life. *Critical Care*. 10(1). 208.
- Majithiya, J. B., Balaraman, R. (2005). Time-dependent changes in antioxidant enzymes and vascular reactivity of aorta in streptozotocin-induced diabetic rats treated with curcumin. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 46(5). 697-705.
- Malcangio, M., Tomlinson, D.R. (1998). A pharmacologic analysis of mechanical hyperalgesia in streptozotocin diabetic rats. *The Journal Of The Internastional Association For The Study Of Pain*. 76. 151-157.
- Mandal, L.K., Choudhuri, S., Dutta, D., Mitra, B., Kundu, S., Chowdhury, I.H, Sen, A., Chatterjee, M., Bhattacharya, B. (2013). Oxidative stress-associated neuroretinal dysfunction and nitrosative stress in diabetic retinopathy. *Canadian Journal of Diabetes*. 37(6). 401-407.
- Maritim, A.C., Sanders, R.A., Watkins, J.B. (2003). Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: a review. *The Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*. 17(1). 24-38.
- Marzatico, F., Cafe, C. (1993). Oxygen radicals and other toxic oxygen metabolites as key mediators of the central nervous system tissue injury. *Functional Neurology*. 8(1). 51-66.
- Masters, C.L., Simms, G., Weinman, N. A., Multhaup, G., McDonald, B. L., Beyreuther, K. (1985). Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 82(12). 4245-4249.
- McLennan, S.V., Heffernan, S., Wright, L., Rae, C., Fisher, E. (1991). Changes in hepatic glutathione metabolism in diabetes. *Diabetes*. 40(3). 344-348.
- Meng, X.M., Tang, P.M., Li, J., Lan, H.Y. (2015). TGF-beta/Smad signaling in renal fibrosis. *Frontiers In Physiology*. 6(1). 82.
- Michiels, C., Raes, M., Toussaint, O., Remacle, J. (1994). Importance of Se-GPx, Catalase, Cu-Zn SOD for cell survival against oxidative stress. *Free Radical Biology and Medicine*. 17(1). 235-48.
- Miloudi, K., Oubaha, M., Menard, C., Dejda, A., Guber, V., Cagnone, G., Wilson, A.M., Tetreault, N., Mawambo, G., Binet, F., Chidiac, R., Delisle, C., Buscarlet, M., Cerani, A., Crespo-Garcia, S., Bentley, K., Rezende, F., Joyal, J.S., Mallette, F.A., Gratton, J.P., Larrivee, B., Sapieha, P. (2019). NOTCH1 signaling induces pathological vascular permeability in diabetic retinopathy. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 116(10). 4538-4547.
- Mishra, D., Flora, S.J.S. (2008). Differential oxidative stress and DNA damage in rat brain regions and blood following chronic arsenic exposure. *Sage Journals*. 24(4). 247-256.
- Moayedi, K., Orandi, S., Ebrahimi, R., Tanhapour, M., Moradi, M., Abbastabar, M., Golestani, A. (2022). A novel approach to type 3 diabetes mechanism: The interplay between noncoding RNAs and insulin signaling pathway in Alzheimer's disease. *Journal of Cellular Physiology*. 237(7). 2838-2861.
- Morris, M.C., Evans, D.A., Bienias, J.L., Tangney, C.C., Bennett, D.A., Aggarwal, N., Schneider, J., Wilson, R.S. (2003). Dietary fats and the risk of incident Alzheimer disease. *Archives of Neurology*. 60(2). 194-200.
- Munday, R. (1988). Dialuric acid autoxidation. Effects of transition metals on the reaction rate and on the generation of 'active oxygen' species. *Biochem Pharmacol*. 37(3). 13-409.
- Murray, C.J., Lopez, A.D. (1996). Evidence-based health policy lessons from the Global

