



**RATLARDA DENEYSEL OLARAK OLUŞTURULAN
DİYABETİK KARDİOMYOPATİYE KARŞI
ZİNGERONUN KORUYUCU ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Emine ÖZTÜRK

Veterinerlik Patolojisi Anabilim Dalı

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Yavuz Selim SAĞLAM

Yüksek Lisans Tezi-2024



SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Graduate School of Health Sciences

**RATLARDA DENEYSEL OLARAK OLUŞTURULAN
DİYABETİK KARDİOMYOPATİYE KARŞI
ZİNGERONUN KORUYUCU
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Emine ÖZTÜRK

**Veterinerlik Patolojisi Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi**

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Yavuz Selim SAĞLAM**

**ERZURUM
2024**

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	I
TEŞEKKÜR	III
ÖZET	IV
ABSTRACT.....	V
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VII
TABLolar DİZİNİ	IX
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Diabetes Mellitus	3
2.1.1. Diabetes Mellitus'un Epidemiyolojisi	4
2.1.2. Diabetes Mellitus'un Sınıflandırılması	6
2.1.3. Diabetes mellitus'un Patogenezi.....	7
2.1.4. Diabetes Mellitus'un Klinik Bulguları	10
2.1.5. Diabetes Mellitus'un Tanısı.....	11
2.1.6. İnsülin Direnci	11
2.2. Kardiyovasküler Hastalıklar ve Diyabet.....	12
2.2.1. Diyabetik Kardiomyopati	13
2.3. Kalp.....	15
2.3.1. Kalbin Anatomisi	16
2.3.2. Kalbin Histolojisi	18
2.3.3. Kalbin Fizyolojisi	21
2.3.4. İletim Sistemi, Kontrol ve Uyarı Mekanizması	22
2.4. Zingeron.....	22

3. MATERYAL VE METOT	26
3.1. Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA).....	27
3.1.1. Kalp Dokusunun Homojenizasyonu	27
3.1.2. Kalp Dokusunda Lipid Peroksidasyonu ve Antioksidan Enzim Aktivitelerinin Analizi.....	28
3.1.3. Kalp Dokusunda CK ve CK-MB Enzim Aktivitelerinin Analizi	28
3.2. Histopatolojik İncelemeler.....	28
3.3. İmmunohistokimyasal İncelemeler.....	28
3.4. Double İmmunofloresan İnceleme.....	29
3.5. İstatistiksel Analiz.....	30
4. BULGULAR	31
4.1. Biyokimyasal Bulgular	31
4.1.1. Kalp Dokusunda Lipid Peroksidasyonu ve Antioksidan Enzim Aktivitelerinin Analizi.....	31
4.1.2. Kalp Dokusunda CK ve CK-MB Enzim Aktivitelerinin Analizi	32
4.2. Histopatolojik Bulgular.....	33
4.3. İmmunohistokimyasal Bulgular.....	37
4.4. İmmunofloresan Bulgular	42
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	57
KAYNAKLAR	59
EKLER	76
EK-1. ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU	76
EK-2. ETİK KURUL ONAY FORMU	77

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans eğitimim ve tez çalışmamın yürütülmesinde, emeğini ve desteğini esirgemeyen danışmanım Prof. Dr. Yavuz Selim SAĞLAM'a teşekkürlerimi sunarım.

Yüksek lisans eğitimim ve tez çalışmam sürecinde katkıda bulunan çok değerli hocam başta Veterinerlik Patolojisi Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Serkan YILDIRIM olmak üzere Veterinerlik Patolojisi Anabilim Dalı öğretim üyeleri; Prof. Dr. Kübra Asena TERİM KAPAKİN, Doç. Dr. Serdar ALTUN, Doç. Dr. Selim ÇOMAKLI, Dr. Öğr. Üyesi İsmail BOLAT, Arş. Gör. Metin KILIÇLIOĞLU, Esra DERELİ, Berrah GÖZEGİR'e teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca çalışmanın deneysel aşamasında ELISA yönteminde yardımlarını esirgemeyen Fizyoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri Doç. Dr. Emin ŞENGÜL ve Arş. Gör. Merve BOLAT'a teşekkür ederim.

Emine ÖZTÜRK

ÖZET

Ratlarda Deneysel Olarak Oluşturulan Diyabetik Kardiomyopatiye Karşı Zingeronun Koruyucu Etkilerinin Araştırılması

Amaç: Bu çalışmada, Diabetes mellitus (DM) hastalığının en sık gözlenen komplikasyonları arasında yer alan kardiomyopatiye karşı zingeronun etkileri; ELISA, histopatolojik, immunohistokimyasal ve immunofloresan yöntemleri ile araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: Çalışmada 60 adet Sprague Dawley cinsi dişi rat kullanıldı. Ratlar tartıldı ve ortalama ağırlıklarına göre; Control, Diyabet, Diyabet+Metformin, Diyabet+Zingeron25, Diyabet+Zingeron50 ve Zingeron50 olmak üzere 6 gruba ayrıldı. Zingeron gruplarına 21 gün boyunca intragastrik gavaj yoluyla 25 ve 50 mg/kg dozlarında zingeron uygulaması, diyabet gruplarına ise tek doz olarak 50 mg/kg streptozotosin (STZ) intraperitoneal (IP) uygulaması yapıldı. Çalışmanın 21. gününde tüm gruplar sakrifiye edildi ve tüm hayvanlardan alınan kalp doku örnekleri ELISA, histopatolojik, immunohistokimyasal ve immunofloresan yöntemleri ile incelendi.

Bulgular: Çalışma bulguları olarak; kalp dokularında MDA, SOD, CAT, GSH, CK, CK-MB, 8OHdG, Caspase 3, TNF- α , Troponin I, Bax ve JNK ekspresyon düzeyleri saptandı. Hiperglisemiye bağlı olarak, GSH, CAT ve SOD düzeylerinin düştüğü, CK, CK-MB ve MDA seviyelerinin yükseldiği, kalp dokularında dejeneratif ve nekrotik hasara neden olduğu, 8OHdG, Caspase 3, Troponin I, TNF- α , Bax ve JNK düzeylerinin arttığı gözlemlendi. Zingeron tedavi gruplarında ise hasar belirteçlerinin önemli ölçüde düştüğü tespit edildi.

Sonuç: Yapılan bu çalışma ile, ratlarda diyabete bağlı olarak gelişen kardiomyopatide oluşan oksidatif stres, inflamasyon, apoptozis, DNA ve RNA hasarının zingeron tarafından önleendiği belirlendi. Çalışma sonuçları değerlendirildiğinde, zingeronun *Diabetes mellitus* da oluşan komplikasyonlara karşı potansiyel bir anti-oksidan, anti-inflamatuar ve anti-apoptotik etkili ajan olabileceği düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: Diabetes mellitus, DNA hasarı, kardiomyopati, oksidatif hasar, RNA hasarı, zingeron.

ABSTRACT

Investigation of the Protective Effects of Zingerone Against Experimentally Induced Diabetic Cardiomyopathy in Rats

Aim: In this study, it was aimed to investigate the effects of zingerone against cardiomyopathy, which is one of the most serious complications of Diabetes mellitus, by histopathological, immunohistochemical, immunofluorescent and ELISA methods.

Material and Method: In our research, experimental animals were obtained from Atatürk University Medical Experimental Research Center. Rats were grouped as Control, Diabetes, Diabetes+Metformin, Diabetes+Zingeron25, Diabetes+Zingeron50 and Zingeron50 and after weighing the animals they were divided into 6 groups according to their average weight. Zingeron groups were administered 25 and 50 mg/kg doses for 21 days, and a single dose of 50 mg/kg streptozotocin (STZ) was administered to the diabetes group. On the 28th day of the study, all groups were sacrificed and heart tissue samples were taken. Some of the tissue samples taken were examined by histopathological, immunohistochemical and immunofluorescence methods after routine tissue follow-up, and the rest of the heart tissues were examined by ELISA method.

Results: In this study, we aimed to investigate the effectiveness of zingeron, which is a powerful antioxidant and has anti-hyperglycemic, anti-lipophilic, anti-diabetic and anti-apoptotic effects, and its effectiveness in the treatment of tissue damage due to metabolic and oxidative stress in diabetic cardiomyopathy. Bax, JNK, CK, CK-MB, MDA, SOD, GSH and CAT levels were investigated. When comparing the diabetic group with the treatment groups, it was determined that the positive effect increased in parallel with the doses.

Conclusion: According to the results of this study; It was observed that zingerone reduces oxidative damage in heart tissues due to diabetic cardiomyopathy, which serious complication of diabetes, prevents apoptosis, and reducing DNA and RNA damage in cells.

Key Words: Diabetes mellitus, DNA damage, cardiomyopathy, oxidative damage, RNA Damage, zingeron.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

8OHdG	: 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin
CAT	: Katalaz
CK	: Kreatin Kinaz
CK-MB	: Kreatin Kinaz Testi
DM	: Diabetes mellitus
ELISA	: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
GDM	: Gestasyonel Diabetes mellitus
GSH	: İndirgenmiş glutatyon
HE	: Hematoksilen – Eozin
IF	: İmmünofloresan
IHC	: İmmünohistokimya
MDA	: Malondialdehid
MET	: Metformin
STZ	: Streptozotosin
ZO	: Zingeron

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No

Sayfa No

Şekil 2.1. 2019 - 2045 dünya genelinde tahmin edilen 20-79 yaş arası yetişkin hasta sayısı	5
Şekil 2.2. Türkiye’de 1998’den 2010’a diyabet prevalansı.....	6
Şekil 2.3. Tip 2 diyabet yaygın komplikasyonları.....	9
Şekil 2.4. Hipergliseminin fizyolojik ve davranışsal yanıtı.....	12
Şekil 2.5. Kalp iskeleti.....	16
Şekil 2.6. Kalbin anatomik yapıları	17
Şekil 2.7. Kalbin duvar yapısını oluşturan tabakalar.....	19
Şekil 2.8. Kalp kasının şematize olarak gösterimi.....	20
Şekil 4.1. Ratlardan alınan kalp dokularında Zingeronun lipid peroksidasyonu ve antioksidan enzimler üzerindeki etkileri.	32
Şekil 4.2. Sıçanlardan alınan kalp dokularında Zingeronun, CK ve CK-MB aktiviteleri üzerindeki etkileri.	33
Şekil 4.3. Kontrol grup, normal histolojik görünüm, H&E, Bar:40µm.....	34
Şekil 4.4. DM grup, kardiyak miyositlerde hyalin dejenerasyonu (ok başları), Zenker nekrozu (oklar), H&E, Bar:40µm.	34
Şekil 4.5. DM+MET grup, kardiyak miyositlerde hyalin dejenerasyonu (ok başı), hiperemi, H&E, Bar:40µm.....	35
Şekil 4.6. DM+ZO25 grup, kalp dokusu, kardiyak miyositlerde hyalin dejenerasyonu (ok başları), Zenker’in nekrozu (ok), hiperemi, H&E, Bar:40µm.	35
Şekil 4.7. DM+ZO50 grup, kardiyak miyositlerde hyalin dejenerasyonu (ok başı), hiperemi, H&E, Bar:40µm.....	36
Şekil 4.8. ZO50 grup, normal histolojik görünüm, H&E, Bar:40µm.	36

Şekil 4.9. Kontrol grup (A), DM grup (B), DM+MET grup (C), DM+ZO25 grup (D), DM+ZO50 grup (E), ZO50 grup (F), kardiyak myositlerde 8 OHdG ekspresyonları (ok başları), IHC-P, Bar: 40µm.	38
Şekil 4.10. Kontrol grup (A), DM grup (B), DM+MET grup (C), DM+ZO25 grup (D), DM+ZO50 grup (E), ZO50 grup (F), kardiyak myositlerde Troponin I ekspresyonları (ok başları), IHC-P, Bar: 40µm.	40
Şekil 4.11. Kontrol grup (A), DM grup (B), DM+MET grup (C), DM+ZO25 grup (D), DM+ZO50 grup (E), ZO50 grup (F), kardiyak myositlerde Caspase 3 ekspresyonları (ok başları), IHC-P, Bar: 40µm.	39
Şekil 4.12. Kontrol grup (A), DM grup (B), DM+MET grup (C), DM+ZO25 grup (D), DM+ZO50 grup (E), ZO50 grup (F), interstisyel aralıklarda ve damar çevrelerinde Tnf-α ekspresyonları (ok başları), IHC-P, Bar: 40µm.	41
Şekil 4.13. Kardiyak miyositlerde Bax (FITC) ve JNK (TEXAS RED) ekspresyonları, IF, Bar: 50µm.....	43

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No

Sayfa No

Tablo 4.1. Kalp kaslarında gözlenen histopatolojik bulguların skorlanması 37

Tablo 4.2. Kalp dokularında immunohistokimyasal bulguların istatistiksel analiz
tablosu 42

Tablo 4.3. Kalp dokularında immunohistokimyasal bulguların istatistiksel analiz
tablosu 44



1. GİRİŞ

Diabetes mellitus (DM), pankreasın β hücrelerinden insülin hormonunun salgılanmasındaki eksiklikten, perifer dokularda etkisinin azalmasından ya da her ikisindeki bozukluklar sonucu, karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmalarında bozukluklara neden olan ve kronik hiperglisemi ile seyreden metabolik bir hastalıktır (Kumar ve ark., 2000; Aydın, 2008). Gelişen hiperglisemi sonucu vücutta; nöropati, retinopati, nefropati, periferik damar hastalığı, koroner arter hastalığı ve aterosklerozis gibi çok ciddi sağlık sorunlarına neden olabilmektedir. Diabetik kardiomyopatiler, diabetli hastaların yaklaşık %40' ında rastlanan önemli komplikasyonlardandır (Kumar ve ark.,2000; Pop-Busui ve ark., 2017; Alberti ve Zimmet, 1998).

DM, erken teşhis, tedavi ve kontrol edilmediğinde birçok komplikasyonlara yol açarak morbidite ve mortalite artışına sebep olmaktadır ve bu yönleri ile diabetes mellitus diğer pankreas hastalıklarını geride bırakacak özelliğindedir (Kumar ve ark., 2000).

Dünya Sağlık Örgütünün verilerine göre, DM, dünyada yaygın ve bu sebeple epidemik hale gelmiş bir hastalık olup, prevalansı her geçen gün önlenemeyen ve hızlı bir şekilde artmaktadır. Diyabet oranının artışıyla beraber komplikasyonları da artmakta ve buna bağlı olarak bu kronik komplikasyonlarından dolayı 3 milyon insan ölümüne neden olmaktadır (Whiting ve ark., 2011; Satman ve ark., 2013).

Diyabetli hastaların ve hastalığın komplikasyonlarının teşhis, sağaltımı ve bakımı için dünya genelinde her yıl 166 milyar avro bütçe harcanmaktadır. Bu bütçenin 2025 yılında 216 milyar avro düzeyine çıkacağı beklenmektedir (IDF, 2009).

Bilime ve kanıta dayalı tıbbi bir uygulama olan fitoterapide tercih edilen bitkiler; kontrollü olarak kullanılıp, klinik deneylerde ve biyomedikal çalışmalarda kendini kanıtlamış, makale ve tezlerde çalışma konusu olmuş, öte yandan geçmişten günümüze geleneksel şifa uygulamaları içerisinde de kendine yer edinmiştir. Yunan tıbbının ileri

gelen isimlerinden Eskulap ve modern tıbbın temeli olarak bilinen Hipokrat, kitaplarında 400'e yakın bitkiye değinmiştir. 1650'li yıllara kadar Avrupa'da referans kitap olarak bilinen bilgin İbni Sina'nın Tıp Kanunu isimli eserinde 800'den fazla hayvansal ve bitkisel kaynaklı tedavi yöntemleri yer almaktadır (Öztürk ve ark., 2020). Güneydoğu asya kökenli bir madde olan zencefil (*Zingiber officinale* Roscoe, aile: Zingiberaceae) dünya'da en yaygın olarak kullanılan baharatlardandır. Zencefil, önemli antioksidan bir madde olup, reaktif oksijen türlerini, serbest radikalleri, peroksitleri ve diğer çeşitli zararlı oksidanları temizleme konusunda olağanüstü bir özelliğe sahiptir. Zencefil maddesinde yaklaşık %9,25 oranında zingeron adı verilen çok güçlü antioksidan, anti-inflamatuar, antikanser ve antimikrobiyal aktiviteleri bulunan fenolik alkanon grubunun bir üyesi olan *vanilil aseton* bulunmaktadır. Zencefilin bu özelliklerinden dolayı son yıllarda pek çok bilimsel çalışmada çeşitli amaçlar için kullanıldığı gözlenmektedir. Bu çalışmalarda zingeronun, güçlü antiüinflamatuar, anti-diyabetik, anti-lipofilik, antidiyaretik, anti-spazmolitik, anti-apoptotik ve radyoprotektif özelliklerinin yanı sıra oksidatif stresi ve yaşlanmayı da baskıladığı bildirilmiştir (Lawrence 2011; Ahmad ve ark., 2015; Chrubasik ve ark., 2005).

Birçok sistem ve organda bozukluklara yol açan, yaşam kalitesini düşüren ve yüksek oranlarda parasal harcamalara bağlı bir tedavi gerektiren diyabet konusunda ülkemizde ve dünyada bir çok çalışma yapılmakta ve bu çalışmalar özellikleri gereği çok fazla desteklenen ve dikkat çeken araştırmalar arasında bulunmaktadır.

Bu çalışmanın amacı; insanlar için önemli bir hastalık olan DM' un en önemli komplikasyonları arasında yer alan kardiomyopatiye karşı güçlü anti oksidan olan zingeronun önleyici ve tedavi edici etkisinin varlığını ortaya koymak için ELISA, histopatolojik, immunohistokimyasal, immunofloresan yöntemleri ile araştırılması amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus, çeşitli faktörlerin, genellikle de genetik ve immün yapıdaki bozuklukların etkisiyle ortaya çıkan bir metabolik hastalıktır. Bu hastalık, pankreasın β hücrelerinden insülin hormonunun yetersiz salgılanması veya vücut dokularında insülinin etkisinin azalması sonucu, karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmalarında bozukluklara yol açan kronik hiperglisemi ile karakterizedir. Gelişen bu bozukluklar tüm vücut sistemlerinde çeşitli komplikasyonlara neden olarak önemli sağlık sorunlarına yol açmaktadır (Kumar ve ark., 2000, MacNeil., 2009). DM, insülin hormonunun gerçek veya göreceli yetersizliği yanı sıra, diğer hormonların antagonistik etkisiyle de oluşabilir (Anderson ve Thomas 1986). Bu nedenle, diabetes mellitus çeşitli nedenlere bağlı oluşan bir sendrom veya heterojen bir hastalıklar grubudur (Kumar ve ark., 2000).

DM; kardiomyopati, nefropati, retinopati ve nöropati gibi komplikasyonlara sebep olarak; kalp yetmezliği, felç gelişimi, böbrek yetmezliği, körlük ve ayak ülserlerine yol açar ki bu bulgular yaşam kalitesinin bozulmasına sebep olular. Bu komplikasyonlar arasında kardiomyopati, diyabetik hastalarda görülen mortalitenin ana nedenlerinden biridir (Kumar ve ark., 2000; Anderson ve Thomas, 1986; Braunwald ve ark., 2003; IDF., 2009). Diabetes mellitus durumunda oluşan hiperglisemi ile fizyolojik ve davranışsal tepkiler arasında doğrudan bir bağlantı vardır. İnsülin yetersizliğine bağlı hiperglisemi geliştiğinde, beyin bunu fark eder ve etkisini azaltmak için sinir uyarıları yoluyla pankreas ve diğer organlara bir mesaj gönderir (Rehman ve Akash, 2017). İnsülin salgısının en önemli görevi kan glukozu seviyesini düşürmesidir (Kumar ve ark., 2000; Anderson ve Thomas, 1986; Aydın, 2008). Beta hücrelerinden insülin salımı, iki insülin

havuzunu ilgilendiren iki fazlı bir işlemdir. Kan glukoz seviyesindeki bir artış, tahminen beta hücre granüllerindeki depolardan ani bir insülin salımını başlatır. Eğer sekretuar uyarı devam ederse, geçikmiş ve uzamış bir cevap görülür. Bu olayda aktif insülin sentezi sözkonusudur. İnsülin salınımını sağlayan en önemli uyarı, aynı zamanda insülin sentezini de başlatan glukozdur. İntrasellüler metabolizmada glukozun başlattığı alterasyonlar, otonom sinir sisteminin normal kolinerjik etkileri ile birleşerek beta hücrelerinden insülin sekresyonunu sağlar. (Kumar ve ark., 2000).