- Burden of Disease Study. *Science*. 274(5288). 740-743.
- Mustafa, H. N. (2016). The role of curcumin in streptozotocin-induced hepatic damage and the trans-differentiation of hepatic stellate cells. *Tissue Cell*. 48(2). 81-88.
- Na, L. X., Zhang, Y. L., Li, Y., Liu, L. Y., Li, R., Kong, T., Sun, C. H. (2011). Curcumin improves insulin resistance in skeletal muscle of rats. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 21(7). 526-533.
- Naghdi, A., Goodarzi, M. T., Karimi, J., Hashemnia, M., Khodadadi, I. (2022). Effects of curcumin and metformin on oxidative stress and apoptosis in heart tissue of type 1 diabetic rats. *Journal of Cardiovascular and Thoracic Research*. 14(2). 128-137.
- Nishiyama, T., Mae, T., Kishida, H., Tsukagawa, M., Mimaki, Y., Kuroda, M., Kitahara, M. (2005). Curcuminoids and Sesquiterpenoids in Turmeric (*Curcuma longa* L.) Suppress an Increase in Blood Glucose Level in Type 2 Diabetic KK-Ay Mice. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 53(4). 959-963.
- Nishizono, S., Hayami, T., Ikeda, I., Imaizumi, K. (2000). Protection against the diabetogenic effect of feeding tert-butylhydroquinone to rats prior to the administration of streptozotocin. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*. 64(6). 1153-1158.
- Nizamlihoğlu, N. M., Sebahattin, N. (2010). Meyve ve sebzelerde bulunan fenolik bileşikler; yapıları ve önemleri. *Electronic Journal of Food Technologies*. 5(1). 20-35.
- Noorafshan, A., Ashkan-Esfahani, S. (2013). A review of therapeutic effects of curcumin. *Current Pharmaceutical Design*. 19(11). 2032-2046.
- Noorafshan, A., Karbalay-Doust, S. (2012). Curcumin protects the seminal vesicles from metronidazole-induced reduction of secretion in mice. *Acta Medica Mediterranea*. 55(1). 32-36.
- Nukatsuka, M., Yoshimura, Y., Nishida, M., Kawada, J. (1990). Allopurinol protects pancreatic beta cells from the cytotoxic effect of streptozotocin: in vitro study. *Journal of Pharmacobio-Dynamics*. 13(4). 259-262.
- Ono, S. J., Issa-Chergui, B., Colle, E., Guttman, R. D., Seemayer, T. A., Fuks, A. (1988). IDDM in BB rats. Enhanced MHC class I heavy-chain gene expression in pancreatic islets. *Diabetes*. 37(10). 1411-1418.
- Özcan, O., Erdal, H., Çakırca, G., Yönden, Z. (2015). Oksidatif stres ve hücre içi lipid, protein ve DNA yapıları üzerine etkileri. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*. 6(3). 331-336.
- Öztürk, H., Ceylan, E., Kara, M., Özgökçe, F., Koyuncu, M. (2002, Mayıs). Rheum Ribes (Uskun) Kökü Ekstresinin Sağlıklı ve Diyabetli Farelerdeki Hipoglisemik Etkisi. 14. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı, Bildiriler, Anadolu Üniversitesi, Eskişehir.
- Palma, H. E., Wolkmer, P., Gallio, M., Correa, M. M., Schmatz, R., Thome, G. R., Pereira, L. B., Castro, V. S., Pereira, A. B., Bueno, A., de Oliveira, L. S., Rosolen, D., Mann, T. R., de Cecco, B. S., Graca, D. L., Lopes, S. T., Mazzanti, C. M. (2014). Oxidative stress parameters in blood, liver, and kidney of diabetic rats treated with curcumin and/or insulin. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 386(1-2). 199-210.
- Parildar, H., Serter, R. ve Yesilada, E. (2011). Diabetes mellitus and phytotherapy in Turkey. *Journal of the Pakistan Medical Association*. 61(11). 1116-1120.
- Park, S.Y, Kim, H.S, Cho, E.K, Kwon, B.Y, Phark, S., Hwang, K.W., Sul, D. (2008). Curcumin protected PC12 cells against beta-amyloid-induced toxicity through the inhibition of oxidative damage and tau hyperphosphorylation. *Food and Chemical Toxicology*. 46(8). 2881-2887.
- Patil, S. P., Tran, N., Geekiyanage, H., Liu, L., Chan, C. (2013). Curcumin-induced upregulation of the anti-tau chaperone BAG2 in primary rat cortical neurons.