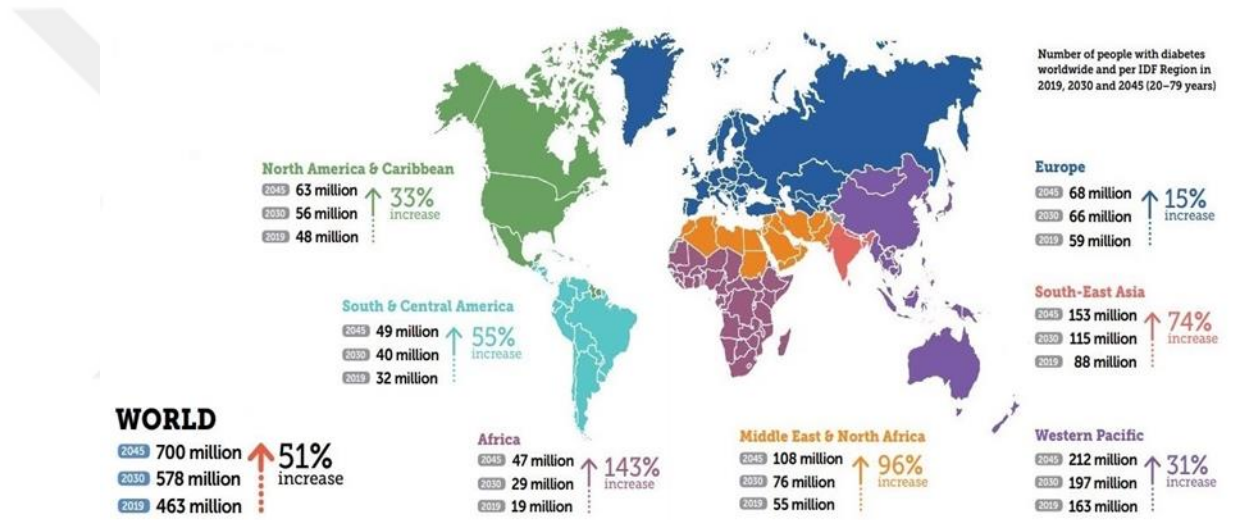
2.1.1. Diabetes Mellitus'un Epidemiyolojisi

Diyabet, kronik hastalıklar içerisinde görülme sıklığı en yüksek olan hastalıklardandır. Uluslararası Diyabet Federasyonunun verileri incelendiğinde; dünyada yaklaşık 537 milyon yetişkin diyabet hastası bulunduğu ve bu sayının 2045'te 783 milyona ulaşmasının öngörüldüğü düşünülürse DM'nin pandemik seyirli bir hastalık olduğu söylenebilir. Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun 2019 yılında yayınladığı 9. Diyabet Atlası'na göre, dünya genelinde 20-79 yaş aralığında 463 milyon diyabet hastası olduğu bildirilmiştir. Ayrıca 2030 yılında bu sayının 578 milyona, 2045 yılında ise 700 milyona çıkabileceği öngörülmektedir (IDF., 2019).

Ülkemizde Tip I diyabet hastası olan 39 bin çocuk bulunmaktadır. Bir başka çarpıcı veri de henüz diyabetik olmayan ama diyabete aday bireylerin toplumdaki oranıdır. Özellikle açlık glukoz tolerans bozukluğu olarak bilinen diyabet öncesi dönem, yani pre-diyabet, ülkemiz erişkin nüfusunun yaklaşık %9,6'sını etkilemektedir. Türkiye'de DM yaygınlık dağılımı bölgelere göre farklılık göstermekte olup bu oran % 4.3 ile % 9.6 arasında değişmektedir. Yirmi yaş üstü olan nüfusta, diyabetin görülme oranı ortalama %7.2'dir. Bu bireylerde hastalığın erken dönemde tespiti ve yaşam tarzı değişikliğinin sağlanması ilerleyen dönemde Tip II diyabet gelişiminin önüne geçilmesi açısından kritik öneme sahiptir her iki DM hastasından biri aslında hasta olduğunu

bilmemektedir. DM de farkındalık oluşturulması ve yeni yaklaşımların hayata geçirilmesi sosyo-ekonomik bakımdanda değerlidir çünkü DM ciddi anlamda ekonomik önemi olan bir hastalık olup, Türkiye'de toplam sağlık harcamasının yaklaşık %23'ünü Diyabet oluşturmaktadır. Türkiye'de 2045 yılında 20-79 yaş arasındaki hasta sayısının yaklaşık olarak 10,4 milyon olması ve Avrupa kıtasının ilk 10 ülkesi arasında yer alması öngörülmektedir (IDF., 2018; Satman ve ark., 2002; Satman ve ark., 2013).

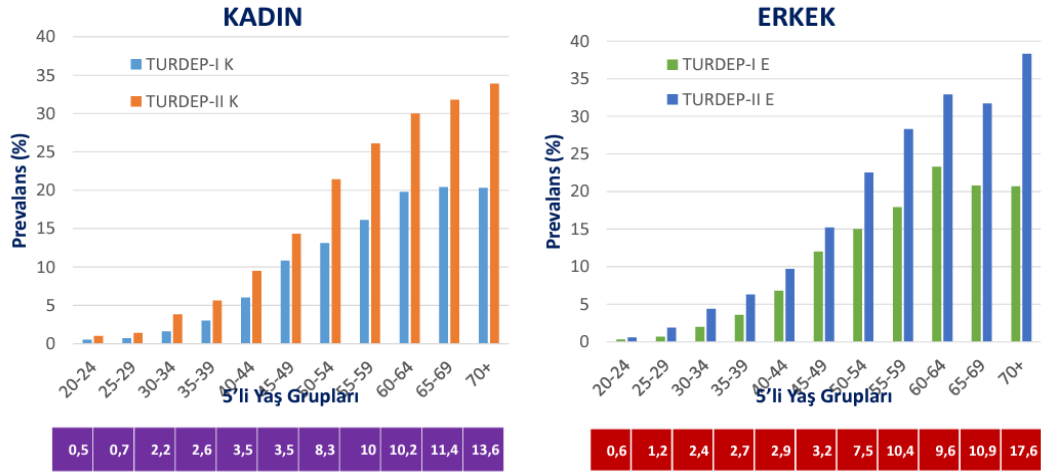
2019-2045 yılları arasında dünya genelinde 20-79 yaş arasındaki yetişkin hasta sayısının tahmini verileri aşağıda açıklanmıştır.



Şekil 2.1. 2019 - 2045 dünya genelinde tahmin edilen 20-79 yaş arası yetişkin hasta

sayısı

Türkiye’de 1998’den 2010’a diyabet prevalansı



Satman I, TURDEP-I Study Group. Diabetes Care 2002;25(9):1551-56.
Satman I, TURDEP-II Study Group. Eur J Epidemiol 2013;28(2):169-80.

Şekil 2.2. Türkiye’de 1998’den 2010’a diyabet prevalansı

2.1.2 Diabetes Mellitus’un Sınıflandırılması

DM tanısı ve sınıflandırması Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADC) ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından kabul edilen raporlara göre yapılmaktadır. Yaygın görülen klinik tipler Tip I DM ile Tip II DM dir (Kumar ve ark., 2000; Braunwald ve ark., 2003).

Diabetes mellitus'un sınıflandırılması, ilk olarak 1980 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından yapılmıştır. Ancak zamanla yapılan düzenlemeler sonucu bugün kabul gören sınıflandırma, 1997 yılında Amerikan Diyabet Cemiyeti tarafından yayınlanmıştır. Aynı cemiyet, 2003 ve 2005 yıllarında güncellemeler ve bazı düzeltmeler yaparak yayınladığı klavuza göre başlıca dört tip diabetes mellitus olduğunu bildirmiştir (Kumar ve ark., 2000; Marathe ve ark., 2017). Bunlar:

1. Tip I *Diabetes mellitus*
2. Tip II *Diabetes mellitus*
3. Gestasyonel *Diabetes mellitus*

4.Diğer sebeplere bağlı spesifik diyabet tipleri.

2.1.3. Diabetes mellitus'un Patogenezi

Diyabetin patogenezinde ve komplikasyonlarında birçok mekanizma öne sürülmüştür. Komplikasyonların temel nedeni olarak serbest radikaller, en çok kabul gören mekanizmalar arasındadır. Bu yüzden tedavide kullanılacak ilaç, antidiyabetik etkisini sağlarken, antioksidan dengeyi de desteklemelidir.

Hastalığın Patogenezinde;

1. Beta hücre harabiyeti ve fonksiyon bozukluğu,
2. İnsulin direnci,
3. Hepatik glukoz üretimi artışı gibi üç ana metabolik bozukluk sorumludur.

Hastalığın primer formuna ait Tip I ve Tip II diyabetin patogenezi farklılık gösterirler. (Kumar ve ark., 2000; Aydın, 2008; Charles, 2007).

İnsülin azlığı veya disfonksiyonuna bağlı olarak kandaki glikoz miktarı yükselmekte ve hücre bundan yararlanamamaktadır. Bu sebeple serbest radikallerin oranları artmaktadır. Eşleşmemiş elektron yörüngesi olan bu atomik veya moleküler oluşumlar etrafındaki makromoleküllere tutunmaktadır. Vücutta önemli kimyasal olayların oluşması sırasında bu yapıların oluşması kaçınılmaz bir sonuçtur. Fakat organizmada bu ürünlerin meydana gelmesi ve eliminasyonu homeostaz içerisinde. Birçok hastalıkta bulunduğu gibi diyabette de oksidatif denge bozulmaktadır (Asmat ve ark., 2016).

Tip I Diabetes mellitus: Bu tip diabet; insülin üreten pankreas hücrelerinin bozukluğu, yetersizliği veya yokluğu ile ilgilidir. Hastalık, genetik faktörler ve otoimmün nedenlere bağlı olarak yeterli insülinin üretilmemesi sonucu ortaya çıkar (Aydın, 2008). Tip I diyabetin başlaması, beta hücrelerine karşı gelişen ve klinik başlangıcından yıllar öncesinden beri devam eden, kronik bir otoimmün saldırı sonucu da olabilir. Adacık

hücre yıkımından birbirine bağı üç mekanizma sorumludur. Bunlar; genetik eğilim, otoimmünite ve çevresel faktörlerdir. (Kumar ve ark., 2000). Diyabet olgularının %10 u kadarını oluşturan bu tip diyabet çoğunlukla çocuklar ve yetişkin yaşamın erken dönemlerinde görülür. (Kumar ve ark., 2000; Ozougwu ve ark., 2013). Tip I diyabette, pankreasın beta hücreleri, genetik ve otoimmün hastalıklara bağı olarak yabancı hücre olarak algılanır ve vücut tarafından yok edilmesi sonucu insülin üretimi bozulur (Kumar ve ark. 2000; Kılınç, 2015). Ayrıca; pankreasın akut veya kronik yangıları, kanserleri, obezite, stres, hareketsizlik, ağır operasyonlar, hipofiz, tiroid veya sürrenal bezlerin aşırı çalışması gibi faktörler diyabetin ortaya çıkmasına yol açarlar (Kumar ve ark., 2000; Aydın 2008).

Çocuklarda ve 30 yaş altı insanlarda yaygın görülen tip I diyabetin ilk belirtisi genellikle diyabetik ketoasidoz olabilir ve bunu hiperglisemi ve çeşitli komplikasyonlar izler (Atkinson ve ark., 2014; Daneman, 2006; Williams ve Pickup, 2004).

Tip II Diabetes mellitus: Vücutta insülinin etkisine karşı gelişen dirence ek olarak progresif beta hücreleri tarafından bozulmuş insülin salgılanması ile karakterize olup, genellikle orta yaşlı bireylerde veya yaşlılarda ortaya çıkarken, günümüzde çocuklarda ve ergenlerde de görülmektedir. Tip II Diabetes mellitus en yaygın görülen diyabet tipidir ve genellikle 40 yaş üzerinde görülür. Tip 2 DM, insüline bağımlı olmayan bir diyabet türüdür (DeFronzo ve Ferrannini, 1991).

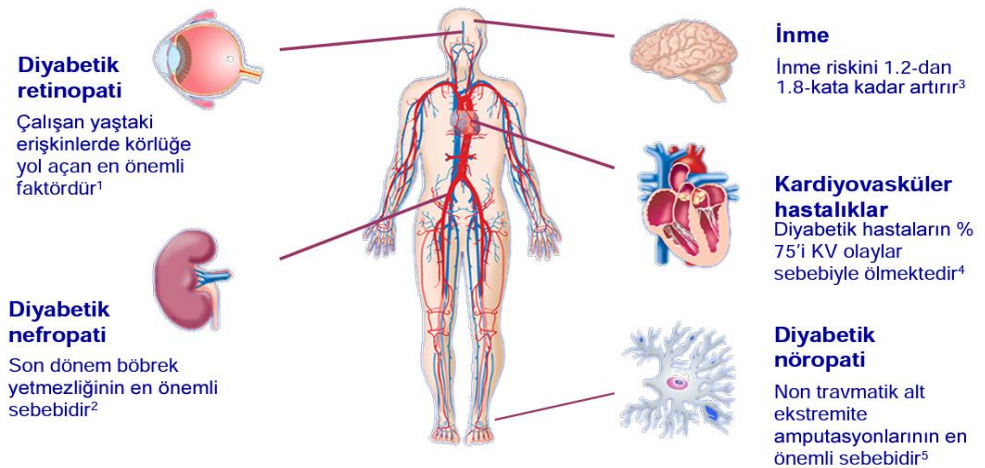
Tüm diyabet vakalarının yaklaşık %90'ını oluşturur. Hastalığın görülmesinde; ailede diyabet geçmişi, obezite, yaşam tarzı ve fiziksel aktivite eksikliği gibi faktörler etkilidir. Hem hiperinsülinemi hem de insülin direnci bozulmuş glukoz toleransına neden olur. Tip II diyabetin gelişimi multifaktöriyeldir ve hem genetik hem de çevresel bileşenlere bağıdır (IDF., 2019; Kumar ve ark., 2000; Williams ve Pickup, 2004; Aydın,

2008). Tip I diyabetli hastaların pankreasları genellikle hiç insülin salgılamaz. Bunun sonucunda kan şekeri düzeyleri yüksek seyreder (Cheng ve Larner, 1985; Hutton, 1989).

Tip II Diabetes mellitus genellikle daha hafif belirtilerle seyreder. Bu tip hastalıkta pankreas insülin üretir, ancak ya yetersiz miktarda üretir ya da perifer dokularda insülin reseptörlerinin fonksiyonu bozulmuştur. Bu da kan şekeri düzeylerinin yükselmesine neden olur (Cheng ve Larner, 1985; Hutton, 1989). Bu tip hastalığa yakalanan hastaların çoğu hayatları boyunca insülin tedavisine ihtiyaç duymayabilir. Ancak ilerleyen durumlarda insülin tedavisi gerekebilir. Tip II diyabetik hastalar genellikle obez kişilerdir. (Vijan, 2010; Chatterjee ve ark., 2017). Dünyada artan obezite sorunu Tip II DM'nin vakalarının artmasına yol açmaktadır. (Kumar ve ark., 2000; Marathe ve ark., 2017).

Tip II diyabetin başlıca risk faktörleri arasında yaşlanma, genetik faktörler, aile içinde evlilikler, obezite ve vücuttaki yağ dağılımı, diyet, fiziksel inaktivite, cinsiyet hormonları, alkol ve sigara kullanımı yer almaktadır (Altuntaş ve Yenigün, 2001).

Tip 2 diyabet yaygın komplikasyonlarla seyreden bir hastalıktır



¹Fong DS, et al. *Diabetes Care* 2003;26 (Suppl. 1):S99-S102. ²Molitch ME, et al. *Diabetes Care* 2003;26 (Suppl. 1):S94-S98. ³Kannel WB, et al. *Am Heart J* 1990;120:672-676. ⁴Gray RP & Yudkin JS. In *Textbook of Diabetes* 1997. ⁵Mayfield JA, et al. *Diabetes Care* 2003;26 (Suppl. 1):S78-S79.

Şekil 2.3. Tip 2 diyabet yaygın komplikasyonları

Tüm bu bilgiler göstermektedir ki; diyabet zamanla progresif gelişen spesifik komplikasyonlara yol açar. Bunların önemlileri, potansiyel körlüğe gidebilen retinopati, renal yetersizlikle sonuçlanabilen nefropati ve nöropati ile karakterize mikrovasküler komplikasyonlar ile miyokard infarktüsü, inme ve periferik arter hastalıklarını kapsayan makrovasüler komplikasyonlar olarak gelişmektedir. (Kumar ve ark.,2000; WHO, 1998).

2.1.4. Diabetes Mellitus'un Klinik Bulguları

Bu metabolik hastalığın görüldüğü hastaların çoğunda klinik olarak herhangi bir bulgu gözlenmeyebilir. Ölçülen kan şekeri düzeylerindeki artış bulguları diyabet varlığını düşündürür. Yine hastalarda kısa sürede fazla kilo artışının görülmesi ve bozulmuş glukoz toleransı diyabet için önemli bulgular olarak değerlendirilir. Anemnez bilgisi, hastanın yaşı, hiperglisemi ile birlikte glukozüri, poliüri, polidipsi, polifaji, ketozis, asidozis, üriner bozukluklar, bulanık görme, halsizlik, yorgunluk, mide bulantısı ve kusma, baş dönmesi, oluşan deri yaraları, açıklanamayan kilo kaybı, süregen enfeksiyonlar, mikotik enfeksiyonları ve kaşıntı gibi bulgulara sıklıkla rastlanmaktadır (Kharroubi ve Darwish, 2015).

Tip I diyabetli hastalarda klinik bulgular olarak, kronik hiperglisemi, poliüri, polidipsi, polifaji ve ketoasidoz görülür. Pankreas adacık sayısında ve boyutlarında azalma görülür. Adacıkların çoğu küçük ve belirsizdir. Beta hücrelerinde taneciklerin tükenmesi görülür. Bazı olgularda fibrozis ve lökosit hücre infiltrasyonu gözlenir. Özellikle T lenfositlerden oluşan bu infiltrasyon da, Tip I diyabette görülür.

Erişkin çağda başlayan Tip II diyabette adacık sayısı genellikle normaldir ve hastaların yaklaşık %20'sinde belirgin bir patolojik değişiklik bulunmaz. Beta hücreleri normal veya orta derecede azalmıştır (Kumar ve ark., 2000; Aydın, 2008).

2.1.5. Diabetes Mellitus'un Tanısı

Diabetes mellitus'un teşhisinde anamnez, klinik muayene, kurallarına göre serum veya plazmadaki glikoz yoğunluğunun ölçülmesiyle teşhis konulur. Hastalık genellikle açlık hiperglisemi ile karakterize olup, çoğu zaman klinik olarak belirgin evrelere sahip değildir. Diyabet genellikle glikoz intoleransının olduğu zamanlarda teşhis edilebilir. Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADC) kriterlerine göre, diyabet tanısı açlık durumunda polidipsi, poliüri, açıklanamayan kilo kaybı ve diğer diyabet semptomlarının varlığı ile konulabilir (Diabetes Care, 2005; Mayou ve ark., 1991).

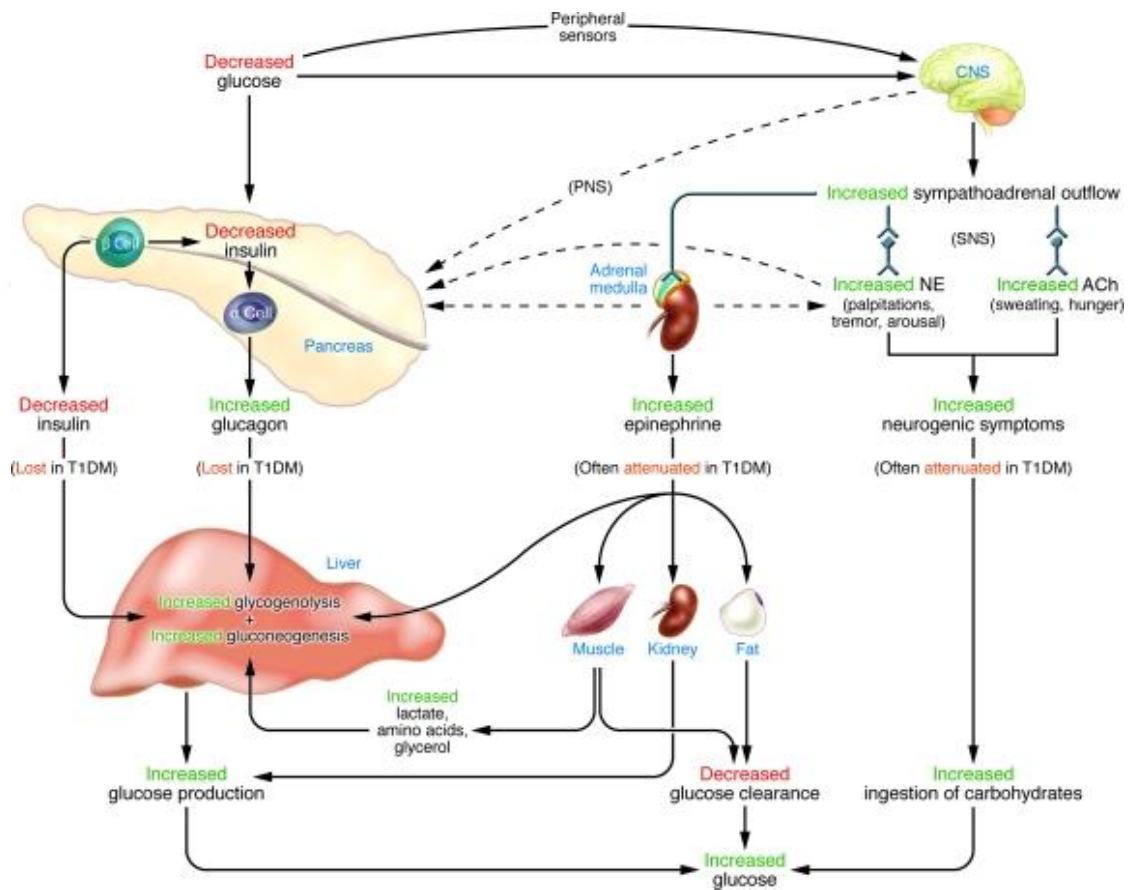
Günümüzde, diabetes mellitusun laboratuvar ortamında yapılan tanısında şu kriterler kullanılmaktadır:

1. Açlık (bir gecelik) sırasında venöz plazma glukoz konsantrasyonlarının, birden fazla ≥ 140 mg/dl ya da daha yüksek seviyelerde saptanması.
2. 75 gr glukoz alımından sonra: I) ikinci saatteki venöz plazma glukoz konsantrasyonunun ≤ 200 mg/dl ya da daha yüksek ve II) en az bir plazma glukoz değerinin iki saatlik test sırasında ≤ 200 mg/dl ya da daha yüksek bulunması. (Kumar ve ark., 2000).