Neuroscience Letters. 554(24). 121-125.

- Perez-Torres, I., Ruiz-Ramirez, A., Banos, G., El-Hafidi, M. (2013). Hibiscus sabdariffa Linnaeus (Malvaceae), curcumin and resveratrol as alternative medicinal agents against metabolic syndrome. *Cardiovascular & Hematological Agents in Medicinal Chemistry*. 11(1). 25–37.
- Peterson, C.T., Vaughn, A.R., Sharma, V., Chopra, D., Mills, P.J., Peterson, S.N., Sivamani, R.K. (2018). Effects of turmeric and curcumin dietary supplementation on human gut microbiota: A double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study. *Journal of Evidence-Based Integrative Medicine*. 23(1). 1-8.
- Pham, M., Oikonomou, D., Baumer, P., Bierhaus, A., Heiland, S., Humpert, P.M., Nawroth, P.P., Bendszus, M. (2011). Proximal neuropathic lesions in distal symmetric diabetic polyneuropathy: findings of high-resolution magnetic resonance neurography. *Diabetes Care*. 34(3). 721-723.
- Phillips, M. S., Liu, Q., Hammond, H. A., Dugan, V., Hey, P. J., Caskey, C. J., Hess, J. F. (1996). Leptin receptor missense mutation in the fatty Zucker rat. *Nature Genetics*. 13(1). 18-19.
- Pickup, J.C, Williams, G. (2002).Textbook of Diabetes 2nd ed. Volume 1. New Jersey: Blackwell Science.
- Pieper, G. M. (1988). Superoxide dismutase plus catalase improves post-ischaemic recovery in the diabetic heart. *Cardiovascular Research*. 22(12). 916-926.
- Pisoschi, A. M., Pop, A. (2015). The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 97(1). 55-74.
- Pluta, R., W. Furmaga-Jablonska, S. Januszewski and S. J. Czuczwar (2022). Post-Ischemic Brain Neurodegeneration in the Form of Alzheimer's Disease Proteinopathy: Possible Therapeutic Role of Curcumin. *Nutrients*. 14(2). 248-265.
- Portha, B., Giroix, M. H., Serradas, P., Gangnerau, M. N., Movassat, J., Rajas, F., Bailbe, D., Plachot, C., Mithieux, G., Marie, J.C. (2001). Beta-cell function and viability in the spontaneously diabetic GK rat: information from the GK/Par colony,. *Diabetes*. 50(1). 89-93.
- Potter, P.E. (2013). Curcumin: a natural substance with potential efficacy in Alzheimer's disease. *Journal of Experimental Pharmacology*. 5. 23-31.
- Pratico, D., Delanty, N. (2000). Oxidative injury in diseases of the central nervous system: Focus on Alzheimer's disease. *The American Journal of Medicine*. 109(7). 577–585.
- Price, D.L., Sisodia, S.S., Gandy, S.E. (1995). Amyloid β amyloidosis in Alzheimer's disease. *Current Opinion In Neurology*. 8(4). 268-274
- Querfurth, H.W., La Ferla, F.M. (2010). Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine*. 362(4). 329–344.
- Rafiee, Z, Nejatian, M, Daeihamed, M, Jafari, S.M. (2019). Applications of Curcumin-loaded nanocarriers for food, pharmaceutical and cosmetic purposes. *Trends in Food Science & Technology*. 59(21). 3468-3497
- Rahimi, H.R., Mohammadpour, A.H., Dastani, M., Jaafari, M.R., Abnous, K., Ghayour, M.M., Kazemi, O.R. (2016). The effect of nano-curcumin on HbA1c, fasting blood glucose and lipid profile in diabetic subjects: A randomized clinical trial. *Avicenna Journal of Phytomedicine*. 6(5). 567-577.
- Rahimi, R., Nikfar, S., Larijani, B., Abdollahi, M. (2005). A review on the role of antioxidants in the management of diabetes and its complications. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 59(7). 365-373.
- Rashid, K., Sil, P. C. (2015). Curcumin enhances recovery of pancreatic islets from cellular