2.1.6. İnsülin Direnci

Hastalıkta, insülin sekresyonunda başlangıçtaki bir eksiklik ve birçok hastada periferik insülin direnci ile ilişkili göreceli insülin eksikliği olduğuna inanılmaktadır (Suryawanshi ve ark., 2006). İnsülinin etkisine karşı direnç, periferde insülin aracılı glukoz alımının bozulmasına, hepatik glukoz çıkışının tam olmayan baskılanmasına ve yağ tarafından bozulmuş trigliserit alımına neden olmaktadır. İnsülin direncinin üstesinden gelmek için adacık hücreleri salgılayan insülin miktarını artırmaktadır. Tip II diyabetli veya bozulmuş açlık glukozu olan hastalarda endojen glukoz üretimi

hızlanmakta, bu artış en azından hastalığın erken ve orta evrelerinde hiper insülinemi varlığında meydana geldiğinden, hepatik insülin direnci Tip II diyabette hipergliseminin itici gücü olarak değerlendirilmektedir (Anderson ve ark., 1986; Kumar ve ark., 2000; Aydın, 2008).



Şekil 2.4. Hipergliseminin fizyolojik ve davranışsal yanıtı

2.2. Kardiyovasküler Hastalıklar ve Diyabet

Koroner arter hastalıkları ve kalp yetmezliği dahil olmak üzere kardiyovasküler hastalıklar, diyabetli hastalarda morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerinden olup, diyabete bağlı ölümlerin %50-80'inden sorumludur (Kharroubi ve Darwish, 2015; IDF, 2019).

Yine kardiyovasküler hastalıklar, Tip II diyabete bağlı ölümlerin %52'sinden ve Tip I e bağlı ölümlerin ise %44'ünden sorumludur (Morrish ve ark., 2001; Diabetes UK, 2014). Diğer taraftan normal sağlıklı kişilere göre diyabetik hastalarda kardiyovasküler hastalıkların gelişme oranı 2-4 kat daha fazladır ve bu hastalarda kardiyovasküler hastalıklar geliştiğinde hastanın prognoza kötüdür. (Wilson ve ark., 1998; Morrish ve ark., 2001; IDF, 2019).

Tüm diyabetik hastalarda, kalp yetmezliği ve miyokard enfarktüsü önemli ölüm nedenidir ve bu hastalıkların prevalansı yaklaşık %30'dur (Cohen-solal ve ark., 2008). Diyabetik hastalarda kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye kaldırılma veya ölüm oranı diyabetik olmayan hastalara göre yaklaşık iki kat daha fazladır (McMurray ve Stewart, 2000). Diyabeti kalp yetmezliğiyle ilişkili birçok mekanizmalar arasında, koroner arter hastalığı veya hipertansiyonun varlığı, aynı hastalarda iki durumun birlikte bulunması ya da diyabetik kardiomyopati yer almaktadır. (Bauters ve ark., 2003).

2.2.1. Diyabetik Kardiomyopati

Diyabetik kardiomyopati ilk defa, koroner arter hastalığı veya hipertansiyon olmaksızın kalp yetmezliği olan diyabetik hastalarda tanımlanmıştır (Rubler ve ark., 1972). Bu hastalarda ventriküler hipertrofisinin miyokardiyal fibrozis ile bağlantılı olduğunu gözlenmiş ve diyabetik kardiomyopati kavramı gelişmiştir. Diyabetik kardiomyopati, diyabetik bir kişide hipertansiyon, kalp kapak hastalığı veya başka bir koroner arter hastalığı olmaksızın primer miyokard hastalığının varlığı olarak tanımlanmaktadır ki, diyabetin hücresel düzeyde değişikliklere ve yapısal bozukluklara da yol açtığı bilinmektedir (Hayat ve ark., 2004). Bu durum Tip I ve Tip II diyabetle ilişkilendirilmekte olup, erken başlangıçlı diyastolik işlev bozukluğu ve geç başlangıçlı sistolik işlev bozukluğu ile de karakterizedir (Boudina ve Abel, 2007). Diyabetli

hastalarda kardiomyopati prevalansının %12-50 arasında olduğu bildirilmektedir (Fuentes-Antr s ve ark. 2015).

Her ne kadar Tip I ve Tip II DM 'nin etiyolojileri farklı olsa da her iki hastalıkta da hiperglisemi ve dislipidemi gibi sistemik metabolik bozukluklar ortaya çıkar (Abdollahi ve ark.,2007; Colberg ve ark., 2013). Tip I veya Tip II DM 'li hastalarda, kalpte ya insülin yokluğuna ya da insülin direncine bağlı olarak insülin aracılı mitokondriyal glukoz oksidasyonunda azalma görülür. Bu aşırı yağ asidi alımı, mitokondriyal yağ asidi  -oksidasyonunu bozar ki, bu durum, Tip I DM hastalarına kıyasla Tip II DM'li hastalarda daha fazla mitokondriyal fonksiyon bozukluğuna ve kalpte de toksik lipid metabolitlerinin birikmesine neden olur (Lawrence, 2011).

Tip II DM ile ilişkili diyabetik kardiomyopatinin tipik klinik özellikleri arasında, sistolik fonksiyonun korunmasına rağmen, artan sistemik ve pulmoner venöz basınçlar ve konjesyon ile birlikte azalmış ventriküler genişleme yer alır (Colberg ve ark., 2013). Tip I DM'li hastalarda daha tipik olan sistolik fonksiyon bozukluğu semptomları, azalmış egzersiz kapasitesi ile ilgili klasik kalp yetmezliği bulguları görülür (Chatterjee ve ark., 2017).

Diyabetik kardiomyopati başlangıçta izole diyastolik fonksiyonların bozukluğu olarak ortaya çıkmasına rağmen, zamanla birçok metabolik ve n roh moral yollardaki bozukluklarla karakterize sistolik fonksiyon bozukluğu gelişir. Tip II DM ile ilişkili diyabetik kardiomyopatide, koroner mikrovasküler inflamasyon ve kardiyomiyositler ve endotelial hücreler üzerindeki parakrin etkiler, ventriküler sertliği artıran ve diyastolik fonksiyon bozukluğunu teşvik eden sol ventriküler yeniden yapılanmaya ve hipertrofiye aracılık eder Tip II DM 'li hastalarda çocukluktan başlayarak özenli diyastolik fonksiyon bozukluğu ölçümleri kullanılarak tespit edilebilir (Kumar ve ark., 2000; Colberg ve ark., 2013; Suryawanshi ve ark., 2006). Tip I DM ile ilişkili diyabetik kardiomyopati, sol

ventrikül diyastol sonu hacmini artıran ve sistolik fonksiyonu bozan kardiyomiyosit kaybı, sol ventrikül yeniden şekillenmesi ve artmış miyokardiyal kollajen birikimi ile karakterize edilir (Monge, 1976; Colberg ve ark., 2013; Chung ve ark., 2003). Koroner damar hasarı ve disfonksiyonu hem Tip I DM hem de Tip II DM de yaygındır. (Flora ve ark., 2007; Chung ve ark., 2003., Gawel ve ark., 2004).

Diyabetik kardiomyopatide hayvanlarda ve insanlarda diyabetik kalbin yapısal değişikliklerini ortaya koyan birçok çalışma bulunmaktadır (Fang ve ark., 2004). Diyabetik kalpte en sık görülen değişiklik sol ventrikül kütleinde artış olarak tanımlanan sol ventrikül hipertrofisidir (Hayat ve ark., 2004). Hipertrofinin gelişimi için, insülin sinyali etkilidir. (Shulman, 2000), Diyabetik kalpte meydana gelen bir diğer önemli değişiklik ise miyosit kaybını takiben onarıcı bir süreçte (yenileme) fibröz doku oluşumu süreci olan fibrozistir (Fang ve ark., 2004).

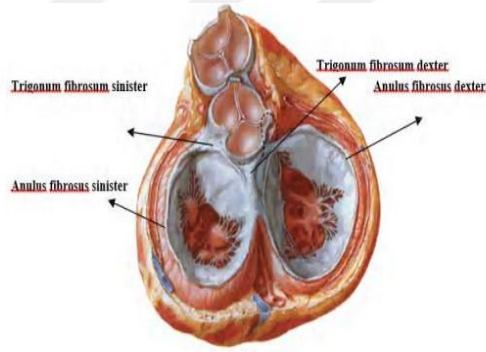
2.3. Kalp

Kalbin yapısını ve işleyişi yüzyıllar boyunca insanoğlunun dikkatini çekmiştir. M.Ö. 4. yüzyılda Aristo, kardiyovasküler anatomi hakkında doğru bir tanım vermek için hayvanları parçalara ayırmıştır. Galen'in çalışmaları MS 2. yüzyılda, Leonardo da Vinci'nin çalışmaları ise çok daha sonra, MS 15. yüzyılda bunu takip etmiştir. Da Vinci, anatomik bilgileri aktarmak için standart bir yöntem olarak çizim ve modelleri kullanmıştır. Kesitler, asetatlar ve prozeksiyonlar üzerine yaptığı anatomik çizimler, kalbin yüzeysel ve içsel özellikleri hakkındaki mevcut bilgilere önemli ölçüde yardımcı olmuştur (Shoja ve ark., 2013).

Kalp, etkinliği miyokardiyal kontraktilite, ağır eforler, kalp odacıklarının anatomik yapısı ve kalp kapakçıklarının fonksiyonundan etkilenen yüksek verimli bir biyolojik pompadır (Loscalzo ve ark., 2018). Kalp göğüs boşluğunda iki akciğer arasında bulunmaktadır (Moore ve Dalley, 2018).

2.3.1. Kalbin Anatomisi

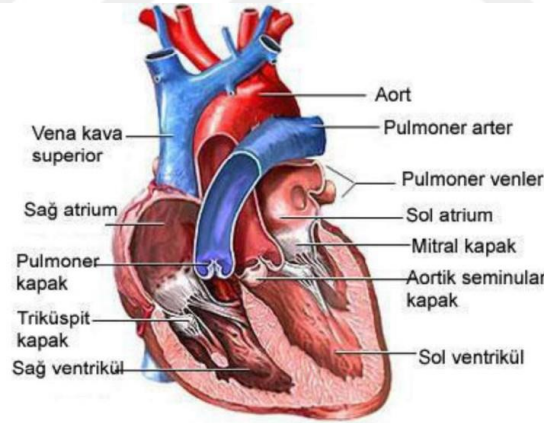
Fibröz bağ ve fibröz kıkırdak doku kalbin esas iskelet sistemini oluşturur. Anulus fibrosus olarak adlandırılan ve oluşumunda yoğun fibroz bağ dokunun bulunduğu bu yapılar kalbin deliklerine halka şeklini verir ve olması gereken sertliği sağlar. Kalp deliklerinin çevresinde dört tane bulunan anulus fibrosus, bunların arasındaki trigonum fibrosum sinistrum ve dextrum kalp iskeletini oluşturur. Trigonum fibrosum dextrum, yapısından dolayı kalbin en sert bölgesidir. Kalp kası lifleri için bir bağlanma noktası olan kalp iskeleti, atrium ve ventrikülün kas lifleri arasında yer almaktadır. Ayrıca kalp iskeleti, kalp kapakçıkları için bir tutunma yeri oluşturarak kalbin odacıkları kasıldığında oluşan kan basıncı ile deliklerin fazla genişlemesine engel olur (İçke, 2003).



Şekil 2.5. Kalp iskeleti

Kalp septum interventriculare, septum interatriale ve septum atrioventriculare adı verilen bölümlerle dört boşluğa bölünmüştür. Bu bölümler kalbin üst kısmında yer alan ventriculus dexter ve ventriculus sinister ile alt kısmında yer alan atrium sinistrum ve atrium dextrum'dur. Sol atrium ve sol ventriküle de sol kalp, sağ atrium ve sağ ventriküle sağ kalp olarak adlandırılmaktadır (İçke, 2003). Atriumlar arasında septum interatriale, ventriculuslar arasında ise septum interventriculare adlandırılan bölmeler bulunmaktadır. Septum interventriculare sağdan sol tarafa doğru, arkadan öne doğru hafif eğimli yapıdadır. Kan basıncının sağ ventriküle oranla sol ventrikülde basıncın daha fazla olması

sebebiyle septum interventriculare sağı tarafa doğru hafif bombelidir. Bu sebeble; horizontal kesit alındığında sol ventrikül oval, sağ ventrikül ise yarım ay şeklinindedir. Septum interventricularenin yapısında, pars membranacea ve pars muscularis olarak iki parça bulunmaktadır. Pars muscularis büyük bir kısmı oluşturarak, kalbin üst kısmında bulunan kas yapılı parçasıdır. Pars membranacea ise daha ince olan parçadır ve bu parçanın sağ yüzüne valva tricuspidalis'in cuspis medialis'i bağlanır. Cuspis medialis pars membranacea'yı bir yüzü atrium dextrum'a, bir yüzü ventriculus dexter'e bakan iki parçaya böler. Pars membranacea'nın sol yüzü tamamen ventriculus sinister'e dönüktür, sağ atrium ve sol ventrikül arasında kalan pars membranaceanın küçük parçasına septum atrioventriculare denir. Septum interatriale tamamen bağ dokusundan oluşmuştur ve saydam görünümlü bir bölmedir. Sol atrium, sağ atrium'dan daha küçük ve kısa olduğundan bu zar bölmenin bir kısmı sağ atrium ve sol ventrikül arasında bulunmaktadır (İçke, 2003; Dere, 2010).



Şekil 2.6. Kalbin anatomik yapıları

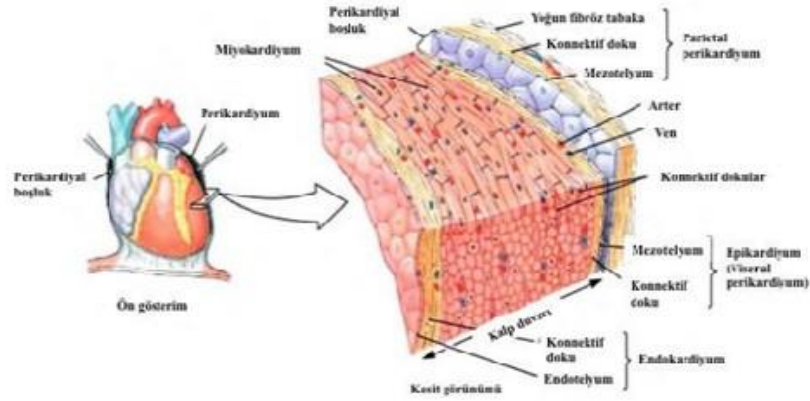
Kalp iç tarafından dış tarafa doğru endocardium, myocardium ve epicardium adı verilen 3 tabakadan oluşur. Kalp, pericardium olarak adlandırılan torbaya benzer şekildedir ve bir zar ile dış taraftan kalbi sarmaktadır (Arıncı ve Elhan, 2001).

Pericardium parietal ve viseral olmak üzere iki yaprağı bulunmaktadır ve iki parça arasında içi sıvı ile dolu bir boşluk oluşturmaktadır. Viseral yaprak kalbi dış yüzeyine iyi bir şekilde yapışan ve kalbin dış katını oluşturan epikarttır. Damarlanma bulunan parietal yaprak esneme yeteneği az, fibröz iplikçiklerden oluşmuştur. İki yaprak arasında bulunan sıvı yüzeyler arası kayganlık sağlamaktadır (Yılmaz, 2000. s.168-175).

2.3.2. Kalbin Histolojisi

Kalp, ritmik kontraksiyon yapabilen dokudan oluşmuştur. Kalp dıştan içe doğru perikard, kassel yapıdaki myokard, epitel dokudaki endocard olarak üç katmandan oluşmuştur (Koz,2013). Perikardiyum kalbe dışardan gelebilecek etkenlere karşı koruyan fibröz yapıdaki perikardiyum, yoğun bağ doku, kollajen ve elastin yapılı liflerden oluşur. Perikardiyumun ikinci kısmı olan seröz perikardiyum daha hassastır (Hoit, 2017).

Kalbin yapısında; fibroblastlar, endotel hücreler, kardiyomiyositler, perisitler ve düz kas hücrelerini içeren hücresel bileşenler ve bu hücreler arasında yer alan hücre dışı matristlerden oluşmaktadır. Kalbin esas dokusu fonksiyonel olarak kasılabilen hücreleri kardiyomiyositlerdir. Kollajen, laminin ve fibronektin hücre dışında yer alan matris bileşenlerinin üretilmesini sağlayan kalp fibroblastlarıdır. Kalp fibroblastları, kardiyomiyosit ile endotel stromal boşlukta bulunmaktadır. Böylece enfarktüs durumunda sorunlu bölgeye giderek hızlı bir şekilde dokunun hacmini ve matris bileşenlerini tekrar düzenlenmesini sağlar (Baei ve ark., 2020).



Şekil 2.7. Kalbin duvar yapısını oluşturan tabakalar

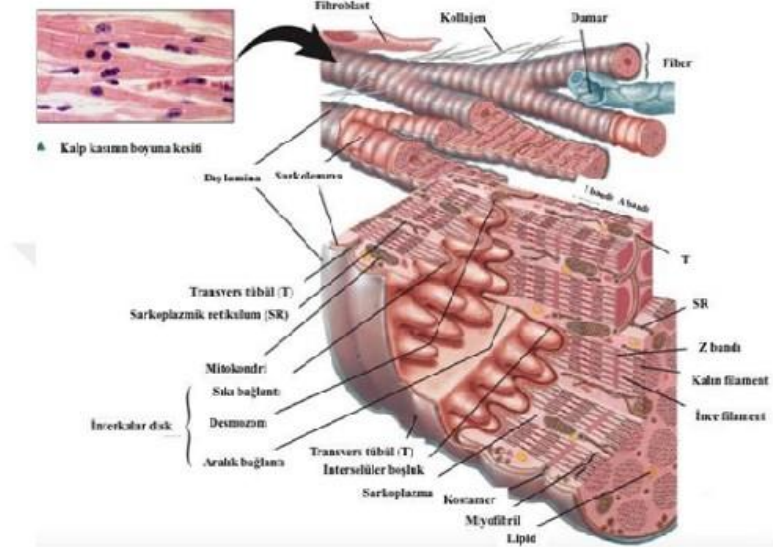
Kalp duvarı atriyum ve ventriküller genel olarak aynı yapıya sahiptir. Ancak fonksiyonel işleyişeri farklılığıyla doku yapı yoğunluğu farklılık göstermektedir. Kalp üç ana katmandan oluşmaktadır. Birincisi; kalbin iç yüzeyini örten, lümeninden itibaren endotel ve subendotel yapıdan oluşan endokardiyumdur. Endokardiyum endotel kısmı tek katlı yassı epitel hücrelerden oluşur ve subendotel kısmı fibroblastik bağ dokudan meydana gelmiştir. Kalbin uyarı iletim sisteminde yer alan purkinje hücreleri de bu katmanda yer almaktadır. İkincisi; kalbin esas duvar katmanını oluşturan miyokardiyumdur ve miyokardiyumda kasılabilen ve iletken olan iki ayrı miyosit hücresi vardır (Yılmaz, 2000, s.169-175).

Kasılabilme özelliğinde olan hücreler ventrikül ve atriyumların yaklaşık %99'unu oluşturur. İletken özellikteki hücreler, kalpte oluşan aksiyon potansiyelinin iletilmesinde görev almaktadırlar. İletken özellikteki hücreler kasılma özelliğindeki hücrelerinden farkı daha küçük olması ve işlevsel olarak nörona benzetilmesi ayrıcalıklı kas hücresi olmasının sebebidir (Betts ve ark., 2017).

Miyokardiyum ventriküllerde kontraksiyon fazla olduğu için atriyumlara göre daha kalındır. Kalp kası miyofibrillerin bantlaşmasıyla çizgi şeklinde görülmektedir. Miyofibrillerin ortasında çekirdek yer alır ve hücrelerin bağlandığı bölgeler ışık

mikroskobunda kalın disk şeklinde görülmektedir ve bu bölge interkalat diskler olarak isimlendirilir. Ayrıca kalp kas hücreleri kollateral adı verilen yan kolllarla birbirine bağlanmaktadır. Hücrelerin etrafında bol miktarda kan damarları bulunmaktadır. Kalp kasında terminal sisternler yerine basit diyadlar gelişmiştir, sarkolemin yaptığı invaginasyonlar ile kalsiyumu depolayan kesecikler oluşmuştur (Yılmaz, 2000, s.169-175).

Kalp kasının hücreleri girdaba benzer şekilde kalbin odacıklarını sararak önemli bir yapı oluşturur. Bu “8” şekline benzeyen yapı ile kalp, hem daha kolay hem de daha etkin bir şekilde kanı pompalayabilmektedir (Alice ve John, 2004). Kalbin sağ ve sol ventriküllerine eşit miktarda kanı pompalamaktadır. Sol ventrikül ile aorta pompalanan kan sistemik dolaşıma iletiildiğinden dolayı daha fazla basınç ile gönderilmesi gerekmektedir. Bu sebeple sağ ventriküle oranla daha kalın olan kas yapısı ile gerçekleştirir (Bouten ve ark., 2011).



Şekil 2.8. Kalp kasının şematize olarak gösterimi

Üçüncüsü; kalbin etrafını saran seröz zar perikardiyumun viseral yaprağıdır. Kalbin dış yüzeyi tek katlı yassı mezotel hücreleri ve bu hücreleri miyokardiyuma

bağlayan gevşek bir bağ doku yapısından oluşmaktadır. Subperikardiyal tabaka olarak isimlendirilen bu tabakada damar yapıları, sinir ganglionları yer almaktadır. Kalbi çevreleyen yağ doku ise bu katmanda birirmektedir (Yılmaz, 2000, s.169-175).

2.3.3. Kalbin Fizyolojisi

Kalp, yaşam boyunca hiç durmadan ritmik olarak çalış ve kasılma gevşeme prensibine göre işlev görmektedir. Kasılma evresine sistol, gevşeme evresine diastol denir. Kalp bütün olarak kasılır ve gevşer (Yılmaz, 2000. s.168-175).

Kalbin asıl işlevi, kasılma ve bu kasılmaya bağlı olarak kalbe gelen kanın damar yoluyla tüm vücuda dağılmasını sağlamaktadır. Kalpte oluşan bu kasılma belirli şiddetteki uyarılara karşı oluşan yanıttır. Kasılmanın oluşumu, kalp kası hücrelerinde ince olan kas iplikçilerinin kalın olan kas iplikçileri üzerine doğru hareketi ile sarkomer boyundaki kısalması ile gerçekleşmektedir. Kasılmanın oluşmasını sağlayan uyarı, kalsiyumun hücre içerisindeki yoğunluğunda oluşan artma ile troponin C ve kalsiyumun birleşmesi sonucunda oluşan konformasyonel bir farklılık ile gerçekleşir. Sonuç olarak; aktin üzerindeki bölgelerin açılması sağlanır ve aktin ile miyozin uç kısımlarının birleşmesi sağlanır. Adenozin trifosfatın (ATP)'nin parçalanmasını, miyozinin ucundaki adenozin trifosfataz (ATPaz) enzimi sağlar. Oluşan bu durum sonucunda ortaya çıkan enerji ve aktin iplikçikler sarkomerin orta bölgesine doğru yönelir (Barnett, 2005; Guyton ve Hall, 2011)

Kaslar belirli ölçüdeki uyarıdan etkilenerek, kasılarak yanıt vermektedir. Kalp kası eşik değerde bir uyarı ile ne kadar kasılırsa, uyarının şiddeti artırıldığında yaptığı kasılmanın gücü değişmez ve aynı kalmaktadır. Yani kalp kası herhangi bir uyarıya ya hiç yanıt vermez ya da tam olarak kasılır. Bu, kalp kasının özel yapısından, yani işlevsel sinsityum özelliğindendir (Yılmaz, 2000, s.169-175).

2.3.4. İleti Sistemi, Kontrol ve Uyarı Mekanizması

Sinoatriyal düğüm, atriyoventriküler düğüm, his demetleri ve purkinje lifleri kalpteki iletim sistemini oluşturur. Kalbin sağ atriyumunda bulunan sinoatrial düğümdeki iletken yapıda olan miyokardiyal hücreler uyarıyı başlatır. Atriyoventriküler düğümde iletilen bu uyarı arka taraftan öne doğru bulunan yolaktaki hücrelerin kasılması ile iletilir. Depolarizasyon ile birlikte uyarılan hücreler kasılmaya başlar. Bu kasılma sonucunda kanın atriyumdan ventriküllere pompalanması sağlanır. Bachmann demeti adı verilen yolak vasıtası ile sağ atriyumdan uyarının sol atriyuma iletimi tamamlanır. Atriyoventriküler septuma iletilen uyarının, bu bölgede bulunan konnektif doku sayesinde, atriyoventriküler düğüm haricindeki hücrelere iletilmesi engellenir. İletilen uyarının his demetlerine, daha sonra da purkinje liflerine iletimi sağlanmaktadır. Uyarının kardiyomiyositlere iletilmesini, depolarizasyon oluşumu ile kasılmanın sağlanması, kanın sağ ventrikülden akciğere veya sol ventrikülden aort ile vücuda dağılmasını Purkinje lifleri sağlamaktadır (Guyton ve Hall, 2011; Betts ve ark., 2017). Sağ ve sol atriumun kasılması ile başlayarak, sağ ve sol ventrikülün gevşemesi sonucunda oluşan olaylar dizisine “kardiyak döngü” denilmektedir (Timothy, 2005).

2.4. Zingeron

Zingeron, [4-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-butanone, (ZO)] zencefil bitkisinin ana etken maddelerinden biri olarak öne çıkan bir bileşiktir. Zencefil (*Zingiber officinale*), binlerce yıldır Asya mutfağında ve geleneksel tıpta kullanılan bir kök bitkisidir. Bu bitkinin kökleri, özellikle baharat olarak kullanılan zencefilin sağlık üzerindeki etkilerinden sorumlu olan bir dizi biyoaktif bileşeni içerir (Ahmad ve ark., 2015; García ve Solís, 2021).

Zencefilde bulunan ana bileşenler karbohidratlar, lipitler, terpenler ve fenolik bileşiklerdir. Bu fenolik bileşenler arasında gingerol, paradoller ve shogaol bulunur.

Gingerol bileşiminin ısı ile muamelesi sonucunda ise zingeron maddesi elde edilmektedir (Prasad ve Tyagi, 2015).

Zencefilin tarihi, Asya kökenli olup, özellikle Çin, Hindistan ve Orta Doğu'nun tıbbi geleneklerinde uzanır. 1800'li yılların başlarında ünlü botanikçi William Roscoe tarafından zencefil bitkisi *Zingiber Officinale* olarak isimlendirilmiş ve bundan yüzyıl sonra Tokyo İmparatorluk Üniversitesi kimya profesörü Hiroshi Nomura zencefilden zingeronu izole etmiştir (Ali ve ark., 2008; Chrubasik ve ark., 2005).

Antik Çin tıbbında, zencefilin sindirim sistemini düzenleme, enerjiyi artırma ve anti-inflamatuar özellikleri olduğuna inanılırdı. Hindistan tıbbında da zencefil, çeşitli rahatsızlıkların tedavisinde kullanılan önemli bir bitki olarak kabul edilmiştir. Zencefil ve dolayısıyla zingeron, tarih boyunca hem gıda hem de tıbbi amaçlar için kullanılan önemli bir bitki haline gelmiştir. Bu bileşik, zencefilin karakteristik lezzetini ve kokusunu oluşturan bir gingerol türevidir. Gingeroller, zencefilin biyoaktif bileşenleri arasında en bilinenleridir ve antioksidan, antiinflamatuar, antiemetik ve analjezik özelliklere sahiptir. Bu özellikler, zingeronun sindirim sistemi, bağışıklık sistemi ve ağrı yönetimi gibi çeşitli sağlık alanlarında potansiyel olarak faydalı olabileceğini gösterir. Zingeronun kimyasal yapısı, fenolik bir halka yapısına ve uzun bir hidrokarbon zincirine sahiptir. Bu yapı, zingeronun antioksidan özelliklerini destekler. Aynı zamanda, bu bileşik, antiinflamatuar etkilerini belirleyen bir dizi karbonil grubu içerir. (Ahmad ve ark., 2015; Shamsabadi ve ark., 2023).

Zencefil bitkisinden önemli miktarda zingeron elde edilebilmektedir ve zingeronun güçlü farmakolojik aktivitelerinin olduğu da bilinmektedir (Vinothkumar ve ark., 2014). Zingeron taze zencefilde bulunmaz, ancak pişirme veya kurutma işlemleri, gingerolü bir retroaldol reaksiyonu ile zingerona dönüştürmektedir. Ayrıca kurutma ve kavurma sırasında zingeron miktarı önemli ölçüde artar (Ahmad ve ark., 2015). Kimyasal

olarak sentezlenen zingeron, fenolik alkanon grubunun bir üyesi olan vanilil asetonudur ve çeşitli farmakolojik özellikleri olduğu bilinmektedir (Bae ve ark., 2016). Yapılan çalışmalar zingeronun antioksidan aktivitesi, DNA koruyucu özelliği (Rajan ve ark., 2013), anti inflamatuvar (Kim ve ark., 2010), anti kanser (Vinothkumar ve ark., 2014), antimikrobiyal (Kumar ve ark., 2000), anti mitotik ajan (Choi ve ark., 2018) olarak terapötik etkilerinin olabileceğini ortaya koymuştur.

Zingeron, geleneksel tıpta sindirim sorunlarından mide bulantısına, soğuk algınlığından romatizmal rahatsızlıklara kadar bir dizi sağlık sorununa karşı kullanılmıştır. (Talebi ve ark., 2021; Mohamed ve Badawy, 2019)

Zingeronun antihipertansif etkili olduğu, Hemalatha ve Prince tarafından ratlarda deneysel olarak oluşturulan miyokard infarktüsüne karşı zingeron uygulanan çalışmada; zingeron uygulanan ratlarda koroner tromboz oluşumunun engellendiği ortaya konulmuştur. (Hemalatha ve Prince, 2015) .

Zingeronun kardiyovasküler sistem ve kalp sağlığı üzerine olumlu etkileri bulunmaktadır. Zingeronun antioksidan özellikleri, vücuttaki serbest radikalleri nötralize ederek oksidatif stresi azaltabilir. Oksidatif stres, kardiyovasküler hastalıkların gelişimine katkıda bulunan bir faktördür. Zingeronun antioksidan özellikleri sayesinde, kalp sağlığını koruma potansiyeli bulunabilir (American diabetes association, 2010).

Yukarıdaki bilgiler göstermektedir ki; zingeronun antioksidan ve antiinflamatuvar özellikleri, kardiyovasküler hastalıkların gelişimine karşı potansiyel bir savunma mekanizması sağlayabilir. Bu amaçla yapılan araştırmaların devam etmesi, zingeronun kardiyovasküler sağlık üzerindeki faydalı etkilerini belirlemek için önemlidir. Yapılan bu çalışmada; Diyabetes mellitus'un önemli komplikasyonlarından olan kardiomyopatide zingeronun etkisi ELISA, histopatolojik, İmmunohistokimyasal, İmmunofloresan yöntemleri ile araştırılması amaçlanmıştır. Çalışma bulguları, gelecekte yapılacak

araştırmalara ve Zingeronun kardiyovasküler hastalıklarda tıbbi amaçla kullanımındaki rolünü belirlemeye yardımcı olacaktır.



3. MATERYAL VE METOT

Deneysel çalışmamızda hayvan materyalı olarak kullanılan hayvanlar Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Araştırma Merkezi'nden temin edildi. Çalışmada erişkin, ağırlığı 220-250 g olan 60 adet dişi Sprague-Dawley cinsinde rat kullanıldı. Ratlar rastgele Kontrol, Diyabet, Diyabet+Metformin ve Diyabet+Zingeron25 Grubu, Diyabet+Zingeron50 ve Zingeron50 olmak üzere tartılıp, ortalama canlı ağırlıkları eşitlenerek 6 gruba ayrıldı. Deney grupları deneysel olarak STZ verilerek diyabet oluşturuldu. Bu amaçla soğuk sitrat tamponunda, (0.1 M, pH 4.5) çözündürülmüş STZ (BioVisionCat No:1930-1000) 50 mg/kg, tek doz (0,5 ml) hayvanlara intra peritoneal olarak uygulandı. Uygulamanın 8. gününde 12 saatlık bir açlık periyodu ardından kuyruk venalarından alınan kan, glukometre ile ölçülüp ve açlık kan glukoz seviyesi 250 mg/dL den yüksek seviyede olan ratlar diyabet olarak kabul edildi.

Deney grupları ayrıntılı olarak aşağıda gösterildi:

Grup 1 : (Kontrol Grubu) : Bu grupta bulunan ratlara (n=10) İntraperitoneal (i.p.) olarak 45 mg/kg tek doz serum fizyolojik enjekte edilmiştir.

Grup 2: Diyabetik grup :Streptozotosin (STZ) (Sigma, USA) pH: 4.5 olan soğuk sitrat tamponu içinde çözdürüldü. Bu grupta bulunan ratlara (n=10) 50 mg/kg tek doz, i.p. tatbik edildi.

Grup 3: Diyabetik grup + Metformin : Streptozotosin (STZ) (Sigma, USA) pH: 4.5 olan soğuk sitrat tamponu içinde çözdürüldü. Bu grupta bulunan ratlara (n=10) 50 mg/kg tek doz, i.p. tatbik edildi.

Ayrıca 100 mg/kg Metformin (Glifor 1000mg) gavaj ile her gün aynı saatte deney hayvanlarına uygulandı.

Grup 4: Diyabetik grup + Zingeron 25: Streptozotosin (STZ) (Sigma, USA) pH: 4.5 olan soğuk sitrat tamponu içinde çözdürüldü. Bu grupta bulunan ratlara (n=10)

50 mg/kg tek doz, i.p.uygulandı. Ayrıca hergün 25 mg/kg taze hazırlanmış Zingeron serum fizyolojikte sulandırılarak (SİGMA-ALDRİCH Cat No:W312401) gastrik gavaj ile uygulandı.

Grup 5: Diyabetik gurup + Zingeron 50 : Streptozotosin (STZ) (Sigma, USA) pH: 4.5 olan soğuk sitrat tamponu içinde çözdürüldü. Bu grupta bulunan ratlara (n=10) 50 mg/kg tek doz, i.p. tatbik edildi.Ayrıca hergün 50 mg/kg taze hazırlanmış Zingeron serum fizyolojikte sulandırılarak (SİGMA-ALDRİCH Cat No:W312401) gastrik gavaj ile uygulandı.

Grup 6: Zingeron 50: Bu grupta bulunan ratlara (n=10) hergün 50 mg/kg taze hazırlanmış Zingeron serum fizyolojikte sulandırılarak (SİGMA-ALDRİCH Cat No: W312401) gastrik gavaj ile uygulandı.

Ratlar, yaklaşık olarak 25 C 'lık oda sıcaklığında, çalışma zamanına kadar 12 saat aydınlık-karanlık döngüsü ayarlanabilen ve havalandırması olan bir ortamda korunarak ad-libitum olarak beslendi. Diyabet oluşturulduktan sonraki 21. günde tüm ratlar genel anestezi altında servikal dislokasyon ile sakrifiye edilerek kalp dokuları alınarak ELİSA, histopatolojik ve immunhistokimyasal incelemeler yapıldı.

3.1. Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA)

3.1.1. Kalp Dokusunun Homojenizasyonu

Eşit miktarda kalp dokusu örneklendi ve vidalı kapaklı tüplere aktarıldı. 1500 µl fosfat tamponlu salin (PBS) çözeltisinin eklenmesiyle Magna Lyser homojenleştirici cihaz kullanılarak doku parçalama işlemi gerçekleştirildi. Daha sonra yaklaşık 10 dakika boyunca 5000 rpm'de santrifüjleme yapıldı. İşlemin ardından elde edilen süpernatantlar dikkatli bir şekilde temiz Eppendorf tüplerine aktarıldı.

3.1.2. Kalp Dokusunda Lipid Peroksidasyonu ve Antioksidan Enzim Aktivitelerinin Analizi

ELISA Plaka Okuyucusu (Bio-Tek, ABD), 450 nm dalga boyunda okuyacak şekilde yapılandırıldı. Daha sonra, süpernatantlarda MDA (malondialdehide), SOD (superoxide dismutase), GSH (glutathione), CAT (catalase) parametrelerinin ölçümleri, ELISA kitlerinin protokollerinde sağlanan talimatlar izlenerek gerçekleştirildi.

3.1.3. Kalp Dokusunda CK ve CK-MB Enzim Aktivitelerinin Analizi

Ratların kalp dokularından hazırlanan süpernatantlarda kalp kasında bulunan CK ve CK-MB enzim aktivitelerinin analizleri ELISA kitlerinin protokollerinde sağlanan talimatlar izlenerek gerçekleştirildi.

3.2. Histopatolojik İncelemeler

Kalp dokusu örnekleri %10'luk tamponlu formaldehit solüsyonunda tespit edildi ve alkol ve ksilol serilerinden geçirildi ve parafin bloklara gömüldü. 5 mikrometre kalınlığında kesitler alındı. Bu kesitlere hemotoksilen eosin boyaması yapıldı. Histopatolojik değişiklikler değerlendirildi ve gözlenen mikroskopik patolojik değişikliklerin resimleri alındı.

3.3. İmmunohistokimyasal İncelemeler

Tüm kesitler, immunperoksidaz inceleme için adhezivli (poly-L-Lysin) lamlara alındı. Ksilol ve alkol serilerinden geçirildi. Deparafinize ve sonra dehidre edildi. Distile suda 5 dk yıkandı. PBS, pH 7.2 (Fosfat buffer solüsyonu) ile 5dk yıkanıp, % 3'lük H₂O₂ de 10 dk tutularak, endojen peroksidaz inaktive edildi. PBS de 5-10 dk yıkandıktan sonra, primer ve sekonder tüm antikorlarla uyumlu olan Protein blok ile 5 dk inkubasyona, nonspesifik zemin boyanmasını önlemek için bırakıldı. İnkubasyon sonunda blok solusyonunun fazlası (doku kesitleri üzerinde kalan) döküldü. Yıkama yapılmadan Troponin I, 8 OHdG, Cas3 (primer antikorlar) ve kontrol grubunda PBS damlatıldı. 1

saat oda sıcaklığında ya da 1 gece +4 C’de primer antikora uygun olarak bekletildi. 2 kez 5’er dk PBS ile yıkanıp, oda sıcaklığında 10-30 dk. biotinize sekonder antikor ile inkübe edildi. Kesitler PBS ile tekrar yıkandı, 10-30 dk. streptavidin-peroksidaz da bekletildi sonra aynı şekilde PBS ile yıkandı. Yıkama sonrası kesitlere, DAB (3-3’ Diaminobenzidine) kromojen, damlatıldı. 5-10 dk. kromojeni almasına göre bekletildi. Mayer’s hematoksilende Zemin boyanması için 1-2 dk. tutulduktan sonra musluk suyunda yıkandı. Daha sonra ksilol ve alkol serilerinden geçirilerek lamelle kapatıldı ve ışık mikroskobu (Leica DM 1000) ile inceleme yapıldı. İmmun pozitiflikleri incelenerek yok (-), hafif (+), orta (++) ve şiddetli (+++) olarak değerlendirme yapıldı. Mikroskopik bulgular değerlendirildi ve gözlenen değişikliklerin resimleri alındı.