- stress induced inflammation and apoptosis in diabetic rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 282(3). 297-310.
- Rastogi, M., Ojha, R. P., Rajamanickam, G. V., Agrawal, A., Aggarwal, A., Dubey, G. P. (2008). Curcuminoids modulates oxidative damage and mitochondrial dysfunction in diabetic rat brain. *Free Radical Research*. 42(11-12). 999-1005.
- Reddy, P. H., Manczak, M., Yin, X., Grady, M. C., Mitchell, A., Kandimalla, R., Kuruva, C. S. (2016). Protective effects of a natural product, curcumin, against amyloid beta induced mitochondrial and synaptic toxicities in Alzheimer's disease. *Journal of Investigative Medicine*. 64(8). 1220-1234.
- Rhein, V., Eckert, A., (2007). Effects of Alzheimer's amyloid-beta and tau protein on mitochondrial function – the role of glucose metabolism and insulin signaling. *Archives of Physiology and Biochemistry*. 113(1). 131–141
- Ringman, J.M., Frautschy, S.A., Teng, E., Begum, A.N., Bardens, J., Beigi, M., Gylys, K.H., Badmaev, V., Heath, D.D., Apostolova, L.G., Porter, V., Vanek, Z., Marshall, G.A., Hellemann, G., Sugar, C., Masterman, D.L., Montine, T.J., Cummings, J.L., Cole, G.M. (2012). Oral curcumin for Alzheimer's disease: tolerability and efficacy in a 24-week randomized, double blind, placebo-controlled study. *Alzheimer's Research & Therapy*. 29(5). 46-43.
- Rivera, E.J., Goldin, A., Fulmer, N., Tavares, R., Wands, J.R., Monte, S.M. (2005). Insulin and insulin-like growth factor expression and function deteriorate with progression of Alzheimer's disease: Link to brain reductions in acetylcholine. *Journal of Alzheimer's Disease*. 8(3). 247-268.
- Rocchi, A., Pellegrini, S., Siciliano, G., Murri, L. (2003). Causative and susceptibility genes for Alzheimer's disease: a review. *Brain Research Bulletin*. 61(1). 1–24.
- Rosenbloom, A.L., Silverstein, J.H., Amemiya, S., Zeitler, P., Klingensmith, G.J. (2009). Type 2 diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes*. 10(12). 17-32.
- Saadi, H., Nagelkerke, N., Carruthers, S.G., Benedict, S., Abdulkhalek, S., Reed, R., Lukic, M., Nicholls, M.G. (2008). Association of TCF7L2 polymorphism with diabetes mellitus, metabolic syndrome and markers of beta cell function and insulin resistance in a population-based sample of Emirati subjects. *Diabetes Research and Clinical Application*. 80(3). 392-398.
- Salehi, B., Calina, D., Docea, A.O., Koirala, N., Aryal, S., Lombardo, D., Pasqua, L., Taheri, Y., Marina Salgado Castillo, C., Martorell, M., Martins, N., Iriti, M., Suleria, H.A.R., Sharifi-Rad, J. (2020). Curcumin's Nanomedicine Formulations for Therapeutic Application in Neurological Diseases. *Journal of Clinical Medicine*. 9(2). 430-435.
- Salehi, B., Lopez-Jornet, P., Pons-Fuster Lopez, E., Calina, D., Sharifi-Rad, M., Ramirez-Alarcon, K., Forman, K., Fernandez, M., Martorell, M., Setzer, W. N., Martins, N., Rodrigues, C. F., Sharifi-Rad, J. (2019). Plant-Derived Bioactives in Oral Mucosal Lesions: A Key Emphasis to Curcumin, Lycopene, Chamomile, Aloe vera, Green Tea and Coffee Properties. *Biomolecules*. 9(3). 106-129.
- Salkovic-Petrisic, M., Osmanovic, J., Grünblatt, E., Riederer, P., Hoyer, S., (2009). Modeling sporadic Alzheimer's disease: the insulin resistant brain state generates multiple long-term morphobiological abnormalities including hyper phosphorylated tau protein and amyloid-beta. *Journal of Alzheimer's Disease*. 18(4).729–750.
- Sandler, S., Swenne, I. (1983). Streptozotocin, but not alloxan, induces DNA repair synthesis in mouse pancreatic islets in vitro. *Diabetologia*. 25(5). 444-447.
- Sarıkaya, G. (2018). Yeni Beta-Amiloid agregasyon inhibitörü bileşikler üzerinde sentez ve biyoaktivite çalışmaları. Basılmamış Doktora Tezi. Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir. 8-12.