3.4. Double İmmunofloresan İnceleme

Adhezivli (poly-L-Lysin) lamlara immunofloresan inceleme için alınan doku kesitleri, deparafinize ve dehidre edildikten sonra, endojen peroksidazı inaktive etmek için % 3’lük H₂O₂ de 10 dk tutuldu. Daha sonra %1’ lik antijen retrieval (sitrat buffer (pH+6.1) 100X) solüsyonunda dokular kaynatılıp, soğuması için oda ısısında bırakıldı. Dokularda nonspesifik zemin boyanmasını engellemek için kesitler 5 dk protein blok ile inkübe edildi. Ardından dokulara primer antikor (Bax) damlatıldı ve kullanım talimatlarına elverişli inkübe edildi. Karanlık ortamda 45 dk, Sekonder işaretleyici olarak immunfloresan sekonder antikor kullanılıp (FITC Cat No: ab6785 Dilüent Oranı: 1/1000 UK) bekletildi. Ardından dokulara ikinci primer antikor (JNK) damlatarak kullanım talimatlarına uygun inkübe edildi. Daha sonra karanlık ortamda 45 dk, sekonder işaretleyici olarak immunfloresan sekonder antikor kullanarak (Texas Red Cat No: ab6719 Dilüent Oranı: 1/1000 UK) bekletildi. Daha sonra mounting medium’ lu DAPI (Kat no: D1306 Sulandırma Oranı: 1/200 UK) kesitlere damlatılıp 5 dk karanlık ortamda

bekletildi, sonra lamel ile dokular kapatıldı. Floresans ataçmanlı mikroskopta Boyanan dokular incelendi (Zeiss AXIO ALMANYA).

3.5. İstatistiksel Analiz

Histopatolojik incelemede semikantitatif olarak sağlanan verilerin gruplar arasındaki farklılıkların analizi için Kruskal-Wallis testi(nonparametrik testlerden) kullanıldı. İkili grupları karşılaştırmak için Mann Whitney U testi kullanıldı. SPSS 13.0 paket programı ise İstatistik analizleri için kullanıldı.

İmmünohistokimyasal ve immünofloresan boyamalar sonucu elde edilen mikroskobik resimlerden pozitif boyanmaların yoğunluğunu tespit etmek için; 5 adet rastgele alan her bir resimden seçildi ve değerlendirmeleri ZEISS Zen Imaging Software programında yapıldı. Veriler; alan %'si için standart sapma (ortalama $\pm$ SD) ve ortalama yönünden istatistiksel olarak değerlendirildi. Pozitiflik veren immünoreaktif hücreleri ve immünopozitif boyanmış alanları sağlıklı kontrollerle mukayese etmek için, Mann-Whitney U testi yapıldı. Test sonucu verileri $P < 0.05$ değeri yönünden değerlendirildi.

Çalışmada biyokimyasal analizler sonucu elde edilen sayısal değerlerin istatistiksel karşılaştırması GraphPad Prism 8.0.1 veri programı ile yapıldı. Birbirinden bağımsız olan ikiden fazla grubun ortalama değerleri karşılaştırıldığında tek yönlü varyans analizi (one- way ANOVA) ve uygulanan Tukey testi sonucu, P değerinin 0.05'ten küçük olması istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

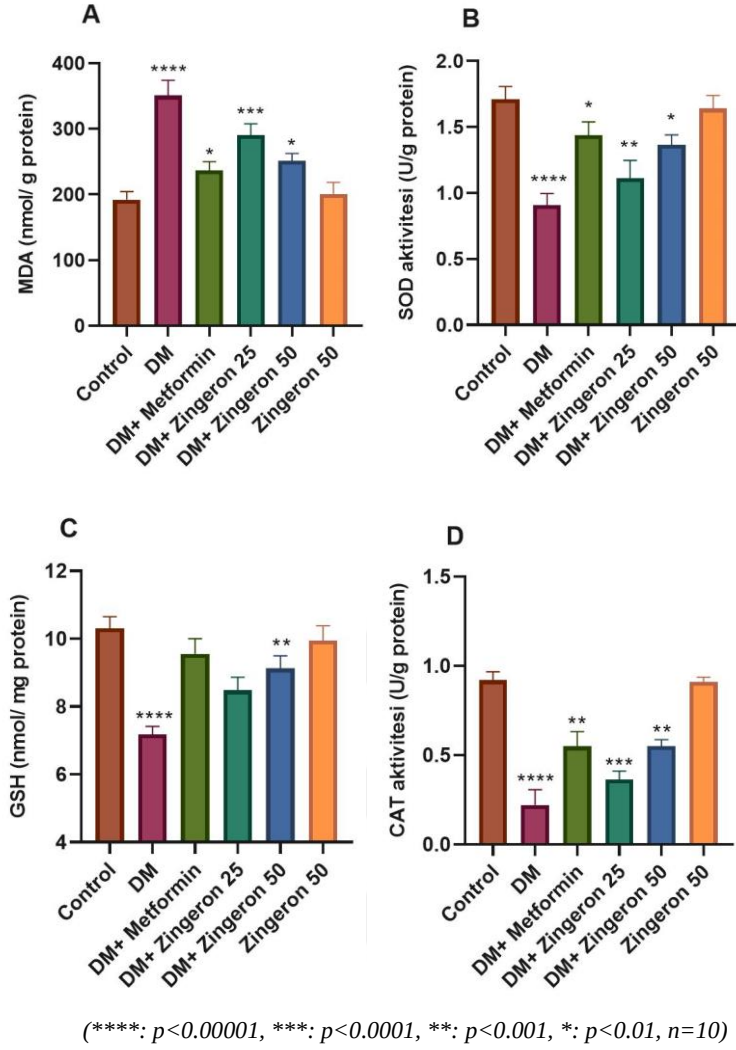
Yapılan çalışmada elde edilen biyokimyasal, histopatolojik ve immünohistokimyasal incelemelere ait bulgular aşağıda belirtilmiştir.

4.1. Biyokimyasal Bulgular

4.1.1. Kalp Dokusunda Lipid Peroksidasyonu ve Antioksidan Enzim

Aktivitelerinin Analizi

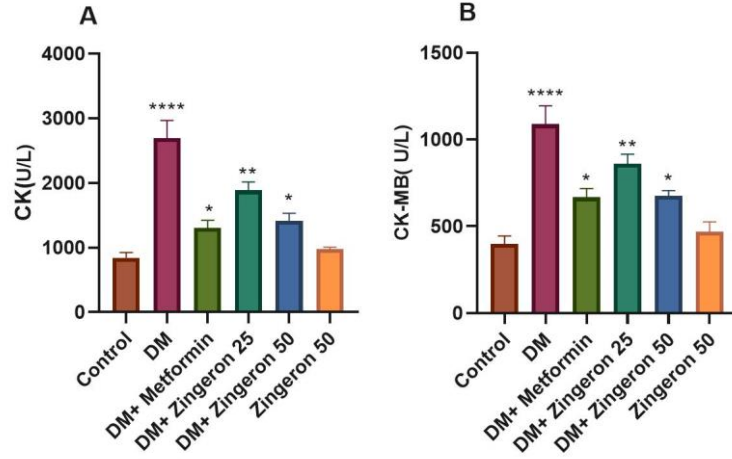
Şekil 1’ de diyabet grubunda Malondialdehit (MDA) düzeyinin (A) diğer tüm gruplardan önemli düzeyde yüksek olduğu belirlendi ($p<0.0001$). Zingeronun doza bağımlı olarak MDA düzeyindeki artışı önlediği ve 50 mg/ kg dozunun kontrol grubu ile benzer olduğu görüldü. Süperoksit dismutaz (SOD), Glutasyon (GSH), ve Katalaz (CAT) aktivitelerinin (B, C, D) Diyabet grubunda diğer tüm gruplardan önemli miktarda düşük olduğu tespit edildi ($p<0.0001$). Zingeronun doza bağımlı olarak SOD, GSH, GPx ve CAT aktivitelerindeki azalmayı önlediği ve 25 mg/kg dozu ile tedavide enzim aktivitelerinin kontrol grubu ile benzer olduğu görüldü.



Şekil 4.1. Ratlardan alınan kalp dokularında Zingeronun lipid peroksidasyonu ve antioksidan enzimler üzerindeki etkileri.

4.1.2. Kalp Dokusunda CK ve CK-MB Enzim Aktivitelerinin Analizi

Şekil 4.2’ de CK ve CK-MB aktiviteleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, Diyabet grubunda arttığı görüldü ($p < 0.0001$). Zingeronun artan dozlarında CK ve CK-MB aktiviteleri Diyabet grubuna göre anlamlı derecede azaldı ($p < 0.05$).



(****: $p < 0.0001$, **: $p < 0.001$, *: $p < 0.01$, $n=10$)

Şekil 4.2. Sıçanlardan alınan kalp dokularında Zingeronun, CK ve CK-MB aktiviteleri üzerindeki etkileri.

4.2. Histopatolojik Bulgular

Kontrol grup (CONTROL) : Kalp örneklerinin histopatolojik incelenmesinde, normal histolojik görünümde olduğu belirlendi (Şekil 4.3).

Diyabet grup (DM) : Kalp dokularının histopatolojik incelenmesinde, kas liflerinde şiddetli hiyalin dejenerasyonu, Zenker'in nekrozu ve damarlarda şiddetli hiperemi belirlendi (Şekil 4.4).

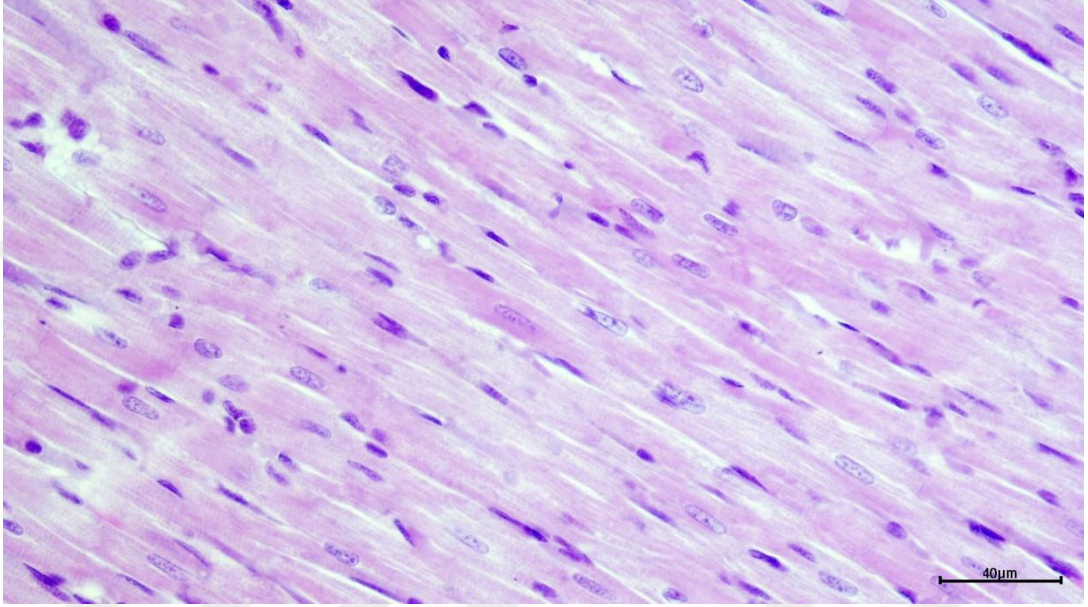
Diyabet + Metformin grup (DM+MET) : Kalp dokularının histopatolojik incelenmesinde, kardiyak miyositlerde hafif düzeyde dejenerasyon damarlarda orta düzeyde hiperemi gözlemlendi (Şekil 4.5).

Diyabet + Zingeron 25 grup (DM+ZO25): Kalp dokularının histopatolojik incelenmesinde, kardiyak miyositlerde orta düzeyde hiyalin dejenerasyonu, hafif düzeyde zenker nekrozu, damarlarda hiperemi gözlemlendi (Şekil 4.6).

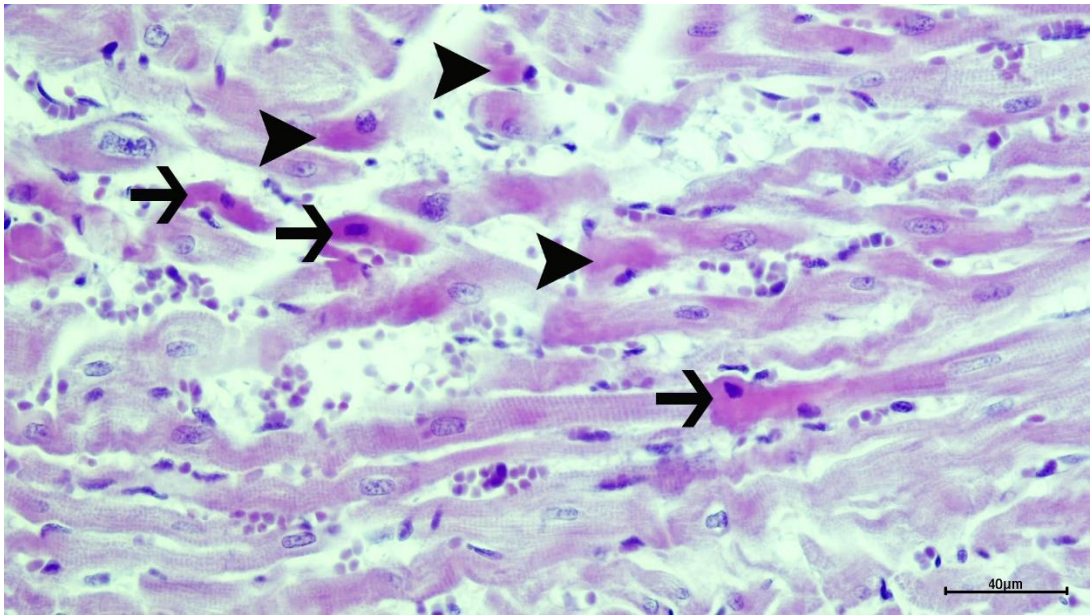
Diyabet + Zingeron 50 grup (DM+ZO50): Kalp dokularının histopatolojik incelenmesinde, kardiyak miyositlerde orta düzeyde hiyalin dejenerasyonu ve damarlarda

hiperemi gözlemlendi (Şekil 4.7). DM grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark ($p<0.05$) tespit edildi.

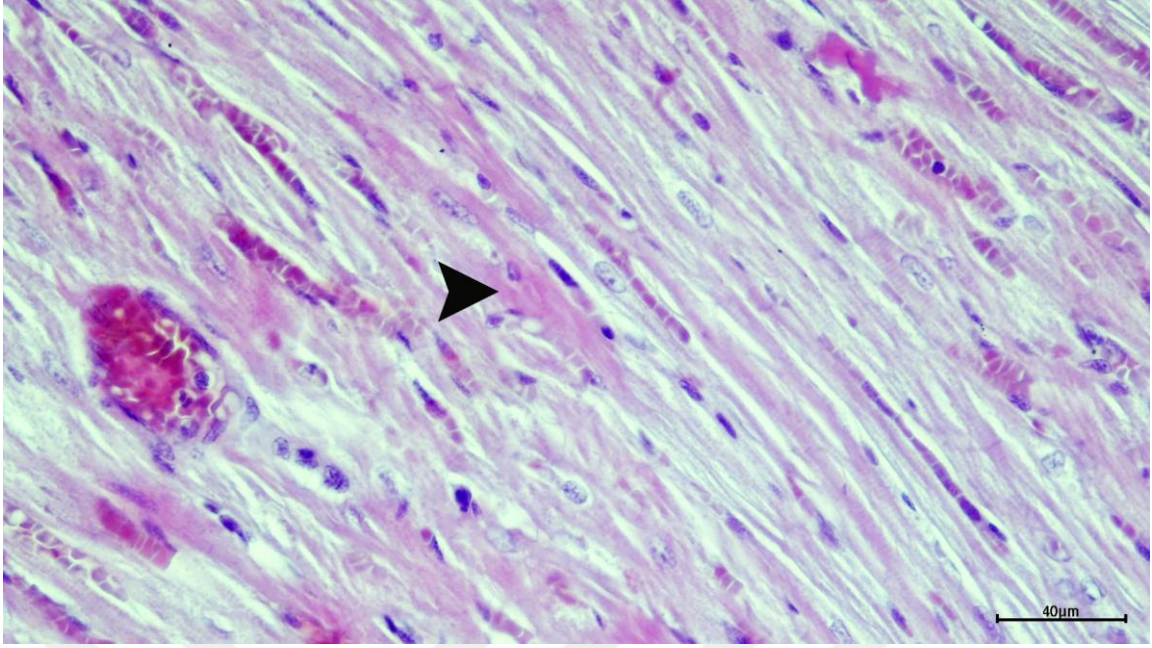
Zingeron 50 grup (ZO50) : Kalp dokularının histopatolojik incelenmesinde, normal histopojik yapıda olduğu belirlendi (Şekil 4.8). Histopatolojik bulgular tablo 4.1’de özetlendi.



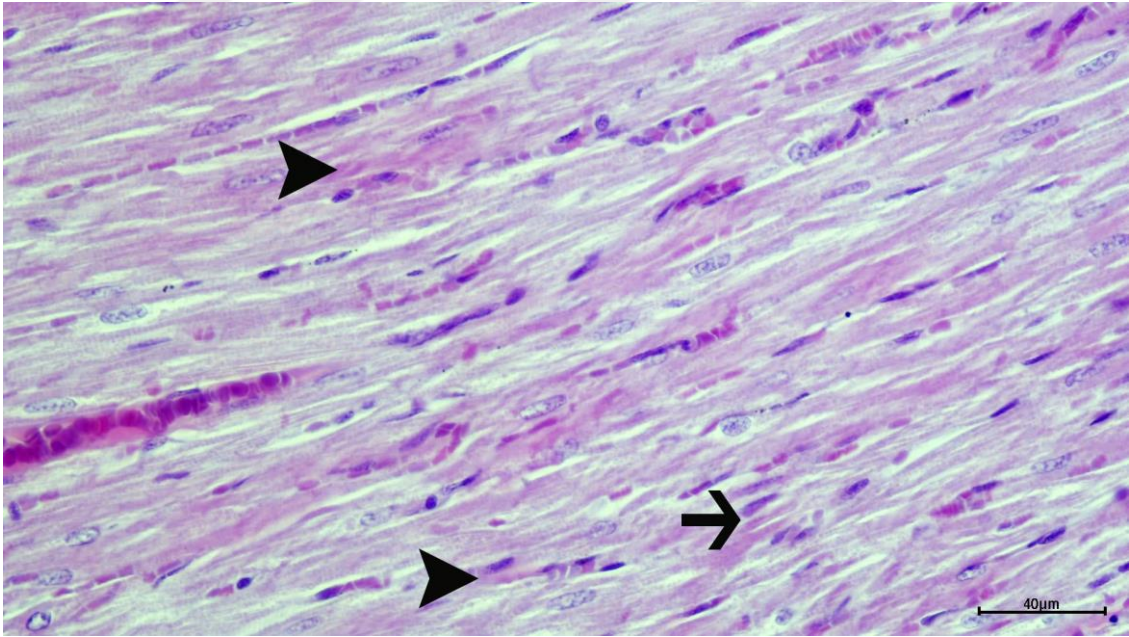
Şekil 4.3. Kontrol grup, normal histolojik görünüm, H&E, Bar:40µm.



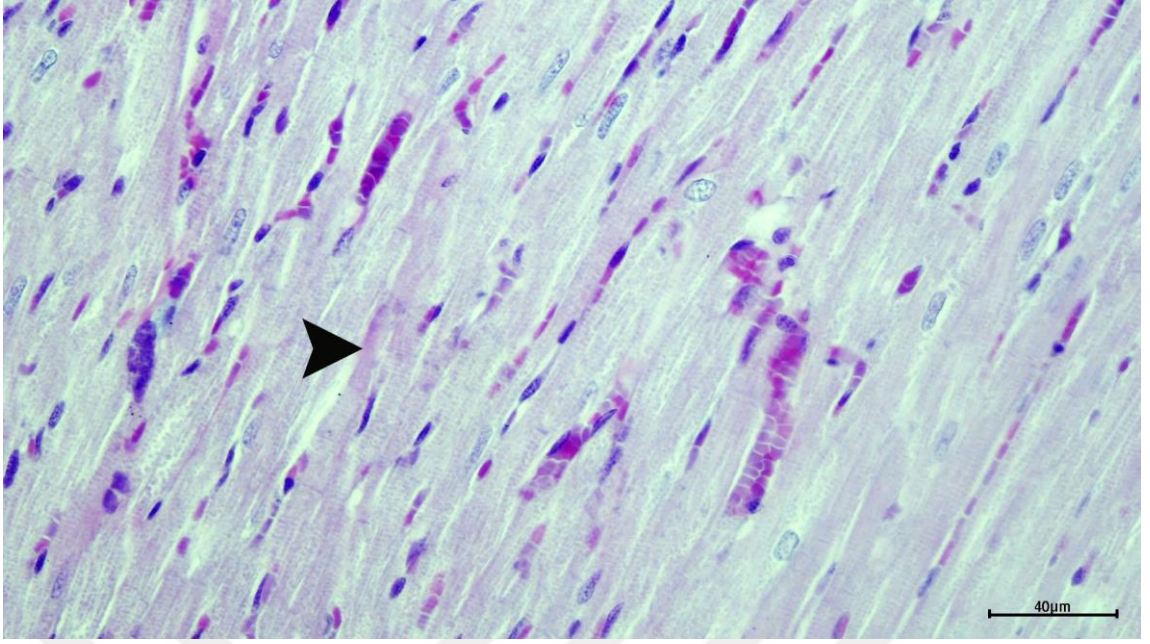
Şekil 4.4. DM grup, kardiyak miyositlerde hyalin dejenerasyonu (ok başları), Zenker nekrozu (oklar), H&E, Bar:40µm.