- Schwarz, D., Hidmark, A.S., Sturm, V., Fischer, M., Milford, D., Hausser, I., Sahm, F., Breckwoldt, M.O., Agarwal, N., Kuner, R., Bendszus, M., Nawroth, P.P., Heiland, S., Fleming, T. (2020). Characterization of experimental diabetic neuropathy using multicontrast magnetic resonance neurography at ultra high field strength. *Scientific Reports*. 10(1). 7593.
- Seghieri, G., Di Simplicio, P., Anichini, R., Alviggi, L., De Bellis, A., Bennardini, F., Franconi, F. (2001). Platelet antioxidant enzymes in insulin-dependent diabetes mellitus. *Clinica Chimica Acta*. 309(1). 19-23.
- Selkoe, D.J. (2001). Alzheimer's disease results from the cerebral accumulation and cytotoxicity of amyloid beta-protein. *Journal of Alzheimer's Disease*. 3(1). 75–80.
- Seo, K.I., Choi, M.S., Jung, U.J., Kim, H.J., Yeo, J., Jeon, S.M., Lee, M.K. (2008). Effect of curcumin supplementation on blood glucose, plasma insulin, and glucose homeostasis related enzyme activities in diabetic db/db mice. *Molecular Nutrition & Food Research*. 52(9). 995-1004.
- Shapiro, K., Gong, W.C. (2002). Natural products used for diabetes. *Journal of the American Pharmaceutical Association*. 42(2). 217–226.
- Sharma, S., Kulkarni, S.K., Chopra, K. (2006). Curcumin, the active principle of turmeric (*Curcuma longa*), ameliorates diabetic nephropathy in rats. *Clinical and Experimental Pharmacology Physiology*. 33(10). 940-945.
- Sies, H. (1993). Strategies of antioxidant defense. *European Journal of Biochemistry*. 215(2). 213–219.
- Soto, C., Recoba, R., Barron, H., Alvarez, C., Favari, L. (2003). Silymarin increases antioxidant enzymes in alloxan-induced diabetes in rat pancreas. *Toxicology & Pharmacology*. 36(3). 205-212.
- Spiteller, G. (2001). Lipid peroxidation in aging and age-dependent diseases. *Experimental Gerontology*. 36(9). 1425–1457.
- Srinivasan, K., Ramarao, P. (2007). Animal models in type 2 diabetes research: an overview. *Indian Journal of Medical Research*. 125(3). 72-451.
- Stanic, Z. (2017). Curcumin, a Compound from Natural Sources, a True Scientific Challenge - A Review. *Plant Foods for Human Nutrition*. 72(1). 1-12.
- Steinmetz, B. (2003). Diabetic dyslipoproteinemia treatment. *Exp Clin Endocrinol Diabet*. 111(5). 239-245.
- Stene, L.C., Oikarinen, S., Hyöty, H., Barriga, K.J., Norris, J.M., Klingensmith, G., Hutton, J.C., Erlich, H.A., Eisenbarth, G.S., Rewers, M. (2010). Enterovirus Infection and Progression From Islet Autoimmunity to Type 1 Diabetes The Diabetes and Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *Diabetes*. 59(12). 3174–3180.
- Strain, J.J. (1991). Disturbances of micronutrient and antioxidant status in diabetes. *Proceedings of the Nutrition Society*. 50(3). 591-604.
- Stratton, I.M., Kohner, E.M., Aldington, S.J., Turner, R.C., Holman, R.R., Manley, S.E., Matthews, D.R. (2001). UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in Type II diabetes over 6 years from diagnosis. *Diabetologia*. 44(2). 156-163.
- Suryanarayana, P., Saraswat, M., Mrudula, T., Krishna, T. P., Krishnaswamy, K., Reddy, G. B. (2005). Curcumin and turmeric delay streptozotocin-induced diabetic cataract in rats. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 46(6). 2092-2099.
- Suryanarayana, P., Satyanarayana, A., Balakrishna, N., Kumar, P. U., Reddy, G. B. (2007). Effect of turmeric and curcumin on oxidative stress and antioxidant enzymes in streptozotocin-induced diabetic rat. *Medical Science Monitor*. 13(12). 286-292.

- Szkudelski, T. (2001). The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas. *Physiological Research*. 50(6). 537-546.
- Tanrıverdi, M.H., Çelepkolu, T., Aslanhan, V. (2013). Diabetes mellitus and primary healthcare. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*. 4(4). 562-567.
- Trumpower, B.L. (1990). The protonmotive Q cycle: energy transduction by coupling of protontranslocation to electron transfer by the cytochrome bc1 complex. *Journal of Biological Chemistry*. 265(20). 11409–11412.
- Ünal, E., Akan, O., Üçler, S. (2015). Diyabet ve Nörolojik Hastalıklar. *Okmeydanı Tıp Dergisi* 31(Ek sayı). 45-51.
- Valko, M., Rhodes, C.J., Moncol, J., Izakovic, M., Mazur, M. (2006). Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-Biological Interactions*. 160(1). 1–40.
- Varadarajan, S., Yatin, S., Aksenova, M., Butterfield, DA. (2000). Alzheimer's amyloid beta-peptide-associated free radical oxidative stress and neurotoxicity. *Journal of Structural Biology*. 130(2-3). 184-208.
- Vermeulen, I., Weets, I., Asanghanwa, M., Ruige, J., Van G.L., Mathieu, C., Keymeulen, B., Lampasona, V., Wenzlau, J.M., Hutton, J.C. (2011). Contribution of antibodies to IA-2 β and zinc transporter 8 in the classification of diabetes diagnosed under 40 years of age. *Diabetes Care*. 34(8). 1760–1765.
- Wallace, D.C. (1992). Diseases of the mitochondrial DNA (Review). *Annual Review of Biochemistry*. 61(1). 1175–1212.
- West, I.C. (2000). Radicals and oxidative stress in diabetes. *Diabetic Medicine*. 17(3). 1717–17180.
- Whiting, D., R., Guariguata, L., Weil, C., Shaw, J. (2011). IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 94(3). 311-321.
- Wiernsperger, N.F. (2003). Oxidative stress as a therapeutic target in diabetes: revisiting the controversy. *Diabetes & Metabolism Journal*. 29(6). 579-585.
- Wiggers, H.J., Zaioncz, S., Cheleski, J., Mainardes, R.M., Khalil, N.M. (2017). Curcumin, a multitargeted phytochemical: Challenges and perspectives. *Studies in Natural Products Chemistry Elsevier*. 53(1). 243–276.
- Wild, S., Roglic, G., Green, A., Sicree, R., King. H. (2004). Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 27(5). 1047-1053.
- Wolff, S.P. Diabetes mellitus and free radicals. Free radicals, transition metals and oxidative stress in the aetiology of diabetes mellitus and complications. (1993). *British Medical Bulletin*. 49(3). 642-652.
- Wolff, S.P., Dean, R.T. (1987). Glucose autooxidation and protein modification: the potencial role of autoxidative glycosylation' in diabetes. *Biochemical Journal*. 245(1). 243-50.
- Wu, W., Geng, H., Liu, Z., Li, H., Zhu, Z. (2014). Effect of curcumin on rats/mice with diabetic nephropathy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Traditional Chinese Medicine*. 34(4). 419-429.
- Xu, X., Cai, Y., Yu, Y. (2018). Effects of a novel curcumin derivative on the functions of kidney in streptozotocin-induced type 2 diabetic rats. *Inflammopharmacology*. 26(5). 1257-1264.
- Yang, F., Lim, G.P., Begum, A.N., Ubeda, O.J., Simmons, M.R., Ambegaokar, S.S., Chen, P.P., Kayed, R., Glabe, C.G., Frautschy, S.A. (2005). Curcumin inhibits the formation of amyloid β oligomers and fibrils, binds plaques, and reduces amyloid in vivo. *Journal of Biological Chemistry*. 280(7). 5892-5901.