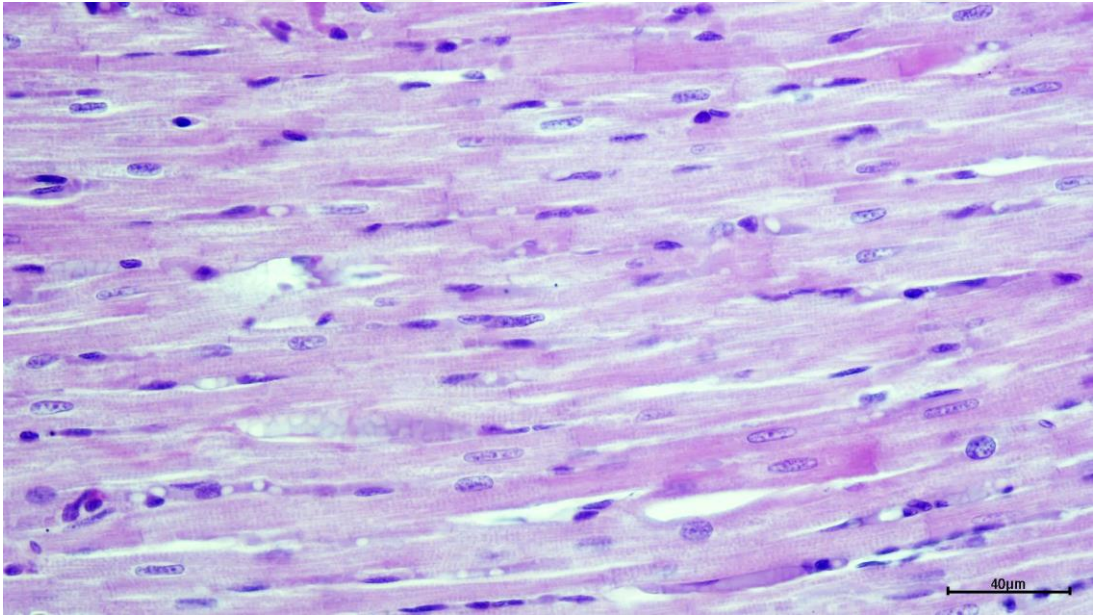
Şekil 4.5. DM+MET grup, kardiyak miyositlerde hyalin dejenerasyonu (ok başı), hiperemi, H&E, Bar:40µm.



Şekil 4.6. DM+ZO25 grup, kalp dokusu, kardiyak miyositlerde hyalin dejenerasyonu (ok başları), Zenker'in nekrozu (ok), hiperemi, H&E, Bar:40µm.



Şekil 4.7. DM+ZO50 grup, kardiyak miyositlerde hyalin dejenerasyonu (ok başı), hiperemi, H&E, Bar:40µm.



Şekil 4.8. ZO50 grup, normal histolojik görünüm, H&E, Bar:40µm.

Tablo 4.1. Kalp kaslarında gözlenen histopatolojik bulguların skorlanması

	Kardiak myositlerde dejenerasyon	Kardiak myositlerde nekroz	Damarlarda hiperemi
Kontrol	-	-	-
DM	+++	+++	+++
DM+MET	+	-	++
DM+ ZO25	++	+	++
DM+ZO50	+	-	+
Z050	-	-	-

4.3. İmmunohistokimyasal Bulgular

Kontrol grup (CONTROL) : Kalp dokularının immunohistokimyasal incelenmesinde, 8 OHdG, Caspase 3, kardiak troponin I ve Tnf- α ekspresyon düzeyleri negatif olarak değerlendirildi (Şekil X).

Diyabet grup (DM) : Kalp dokularının immunohistokimyasal incelenmesinde, kas liflerinde şiddetli düzeyde 8 OHdG, Caspase 3 ve kardiak troponin I ekspresyonları, interstisyel aralıklarda ve damar çevrelerinde şiddetli düzeyde Tnf- α ekspresyonları gözlemlendi (Şekil X).

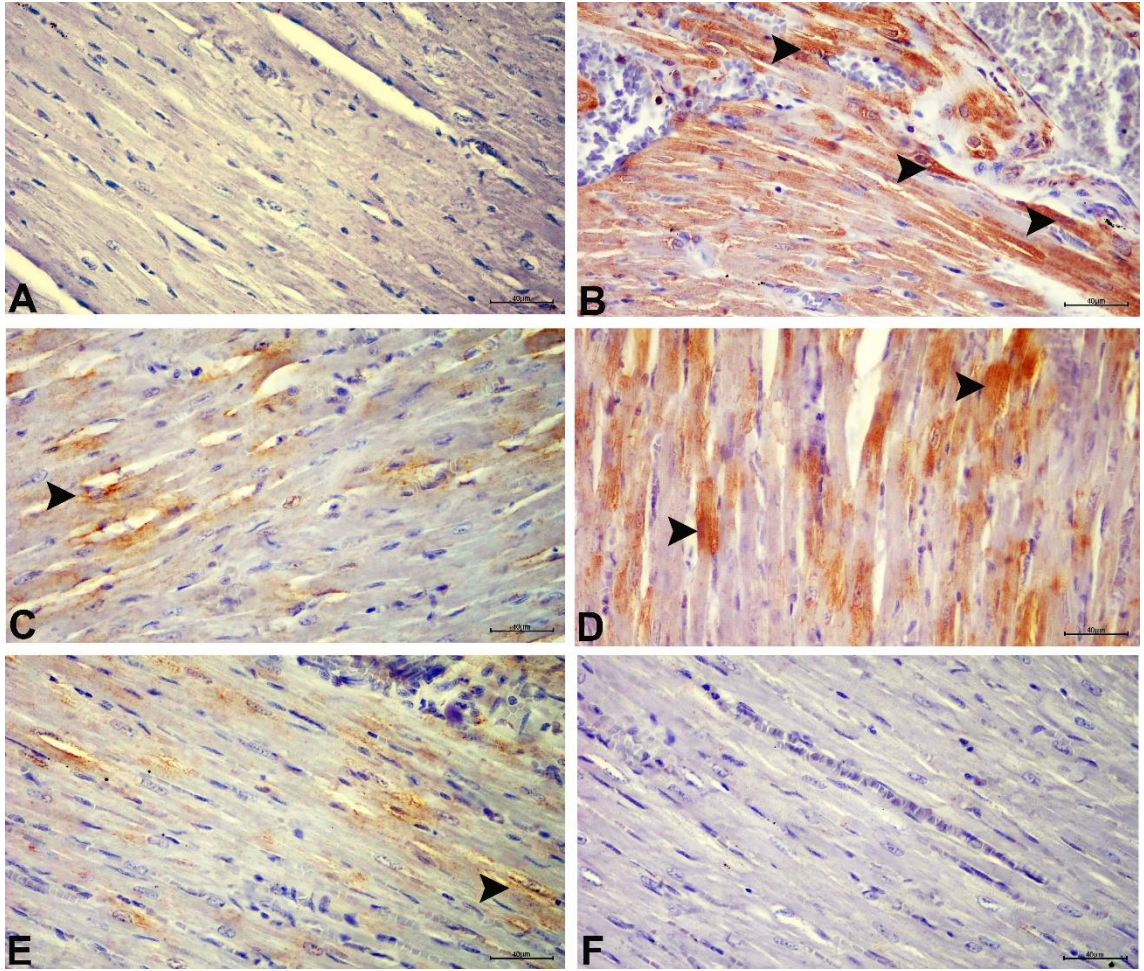
Diyabet + Metformin grup (DM+MET) : Kalp dokularının immunohistokimyasal incelenmesinde, kardiak miyositlerde hafif düzeyde 8 OHdG, Caspase 3 ve kardiak troponin I ekspresyonları, damar çevrelerinde ve interstisyel aralıklarda hafif düzeyde Tnf- α ekspresyonları belirlendi (Şekil 4.9,4.10,4.11.4.12).

Diyabet + Zingeron 25 grup (DM+ZO25) : Kalp dokularının immunohistokimyasal incelenmesinde, kardiak myositlerde orta düzeyde 8 OHdG, Caspase 3 ve kardiak troponin I ekspresyonları, damar çevrelerinde ve interstisyel aralıklarda orta düzeyde Tnf- α ekspresyonları tespit edildi (Şekil 4.9,4.10,4.11.4.12).

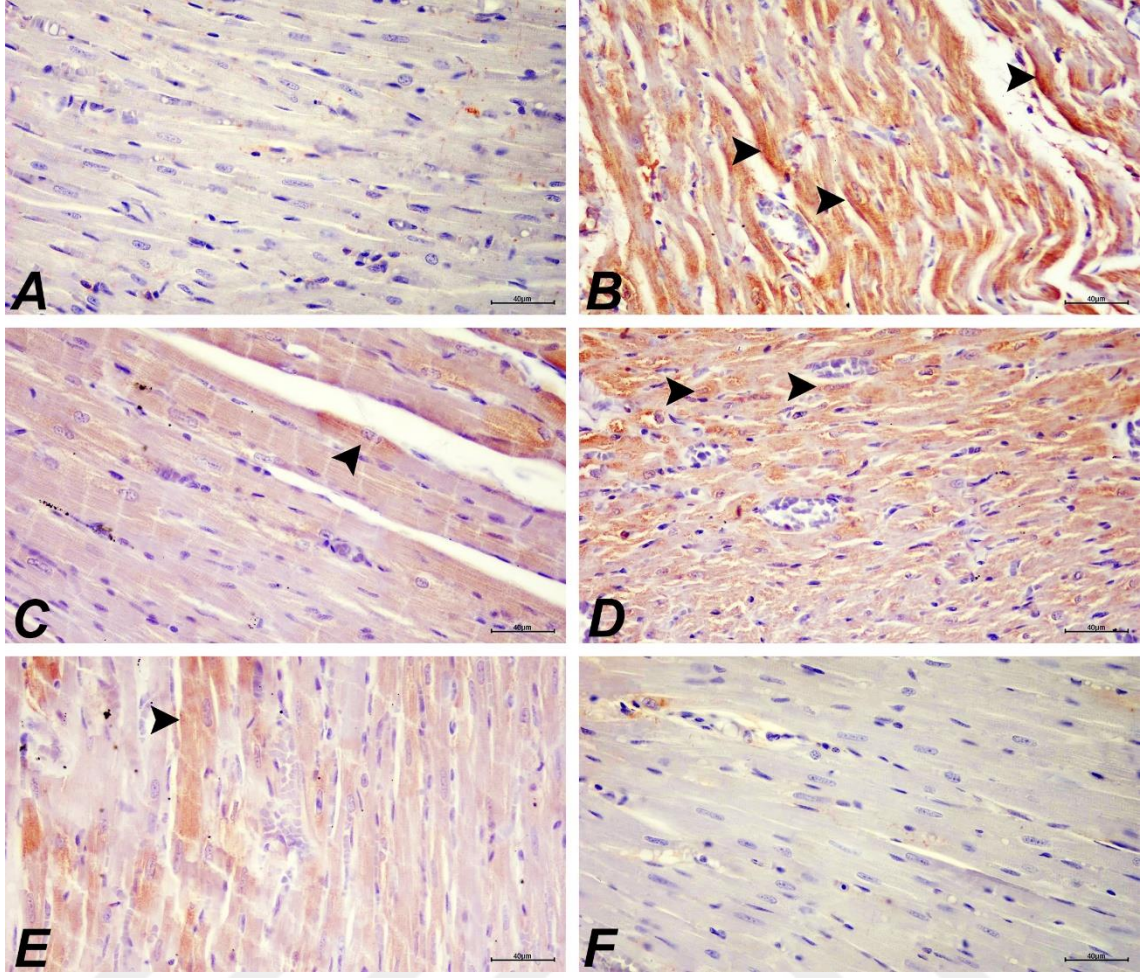
Diyabet + Zingeron 50 grup (DM+ZO50) : Kalp dokularının immunohistokimyasal incelenmesinde, kardiak myositlerde hafif düzeyde 8 OHdG,

Caspase 3 ve kardiyak troponin I ekspresyonları, damar çevrelerinde ve interstisyel aralıklarda hafif düzeyde Tnf- α ekspresyonları belirlendi (Şekil 4.9,4.10,4.11.4.12). DM grubuyla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark ($p<0,05$) tespit edildi.

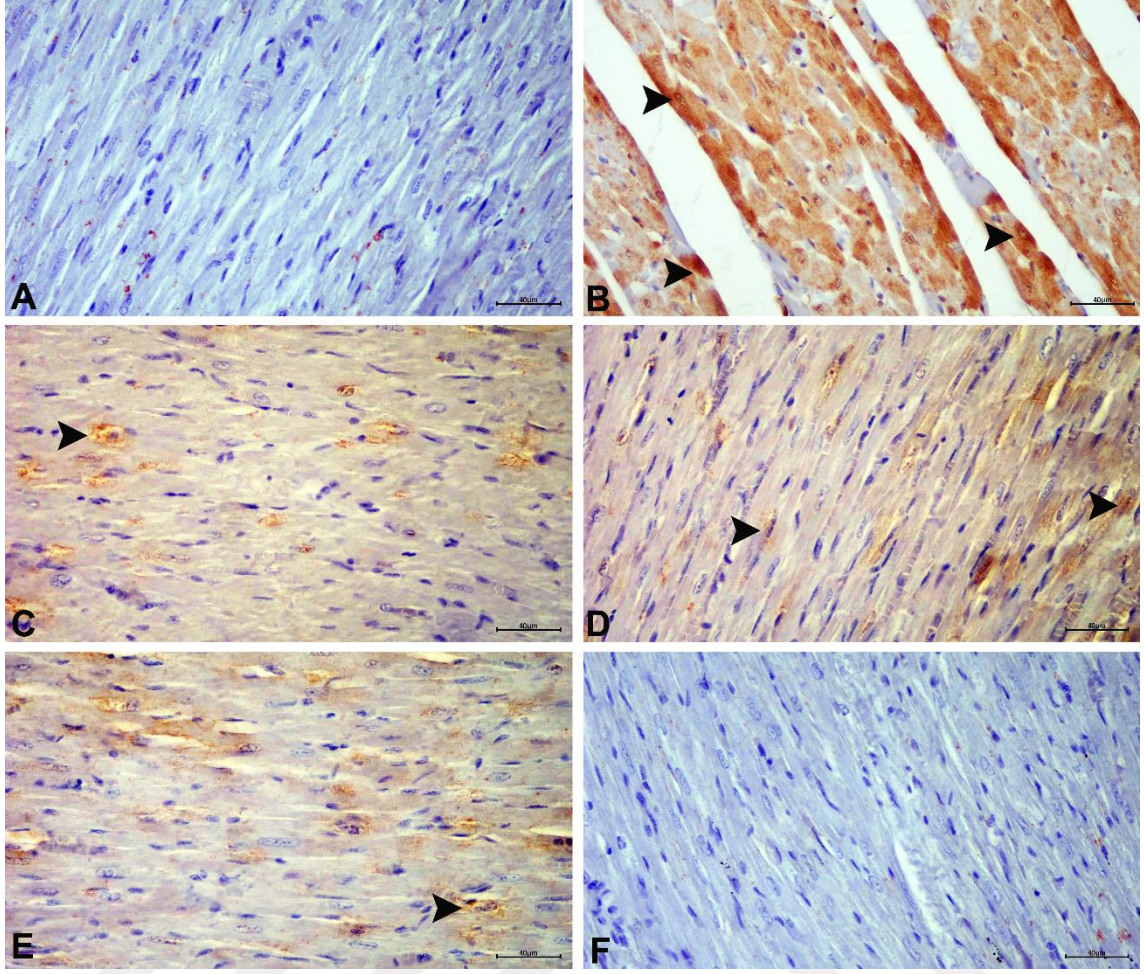
Zingeron 50 grup (ZO50) : Kalp dokularının immunohistokimyasal incelenmesinde, 8 OHdG, Caspase 3, kardiyak troponin I ve Tnf- α ekspresyon düzeyleri negatif olarak değerlendirildi (Şekil 4.9,4.10,4.11.4.12). Histopatolojik bulgular tablo 4.2’de özetlendi.



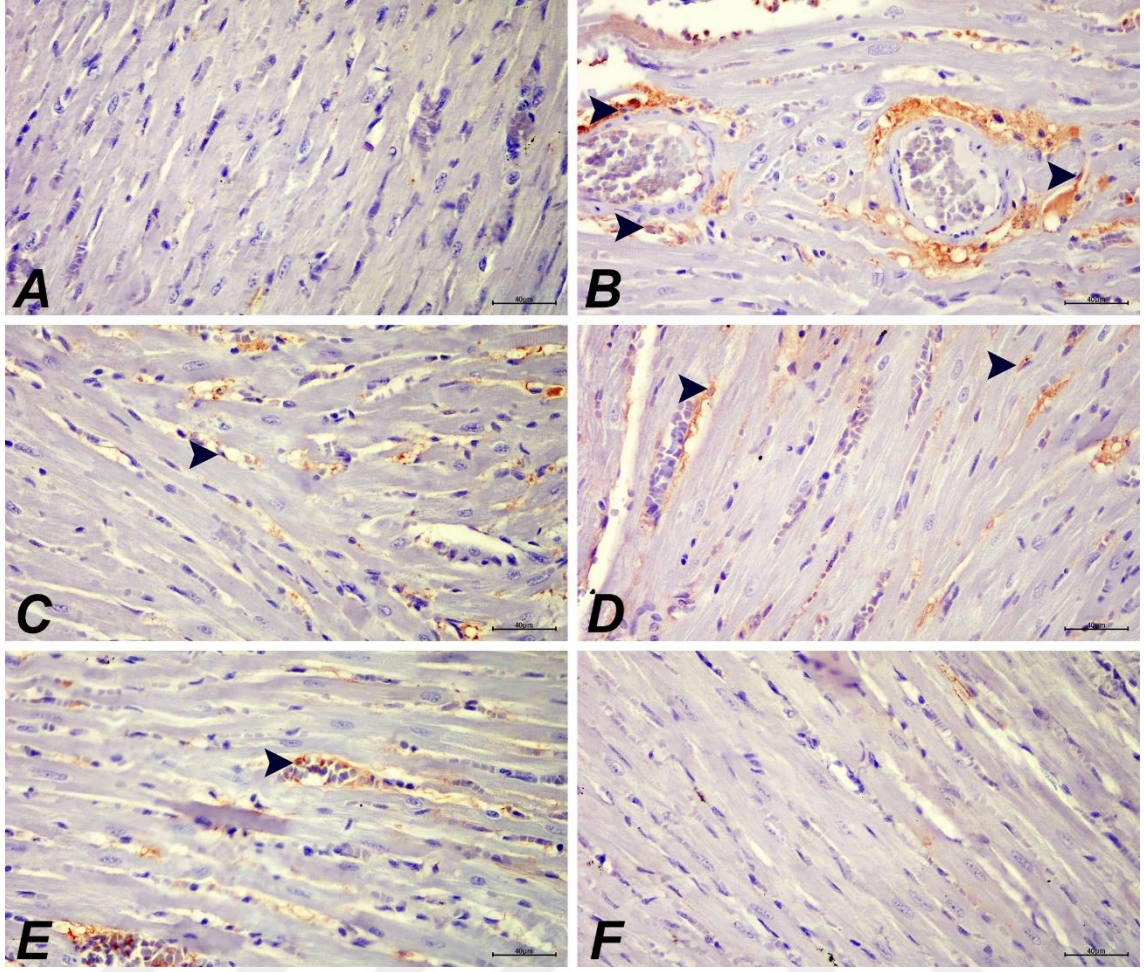
Şekil 4.9. Kontrol grup (A), DM grup (B), DM+MET grup (C), DM+ZO25 grup (D), DM+ZO50 grup (E), ZO50 grup (F), kardiyak myositlerde 8 OHdG ekspresyonları (ok başları), IHC-P, Bar: 40µm.



Şekil 4.11. Kontrol grup (A), DM grup (B), DM+MET grup (C), DM+ZO25 grup (D), DM+ZO50 grup (E), ZO50 grup (F), kardiyak myositlerde Caspase 3 ekspresyonları (ok başları), IHC-P, Bar: 40µm.



Şekil 4.10. Kontrol grup (A), DM grup (B), DM+MET grup (C), DM+ZO25 grup (D), DM+ZO50 grup (E), ZO50 grup (F), kardiak myositlerde Troponin I ekspresyonları (ok başları), IHC-P, Bar: 40µm.



Şekil 4.12. Kontrol grup (A), DM grup (B), DM+MET grup (C), DM+ZO25 grup (D), DM+ZO50 grup (E), ZO50 grup (F), interstisyel aralıklarda ve damar çevrelerinde Tnf- α ekspresyonları (ok başları), IHC-P, Bar: 40 μ m.

Tablo 4.2. Kalp dokularında immunohistokimyasal bulguların istatistiksel analiz tablosu

	8 OHdG	Caspase 3	Troponin I	TNF- α
Kontrol	21.65 $\pm$ 1.32 ^a	20.81 $\pm$ 1.46 ^a	21.64 $\pm$ 1.42 ^a	21.89 $\pm$ 1.63 ^a
DM	78.94 $\pm$ 3.42 ^b	79.54 $\pm$ 3.92 ^b	79.96 $\pm$ 3.52 ^b	80.41 $\pm$ 3.43 ^b
DM+MET	40.74 $\pm$ 2.56 ^c	40.49 $\pm$ 2.37 ^c	41.47 $\pm$ 2.69 ^c	43.87 $\pm$ 2.78 ^c
DM+ ZO25	58.38 $\pm$ 2.43 ^d	59.09 $\pm$ 2.71 ^d	59.62 $\pm$ 3.11 ^d	58.99 $\pm$ 2.85 ^d
DM+ZO50	37.26 $\pm$ 1.66 ^c	38.34 $\pm$ 1.79 ^c	37.64 $\pm$ 2.73 ^c	37.87 $\pm$ 1.95 ^c
ZO50	20.94 $\pm$ 1.52 ^a	21.87 $\pm$ 1.86 ^a	21.67 $\pm$ 1.54 ^a	20.24 $\pm$ 1.61 ^a

4.4. İmmunofloresan Bulgular

Kontrol grup (CONTROL) : Kalp dokularının immunofloresan incelenmesinde, Bax ve JNK ekspresyon düzeyleri negatif olarak değerlendirildi (Şekil 4.3).

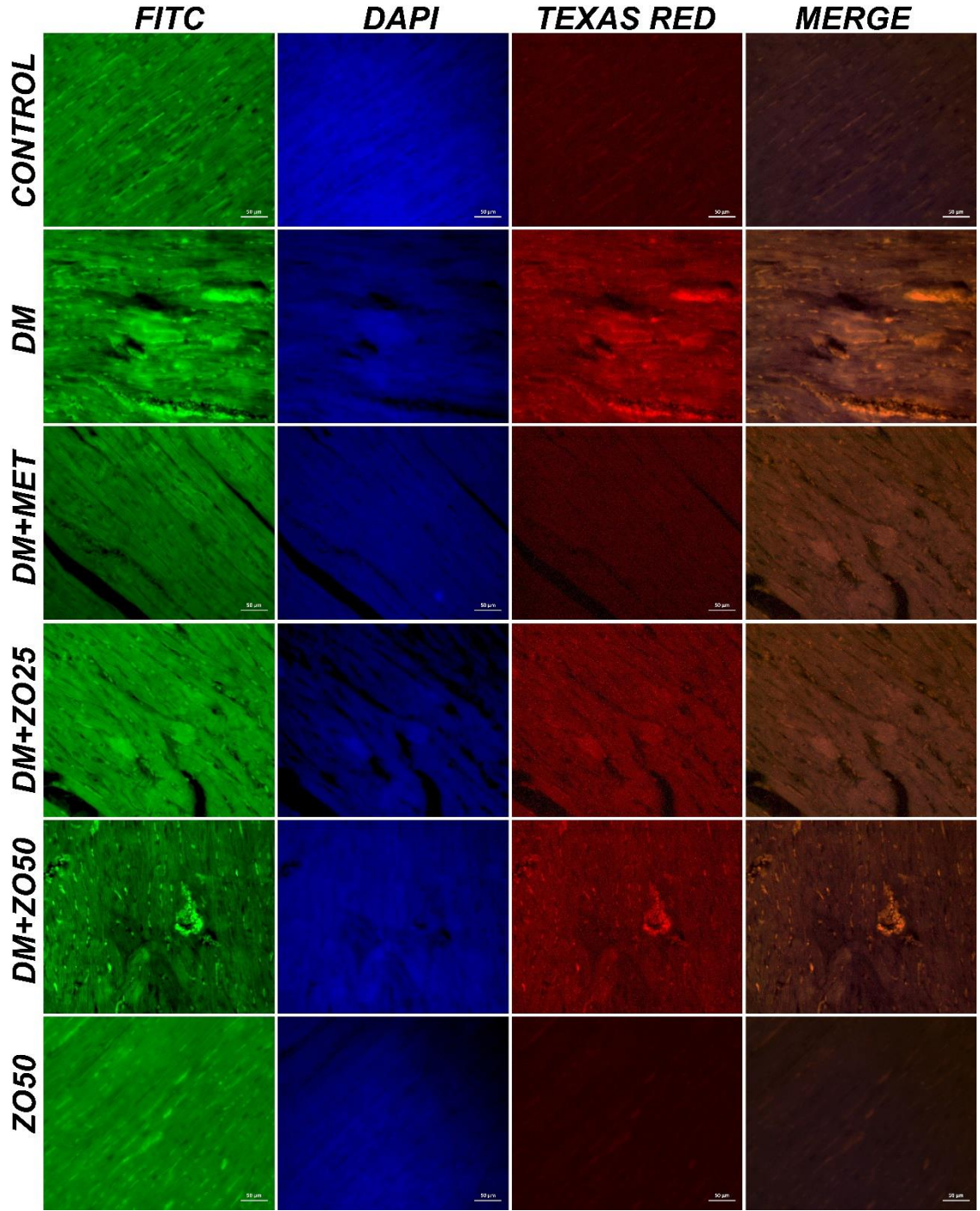
Diyabet grup (DM) : Kalp dokularının immunofloresan incelenmesinde, kas liflerinde şiddetli düzeyde Bax ve JNK ekspresyonu belirlendi (Şekil 4.3).

Diyabet + Metformin grup (DM+MET) : Kalp dokularının immunofloresan incelenmesinde, kardiyak miyositlerde hafif düzeyde Bax ve JNK ekspresyonları görüldü (Şekil 4.3).

Diyabet + Zingeron 25 grup (DM+ZO25) : Kalp dokularının immunofloresan incelenmesinde, kardiyak miyositlerde orta düzeyde Bax ve JNK ekspresyonları görüldü (Şekil 4.3).

Diyabet + Zingeron 50 grup (DM+ZO50) : Kalp dokularının immunofloresan incelenmesinde, kardiyak miyositlerde hafif düzeyde Bax ve JNK ekspresyonları belirlendi (Şekil 4.3). DM grubuyla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark ($p<0,05$) tespit edildi.

Zingeron 50 grup (ZO50) : Kalp dokularının immunofloresan incelenmesinde, Bax ve JNK ekspresyon düzeyleri negatif olarak değerlendirildi (Şekil 4.3). Histopatolojik bulgular tablo 4.3 'de özetlendi



Şekil 4.13. Kardiyak miyositlerde Bax (FITC) ve JNK (TEXAS RED) ekspresyonları, IF, Bar: 50µm.

Tablo 4.3. Kalp dokularında immunohistokimyasal bulguların istatistiksel analiz tablosu

	Bax	JNK
Kontrol	20.87±1.43 ^a	21.34±1.65 ^a
DM	81.26±3.56 ^b	79.71±3.47 ^b
DM+MET	42.42±2.69 ^c	41.98±2.89 ^c
DM+ ZO25	60.98±3.01 ^d	59.97±2.93 ^d
DM+ZO50	39.43±2.25 ^c	38.96±1.91 ^c
Z050	20.53±1.37 ^a	21.12±1.56 ^a

5. TARTIŞMA

Görüldüğü hastalarda yaşam kalitesini düşüren, uzun süreli ve pahalı bir tedavi gerektiren diyabetin, etiyoloji, patogenezis, tedavi ve korunmasına yönelik değişik organlar üzerine çok sayıda araştırmaların yapıldığı görülmüştür. (Stöhr ve ark., 2021; Paul ve ark., 2020; Verrotti ve ark., 2014; Ritz ve ark.,1999; Sherigar ve ark.,2018; Tan ve ark.,2020).

Bu hastalıkta bazı ekzojen ve endojen faktörlere bağlı olarak pankreastaki beta hücrelerinde üretilen insülinin azlığı veya perifer dokularda insülin disfonksiyonu vardır ve vücuttaki insülin inaktivitesinin bir sonucu olarak kronik hiperglisemi gelişmektedir. Karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında kronik hiperglisemiden dolayı bozukluklar meydana gelir. (Kumar ve ark., 2000; Aydın, 2008) Karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında meydana gelen bozukluklar damarlar ve bazı doku ve organlarda hasar oluşturur. Lezyonların bir komplikasyonu veya kronik hiperglisemiye bağlı göz, böbrek, kalp, beyin gibi organlarda kalıcı hasarlar ortaya çıkar Ekstremitelerde meydana gelen gangrenli ve nekrotik değişimler sonucu amputasyon gerektirir (Kumar ve ark., 2000; Aydın, 2008; Lotfy ve ark., 2017; Blair, 2016).

Diabetes mellitus hastalığında gelişen miyopatilerin patogenezinde, diğer komplikasyonlarda olduğu gibi, lipid peroksidasyonu ve serbest radikaller önemlidir. İnsülin azlığı veya disfonksiyonuna bağlı olarak kandaki glikoz miktarı yükselmekte ve hücre bundan yararlanamamaktadır. Bu sebeple serbest radikallerin oranları artmaktadır. Eşleşmemiş elektron yörüngesi olan bu atomik veya moleküler oluşumlar etrafındaki makromoleküllere tutunmaktadır. Vücutta önemli kimyasal olayların oluşması sırasında bu yapıların oluşması kaçınılmaz bir sonuçtur. Fakat organizmada bu ürünlerin meydana

gelmesi ve eliminasyonu homeostaz içerisinde. Birçok hastalıkta bulunduğu gibi diyabette de oksidatif denge bozulmaktadır (Asmat ve ark., 2016).

Diyabet, insanlarda en çok görülen güncel hastalıklar arasında kanser ile birlikte en yaygın görülen hastalıklardandır. Dünya Sağlık Örgütü' kayıtlarına göre 2010 yılında 326 milyon 2021 yılında 529 milyon insanda Diyabet hastalığının görüldüğünü bildirilirken bu rakamların 2050 yılına kadar bir milyarı aşacağını vurgulamıştır. Hastalığın gerek insanlarda yaygın görülmesi gerekse de kesin bir tedavi yöntemi bulunmaması nedeniyle bu konu birçok araştırmacı tarafından detaylıca taranmıştır. Geçmişten günümüze kadar birçok bilim insanı diyabetin patogenezi ve tedavisi üzerine oldukça fazla çalışma yapmıştır. Ancak geline son noktada halen bu hastalığı gerek patofizyolojisi gerekse de mevcut kesin bir tedavisi bulunmamaktadır. Bunun en önemli nedeni ise hastalığın birçok doku ve organda farklı komplikasyonlar ile ortaya çıkmasıdır (Stöhr ve ark., 2021; Paul ve ark., 2020). Diyabet; beyin (Verrotti ve ark., 2014), böbrek (Ritz ve ark.,1999) karaciğer (Sherigar ve ark.,2018), pankreas (Tympner ve ark.,1975) ve kalp (Regan ve ark.,1977) gibi birçok doku ve organda değişik komplikasyonlarda ortaya çıkmaktadır. Diyabetin kalp dokusunda neden olduğu en önemli lezyon kardiomyopatidir. Günümüzde diyabete bağlı kardiomyopatinin patogenezinin araştırıldığı ve bu komplikasyonlara karşı tedavi protokollerinin geliştirildiği çalışmalar her ne kadar mevcut olsa da kesin bir sonuç elde edilememiştir (Tan ve ark.,2020). Bu süreçte diyabette birçok doğal madde tedavi amacıyla denenmiş olup, (Singh ve ark.,2020) bu doğal maddelerden birisi de zencefil özünde bulunan ve antioksidan, antiinflamatuvar, antitapoptotik, antikanserojen, antidiyabetik özellikleri bilinen zingerondur (Ahmad ve ark., 2015; Shamsabadi ve ark., 2023). Zencefilin antioksidan özelliğinin bulunması önemli rolü olan zingeronun birçok doku hasarında yara iyileştirici özelliği olduğu daha önceki çalışmalarda da bildirilmiştir. Zingeron serbest radikaller

reaktif oksijen yapıları ve peroksitler gibi birçok zararlı oksidasyon ajanlarının eliminasyonunu sağlayarak hasarlı dokunun oksidatif strese bağlı yıkımlanmasını veya apoptozisi engellemektedir. Zingeron sadece yıkım olaylarının önlenmesin de değil, ayrıca immünmodülatör etkisiyle onarımda rolü vardır. Ayrıca zingeronun antioksidan özelliği ile birlikte antiinflamatuvar, antimikrobiyal ve antilipofilik etkilerinin olduğu da bildirilmiştir. Zingeron diyabete bağlı olarak meydana gelen bazı komplikasyonlarda doku ve organda koruyucu etkinliği olduğu ortaya konulmasına rağmen diyabetik kardiomyopatideki etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmaya rastlanılmamıştır (Anwer ve ark., 2021; Cui ve ark., 2018). Bu amaçla yaptığımız bu tez çalışmasında diyabete bağlı gelişen kardiomyopatinin patogenezi ve zingeronun bu komplikasyona karşı koruyucu ve tedavi edici etkinliği araştırılmıştır.

Zingeronun antioksidan özelliği ile birçok doku hasarını önlemede rol oynadığı ortaya konmuştur. Ancak bu antioksidatif özelliğinin yanı sıra antidiyabetik ve antilipofilik etkisinin de olmasıyla bu özelliğinin diyabete bağlı olarak gelişen hasarlarda gösterdiği etkiyle hem profilaksik hem de terapötik yanıt oluşturabildiği, birçok transkripsiyonel yolları uyararak lipoprotein reseptörlerini aktive ederek lipid peroksidasyonunu önlediği bildirilmiştir (Akash ve ark., 2015). Ek olarak; zingeronun karbonhidrat metabolize eden enzimlerin ve HMG-CoA redüktazın inhibisyonunu sağlar. Buna bağlı olarak lipoprotein sentezi uyarır ve insülin duyarlılığı veya üretimi artar. İnsülin duyarlılığının artması ve antioksidatif mekanizmanın etkili olması nedeniyle pankreas adacıklarındaki β -hücreleri rejenere olur. Bu mekanizma ile antidiyabetik etki eden zingeronun diyabet komplikasyonlarında önemli rolleri olacağı düşünülmüştür. Yapılan bu çalışmada da zingeronun diyabetik hastalarda kullanımı en az metformin kadar diyabete bağlı kalp dokusunda meydana gelen hasarları önlemede etkili olduğu belirlendi.

Diyabete bağlı olarak meydana gelen kardiomyopatilerde kalp dokusunda şiddetli düzeyde inflamasyon, perikarditis, ödem ve hiperemi ile birlikte kalp kası hücrelerinde şiddetli dejeneratif ve nekrotik değişikliklerin meydana geldiği bildirilmiştir (Althunibat ve ark., 2019). Yine yapılan başka bir çalışmada ise bu bulgulara ek olarak miyofibrillerde düzensizlik ve kalp kası hücrelerinde dilatasyon meydana geldiği rapor edilmiştir. (Radovits ve ark., 2015). Sunulan bu çalışmada da literatür bilgileri ile uyumlu olarak kalp dokusunda inflamasyon, ödem ve damarlarda hiperemi ile birlikte myozitlerde şiddetli dejenerasyon ve nekroz görüldü. Bunun yanı sıra miyofibrillerde düzensizlik ve myozitlerde dilatasyon saptandı. Zingeron uygulanan gruplarda ise bu bulguların doza bağlı olarak azaldığı tespit edildi. Bu duruma ise zingeronun antidiyabetik etkisinden kaynaklandığı sonucuna varıldı.

Diyabetik kardiomyopati; obezite, hipertansiyon, hiperkolesterolemi veya koroner arter hastalığı gibi DM ile ilişkili risk faktörlerinin yokluğunda anormal ventriküler fonksiyon ile karakterize önemli bir komplikasyon olarak bilinmektedir. Oksidatif stres, kronik diyabetik kardiomyopatinin gelişiminde önemli bir rol oynar. Bu tablo ilerledikçe vücutta endojen antioksidan sistem baskılanır ve buna bağlı olarak artan oksidatif stresi vücut dengeleyemez. DM'nin metabolik anormallikleri mitokondriyal süperoksitin aşırı üretimine neden olur ki; bu da nitrik oksit, hidroksil radikali, hidrojen peroksit ve peroksi nitrit gibi diğer reaktif türlerin üretimini daha da artırarak miyokardiyal hasarın şiddetlenmesine yol açar. Yine vazokonstriksiyon oluşan arterlerde serbest radikallerin aracılık ettiği trombosit aktivasyonu ile kalpte akut miyokard enfarktüsüne bağlı olarak kalp fonksiyonunu dolaylı olarak etkilenir (Arumugam ve ark., 2014). Doku hasarlarının görölmesinde antioksidan enzimleri haricinde oksidasyon ürünlerinin varlığıyla da doku hasar ve onarımı izlenebilir. Bu gerekçeyle genel olarak kullanılan biyokimyasal parametrelerden biri de malondialdehittir. Malondialdehit

(MDA), çoklu doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonu sonucu olarak ortaya çıkar. Reaktif oksijen ürünlerinin lipidlerdeki yıkımı sırasında artış gösteren MDA hücrelerde toksik strese neden olur. Oksidatif stres belirteçlerinden olan MDA lipidler dışında DNA ve protein gibi yapılarla da reaksiyona girer ve bunların yapısını bozar. MDA, DNA'daki deoksiguanozin ve deoksiadenozine bağlanarak DNA katlanmalarına neden olduğundan aynı zamanda DNA hasar markeri olarakta kabul edilir. Daha önceki bilimsel çalışmalarda diyabetik nöropatiye ve nörotoksositeye karşı doğrudan zingeron etkinliğinin incelendiği bir çalışmaya rastlanmadı. Shanmugam ve ark., yaptıkları çalışmada, diyabetik sinir doku hasarına karşı zencefil ekstraktının etkisini araştırmışlar ve zencefil uygulamasının MDA seviyesinin yükselmesini engelleyerek diyabetin nöronal dokudaki yıkımlayıcı etkisini engellediğini bildirmişlerdir (Shnmugam ve ark.,2011). Güngör ve ark., pulmoner fibrozda zingeron uygulamasıyla MDA seviyesinin yükselmesini önleyerek doku hasarını engellediğini rapor etmişlerdir (Gungor ve ark.,2020). Çağlayan ve ark., sisplatin ile indükledikleri ovaryum ve uterus toksisitesine karşı zingeronun etkisini araştırmışlar ve çalışmalarında zingeronun MDA seviyesinin yükselmesini önleyerek toksisiteyi azalttığını bildirmişlerdir (Caglayan ve ark.,2018). Kronik oksidatif stresin biyobelirteçleri, malondialdehit, tiyobarbitürik asit reaktif maddeleri (TBARS), hidroksinonenal (HNE), 8-hidroksiguanozin, 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin ve 8-izo-prostaglandin F2a seviyelerinin artmasıyla kanıtlandığı bilinmektedir (Bigagli ve ark., 2019). Yapılan bu çalışmada diyabete bağlı oluşan kardiomyopati sonucunda kalp dokusunda MDA seviyesinde ve 8-OHdG ekspresyon düzeylerinde şiddetli düzeyde artış olduğu saptanmıştır. Zingeronun ise kalp dokusunda artan MDA ve 8-OHdG seviyelerini doza bağlı olarak azalttığı saptanmıştır. Elde edilen sonuçlar ışığında diyabetin kalp dokusunda oksidatif stresi tetikleyerek kardiomyopatiye

neden olduğu görülürken zingeronun antioksidan ve antidiyabetik etki göstererek bu hasara karşı kalp dokusunu koruduğu gözlenmiştir.