- Yang, F., Yu, J., Ke, F., Lan, M., Li, D., Tan, K., Ling, J., Wang, Y., Wu, K., Li, D. (2018). Curcumin Alleviates Diabetic Retinopathy in Experimental Diabetic Rats. *Ophthalmic Research*. 60(1). 43-54.
- Younkin, S.G. (1995). Evidence that A beta 42 is the real culprit in Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*. 37(3). 287-288.
- Zhang, C., Browne, A., Child, D., Tanzi, R. E. (2010). Curcumin decreases amyloid-beta peptide levels by attenuating the maturation of amyloid-beta precursor protein. *The Journal Of Biological Chemistry*. 285(37). 28472-28480.
- Zhang, D.W., Fu, M., Gao, S.H., Liu, J.L. (2013). Curcumin and diabetes: a systematic review. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*. 63(1). 53-60.
- Zheng, Y., Ley, S.H., Hu, F.B. (2018a). Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nature Reviews Endocrinology*. 14(2). 88-98.
- Zheng, J., Cheng, J., Zheng, S., Feng, Q., and Xiao, X. (2018b) Curcumin, A Polyphenolic Curcuminoid With Its Protective Effects and Molecular Mechanisms in Diabetes and Diabetic Cardiomyopathy. *Frontiers in Pharmacology*. 9(1). 472-482.

ÖZ GEÇMİŞ

Mustafa ERMİŞ, Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Lisansını 2007 yılında bitirdikten sonra, 2018 yılında OMÜ Veteriner Fakültesi Veterinerlik Biyokimyası Anabilim Dalında Doktora programına girdi. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezinde 2010-2020 yılları arasında Sorumlu Veteriner Hekim olarak görev yaptı. Halen, Erciyes Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezinde Sorumlu Veteriner Hekim olarak görev yapmaktadır. Orta derecede İngilizce bilmektedir.

İletişim Bilgileri

ORCID ID : 0000-0003-2267-1238

Yayınlar:

1. Buğra Genç, Mustafa Saman, Şerife Tütüncü, Mustafa Ermiş, Habip Muruz
Effects of standard diets from different sources on growth and some organ parameters of rats, Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society, 71,1,4/2020.