Vücutta bulunan serbest radikaller bir veya daha fazla eşleşmemiş elektron bulunduran kısa ömürlü reaktif kimyasallar olarak bilinirler. Bu serbest radikaller eşleşmemiş elektronları hücrelere geçirirler ve buna bağlı olarak hücre bileşenleri ve moleküllerinde oksidasyona neden olurlar (Bansal ve ark., 2011). Serbest radikaller hücre dışı sinyal yollarında değişimlere neden olarak; hücre ölümünü başlatan süperoksit dismutaz (SOD)'un ayrıca gen ekspresyonunda bozulmalara neden olan Mitogen activated protein kinase (MAPK) and extracellular-signal-regulated kinase (ERK)' ın artışına neden olmaktadır (Cho ve ark., 2003). DM komplikasyonlarının meydana gelmesinde reaktif oksidasyon ürünlerinin etkisi bulunmaktadır. Bu nedenle diyabet sonucu oluşan hasarların gözlemlenmesinde oksidatif stres parametrelerinden yararlanılmaktadır. En sık kullanılan parametrelerden birisi SOD, oksidasyon sırasında NADPH'dan sentezlenen süperoksit birleşiklerin moleküler perokside dönüşümünü sağlar. Önemli bir detoksifikasyon maddesi olan SOD, Tip I kollajen ve heparan sülfata bağlanma eğiliminde olup, nitrik oksit ile reaksiyona girerek peroksinitritler açığa çıkar. Bu olaylar sırasında nitrik oksit damarların vazodilatasyonunu sağlayarak yangıyı başlamasını sağlar. Oksidasyon nötralize edici etkisi olan SOD, bu mekanizmasıyla doku hasarlarının onarılmasına katkı sağlar (Yasui ve Baba, 2006). Vücutta bulunan serbest radikaller 3'e ayrılırlar. Bunlar;

1. Reactive oxygen species (ROS).
2. Reactive Nitrogen species (RNS) (Droge, 2011).
3. Reactive chlorine species (RCS)

Oksijen fizyolojik hayatın devamlılığı açısından oldukça önemli bir bileşendir. Ancak bu oksijenin bazı durumlarda dokularda nekroz ve ölüme sebep olabilecek reaktif

türler üretebildiği unutulmamalıdır. Bunun yanı sıra RNS ve RCS gibi serbest radikaller hücrelerin normal fizyolojik süreçlerini etkileyerek oksidasyonlar da oluşturabilmektedirler (Weseler ve ark., 2010). Oksidatif stres genel olarak; yaşlanma, ilaç etkileri ve toksisitesi, inflamasyon ve/veya bağımlılık gibi farklı nedenlere bağlı olarak antioksidan ve pro-oksidan dengesinde geç dönem bozulması olarak tanımlanabilmektedir (Sies ve ark., 1997). Diğer bir tabirle reaktif nitrojen türleri (RNS) ve reaktif oksijen türleri (ROS) gibi yüksek derecede reaktif moleküllerin aşırı oluşumu veya/veya yetersiz uzaklaştırılması sonucu oluşan tabloya oksidatif stres denir (Johansen ve ark., 2000). Oksidatif strese bağlı olarak ortaya çıkan ROS ve RNS gibi serbest radikal türleri vücudun sağlıklı hücrelerine saldırarak onların fonksiyonlarını ve yapılarını kaybetmelerine neden olur. Vücutta antioksidan miktarı yeterli olmadığı durumlarda bu hasar ilerler ve kalıcı hale gelebilir. Vücutta; DNA, proteinler ve diğer makromoleküllerin oksidasyona bağlı olarak hasar görmesi, başta kanser ve kalp hastalığı olmak üzere çok çeşitli hastalıkların patogeneğinde rol oynadığı bilinmektedir (Halliwell, 1994).

Sunulan bu çalışmada diyabete bağlı kalp dokusunda meydana gelen oksidatif stres sonucunda SOD, GSH ve CAT düzeylerinin önemli ölçüde azaldığı görülmüştür. Bunun yanı sıra zingeronun ise kardiomiyopatiye rağmen bu enzim düzeylerini önemli ölçüde koruduğu saptanmıştır.

Diyabette, özellikle tip 2 diyabette, vasküler komplikasyonların gelişiminde oksidatif stresin önemli rol oynadığı bilinmektedir (Pham-Huy ve ark., 2008). Diyabette ROS seviyesinin yükselmesinin, katalaz (CAT — enzimatik/enzimatik olmayan), süperoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) antioksidanlarının yıkımındaki azalmaya ve/veya üretimdeki artışa bağlı olduğu bildirilmiştir. Bu enzimlerin seviyelerindeki değişiklik, dokuları oksidatif strese duyarlı hale getirerek diyabetik komplikasyonların gelişmesine neden olurlar (Lipinski ve ark., 2001).

İnflamasyon, konağın yabancı patojenlere karşı savunmacı immün tepkisi olarak kabul edilir. Bu hayatta kalma stratejisi özelliği omurgalıların bağışıklık sistemi tarafından geliştirilmiştir. Bu hayatta kalma stratejisinin amacı hasarlı dokuların onarılmasını kolaylaştırmaktır. Yangısal reaksiyonlar genellikle uygun ROS' uzaklaştırılmasında eksiklik olması sonucu hızlanır. İnflamasyon ve ROS arasındaki ilişki, çeşitli çalışmalarda şu şekilde tanımlanmaktadır: Uygun ROS temizleyicisinin olmaması, biyoyararlı NO (Nitrik oksit)'nun azalmasına katkıda bulunur ve bu da kontrolsüz ekzositoza yol açar. ROS, reaksiyon olasılığının olduğu protein bölgelerini değiştirerek NO biyoaktivitesini azaltabilir. Dahası, NO ile doğrudan etkileşime girebilir veya onu etkisiz hale getirebilir. Buna bağlı olarak da NO'nun fizyolojik etkisi azalır. Antioksidan aktivitenin kaybı biyoyararlı NO'nun azalmasına ve endotel ekzositozunun artmasına neden olabilir. Vasküler inflamasyon ve WBC lokalizasyonundaki artış da, endotelial ekzositozun artmasının bir sonucudur. Reaktif oksijen türleri (ROS), inflamatuvar bozuklukların ilerlemesine önemli ölçüde katkıda bulunan anahtar sinyal molekülleri olarak tanımlanır. İnflamasyon bölgesinde polimorfonükleer nötrofiller (PMN'ler) aracılığıyla ROS üretiminin artması, doku hasarına ve endotel disfonksiyonuna yol açar (Morrell, 2008; Halim, 2019).

İnflamasyon, önemli ölçüde Tip II DM'ye yol açan insülin direncinin gelişiminde oldukça önemli bir rol oynayan etiyolojik bir faktördür. Bunun yanı sıra diyabete bağlı meydana gelen komplikasyonlara da önemli ölçüde katkıda bulunduğu bilinmektedir (Greenfield ve ark., 2006). Tip II DM genel anlamda çeşitli düzeylerde insülin direnci ve insülin sekresyonundaki göreceli eksiklik olarak tanımlanabilir. Tip II DM oluşmasında büyük ölçüde çevresel farklılıklar ve genetik faktörler öne çıkmaktadır. Tip II DM 'nin patogenezinde obezite, inflamatuvar reaksiyonlar ve periferik dokularda gelişen direnç gelişimi ana faktörler olarak bilinmektedir. Vücutta yangısal reaksiyonlar ya Tip II DM

'nin ortaya çıkmasında insülin direncine katkıda bulunan nedensel bir ilişki kurabilir ya da Tip II DM komplikasyonlarına yol açan hiperglisemik durum yoluyla artabilir (Cruz ve ark., 2013). Başka bir araştırma, bağışıklık sistemi aktivasyonunun ve kronik düşük dereceli inflamasyonun, obeziteye bağlı olarak Tip II DM ve insülin direncinin patogenezinde doğrudan rol oynadığını bildirmiştir (Esser ve ark., 2014). Tip2 diyabetin gelişimi ve makrovasküler komplikasyonları, sistematik inflamatuvar reaksiyonların oluşmasında oldukça ciddi risk faktörlerini içerir. (Wang ve ark., 2013)

DM' ye bağlı meydana gelen inflamatuvar yanıt, çeşitli kinazlardan ve sinyal yollarından oluşan çok karmaşık bir mekanizma yoluyla insülin direnci (ID) ve DM gelişimini tetikler. Mekanik olarak adipositler ve immünoisitler, DM patogenezinde yer alan IL-6 (interlökin-6) ve TNF- α (tümör nekroz faktörü- α) dahil olmak üzere çeşitli proinflamatuvar sitokinler üretir (Gratas-Delamarche ve ark., 2014; Patel ve ark., 2013). Diyabette, damage-associated molecular pattern molekül (DAMP'ler) oluşumu, interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekroz faktörü α (TNF- α) gibi proinflamatuvar sitokinlerin yüksek salınımını sağlayan toll-like receptor 4 (TLR4) / NF- κ B sinyalini tetikler (El-Gizawy SA ve ark., 2020; Mahmoud ve ark., 2013). Yine olarak DM, aşırı IL-6 ve TNF- α 'nın neden olduğu adacık beta hücrelerinin işlev bozukluğu nedeniyle de indüklenir (Donath ve ark., 2013). Daha önceki çalışmalar, TNF-a, IL-6 ve IL-1 β dahil olmak üzere pro-inflamatuvar sitokinlerin, inflamatuvar kaskadda ve sistemik insülin direncinde önemli rol oynadığını ve dolayısıyla diyabetik kardiomyopatiye doğrudan katıldığı kanıtlanmıştır (Bhattacharya ve ark., 2013).

Hipergliseminin aracılık ettiği oksidatif stres, DM'nin gelişiminde rol oynayan farklı inflamatuvar ve hücre ölümü yollarını aktive edebilir (Rajesh ve ark., 2010). Membran lipid peroksidasyonu ve protein karbonilasyonuna ek olarak aşırı reaktif oksijen türleri, mitokondriyal apoptotik yol dahil olmak üzere diyabetik kalpteki apoptotik sinyal

yollarını aktive eder (Othman ve ark., 2017; Boudina ve ark., 2010). Diyabette serbest radikallerin üretimi kalp hasarının gelişimini hızlandırır ve muhtemelen apoptoza aracılık eder. Son yıllarda, hiperglisemiden türetilen reaktif oksijen türlerinin neden olduğu oksidatif hasarın, diyabetik kardiyak apoptozda kritik bir rol oynadığını göstermektedir. Oksidatif stresin, kaspaz-3 aktivasyon yollarını içeren, kardiyomiyositlerdeki apoptotik sinyal yollarının aşağısında yer alan çeşitli yolları aktive ettiği rapor edilmiştir (Zhang ve ark., 2017). Ayrıca yakın zamanda yapılan bir çalışmada diyabetik kardiyomiyositlerdeki oksidatif stres ve apoptozun hiperglisemi, hiperlipidemi ve insülin direnci ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (Korkmaz-Icöz ve ark., 2016).

Fizyolojik koşullar altında, reaktif oksijen türlerinin üretimi ile reaktif oksijen türlerinin bozulması arasında hassas bir denge vardır ve bu da fonksiyonel kararlı durum reaktif oksijen türleri seviyelerine yol açar (De Geest ve ark., 2021). Redoksa duyarlı yollar, normal kalp fizyolojisi ve homeostazisi için vazgeçilmezdir ve düşük seviyelerde reaktif oksijen türleri, uyarılma-kasılma eşleşmesinin, fizyolojik hipertrofinin ve kardiyak homeostazın modülasyonunda rol oynar (De Geest ve ark., 2021). Bunun aksine, kalpteki kararlı durum reaktif oksijen türlerinin seviyelerindeki geçici veya kalıcı bir artışa ikincil olarak ortaya çıkan oksidatif stres, sinyal yollarının bozulmasına ve hücrel bileşenlerin oksidatif modifikasyonuna neden olur; bu da daha sonra hücre fonksiyon bozukluğuna yol açabilir ve nekroz yoluyla hücrede apoptozise neden olabilir (De Geest ve ark., 2021). Protein oksidasyonu, lipid peroksidasyonu, DNA hasarı ve mikroRNA'lardaki oksidatif değişiklikler hücrel fonksiyon bozukluğuna katkıda bulunur (Rajan ve ark., 2013; Gungor ve ark., 2020). Üstelik reaktif oksijen türleri, BAX yolağını, JNK'leri, extracellular signal-regulated kinase 1 ve 2'yi, p38 mitojenle aktive edilen protein kinazları, NF- κ B'yi ve protein kinaz C'yi içeren çok sayıda hücrel

strese duyarlı yolu aktive edebilir (Evans ve ark., 2003; Ge ve ark., 2003; Althunibat ve ark., 2019).

Yapılan bu tez çalışmasında diyabete bağlı ortaya çıkan kardiomyopatide artan oksidatif stresin inflamatuvar yolaklar aracılığıyla BAX ve JNK düzeyini artırarak hücrenin apoptotik sürece girmesini sağladığı görülmüştür. Yine oluşan bu komplikasyon sonucunda hücrelerde şiddetli seviyede Caspase 3 protein ekspresyonu artışı saptanmış ve hücrelerde apoptozis şekillendiği tespit edilmiştir (El-Akabawy ve ark., 2014).

Diyabetik kalp hasarına karşı zencefil kullanımının kısa ve uzun süreli etkinliğini araştırdığı çalışmada Caspase 3 ekspresyonunu incelemiş ve buna göre zencefil kullanımının Caspase 3 ekspresyonunu azaltarak apoptozu engellediği göstermiştir (El-Akabawy ve ark., 2014; Vaibhav ve ark., 2013).

Yine bu çalışmada, Zingeron uygulamalarıyla birlikte ise kalp dokusunda artan Caspase 3 ekspresyon seviyelerinin doza bağlı olarak önemli ölçüde azaldığı saptanmıştır. Bu sonuçlarla zingeronun antioksidan etki göstererek dokuda oluşan oksidatif stresi baskıladığı ve devamında inflamasyonu engellediği dolayısıyla da hücrelerde oluşan apoptozisi azalttığı düşünülmektedir.

Birçok protein kalp kas liflerinin kasılmalarına dahil olur. Troponin bu proteinlerden biridir ve üç karmaşık protein troponini temsil eder: troponin C, I ve T (Kraus ve ark., 2018). Plazmada CK-MB ile birlikte cTnT'nin saptanması kalp fonksiyon bozukluklarının tanısı için çok önemlidir (Monago ve ark., 2010). CK enzimi, kreatinin'in ATP moleküllerinin yardımıyla fosfokreatin ve adenosin difosfat (ADP) oluşturmak üzere dönüştürülmesi için önemlidir (Bessman SP ve ark., 1985). CK, farklı vücut dokularına dağılan üç izoforma ayrılır. CK-MB esas olarak kalp kaslarında bulunur; CK-MM iskelet kaslarında, CK-BB'de ve beyindeki CK izoformunda eksprese edilir. CK'den

zengin dokunun hasar görmesi, plazmada yüksek CK düzeylerinin tespit edilmesine yol açmaktadır (Schlattner U ve ark., 2006).

Kardiyak troponin konsantrasyonu miyokardiyal nekrozun belirlenmesinde en sık kullanılan biyobelirteçdir (Thygesen K ve ark., 2012). Kardiyak troponinler (cTns) T ve I son derece hassas ve miyokard nekrozunun spesifik biyobelirteçleri ve akut koroner sendrom (AKS) ve miyokard enfarktüsü (MI) şüphesi olan hastaların tanısı, prognozu ve risk sınıflandırması için önemli biyobelirteçler olarak kabul edilir (Raza ve ark., 2014). CK-MB'nin özgüllüğü ve duyarlılığı cTn'lerinkinden çok daha düşüktür ve tek başına CK-MB yükselmesinin yorumlanması güvenilir değildir. Bununla birlikte serum CK-MB, miyokard nekrozunun dışlanması ve zaman içinde ilave miyokard hasarının izlenmesinde yararlı olabilir. Kardiyak troponinler I ve T, kreatin kinaz MB (CK-MB) ve miyogloblin seviyeleri gibi yüksek kardiyak biyobelirteçler miyokardiyal hasarla ilişkilidir (Sundström, 2009; Reddy ve ark., 2004). Bu biyobelirteçler genellikle şüpheli bir kardiyak iskemik olay ortamında ölçülebilse de, DM hastalarında bu biyobelirteçlerin kronik subklinik yükselişini gösteren ve devam eden miyokard hasarına işaret eden çeşitli çalışmalar vardır (Karar ve ark., 2015; Eubanks ve ark., 2012; Agzew ve ark., 2009).

Yapılan bu çalışmada da literatür bilgileri ile uyumlu olarak; kalp dokusunda diyabet sonucunda oluşan komplikasyonlar ile birlikte CK, CK-MB ve Kardiyak Troponin I seviyesinin şiddetli düzeyde arttığı ve buna bağlı olarak miyokardiyal nekrozların şiddetlendiği gözlenmiştir. Ancak zingeron uygulamaları ile birlikte bu enzim seviyelerinin önemli ölçüde korunduğu tespit edilmiştir. Bu sonuçla zingeronun kalp dokusunda antiapoptotik etkinlik göstererek diyabete bağlı şekillenen miyokardiyal nekrozu oluşumlarını önlediği sonucuna varılmıştır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Yapılan bu çalışmada, antikanser, antimikrobiyal, antiemetik, kan şekerini düzenleyici, antihipertansif ve antiinflamatuvar etkiye sahip zingeronun, diyabetin en yaygın komplikasyonlarından olan kardiyomyopatiye karşı etkinliğini araştırmak amacıyla, kalp dokularında biyokimyasal olarak MDA, SOD, CAT, GSH, CK, CK-MB, histopatolojik, immunohistokimyasal olarak 8OHdG, Caspase 3, TNF- α , Troponin I, immunofloresan olarak Bax ve JNK ekspresyon düzeyleri araştırıldı. Hiperglisemiye bağlı olarak, GSH, CAT ve SOD düzeylerinin düştüğü, CK, CK-MB ve MDA seviyelerinin yükseldiği, kalp dokularında dejeneratif, nekrotik hasara neden olduğu, 8OHdG, Caspase 3, Troponin I, TNF- α , Bax ve JNK düzeylerinin arttığı gözlemlendi. Zingeron tedavi gruplarında ise hasar belirteçlerinin önemli ölçüde düştüğü tespit edildi.

Çalışmanın bulgularına göre, Zingeron antioksidan etkisiyle SOD, CAT, GSH düzeylerini artırdığı, MDA ve 8 OHdG ekspresyonlarını azalttığı görüldü. Muhtemelen bu etkiyi oksidasyon ürünleri ve peroksitler gibi çeşitli zararlı ajanlarının eliminasyonunu sağlayarak gerçekleştiği düşünülmektedir.

Diabete bağlı gelişen oksidatif stres organizmada inflamasyonu uyarak apoptozu tetiklediği bu çalışma ile ortaya konmuştur. Uygulanan zingeron tedavisinin doza bağlı olarak inflamasyonu azalttığı, Bax ı baskılayarak Caspase 3 ve JNK ekspresyonlarını engellediği de ortaya konulmuştur.

Sonuç olarak, diabete bağlı kalp dokularında oksidatif stresin arttığı, bu artan oksidatif stres dokularda inflamasyonu başlattığı ve apoptozisi uyarak dokularda şiddetli hasara neden olduğu belirlendi. Uygulanan zingeronun dozlara bağlı olarak oksidatif hasarı engellediği, apoptozisi azalttığı, DNA ve RNA hasarını engellediği, buna bağlı olarak kardiyoprotektif etki gösterdiği görülmüştür. Bu çalışma ile hem diabete

bağlı kardiomyopatinin patogenezi ortaya konulmuş hemde zingeron kardioprotektif etkisi ortaya konarak olası tedavi protokolleri geliştirilmesine öncülük edecektir. Bu nedenle, Zingeronun özellikle 50 mg doz uygulamalarında potansiyel bir kardioprotektif etkili ajan olabileceği düşünölmektedir. Bu çalışmanın sonraki yıllarda yapılacak bilimsel çalışmalara ışık tutacağı kanatine varılmıştır.



KAYNAKLAR

- Abdollahi, A., Daneshpazhooh, M., Amirchaghmaghi, E., Sheikhi, S., Eshrati, B., & Bastanhagh, M. H. 2007. Dermopathy and retinopathy in diabetes: is there an association?. *Dermatology*, 214(2), 133-136.
- Agzew, Y., 2009. Elevated serum cardiac troponin in non-acute coronary syndrome. *Clinical Cardiology: An International Indexed and Peer-Reviewed JoEl-*
- Akabawy, G., & El-Kholy, W., 2014. Neuroprotective effect of ginger in the brain of streptozotocin-induced diabetic rats. *Annals of anatomy-Anatomischer anzeiger*, 196(2-3), 119-128.
- Ahmad B., Rehman MU., Amin I., Arif A., Rasool S., Bhat SA., Afzal I., Hussain I., Bilal S., 2015. A review on pharmacological properties of zingerone (4-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-butanone). *The Scientific World Journal*, 1-6.
- Akash, M. S. H., Rehman, K., Tariq, M., & Chen, S., 2015. Zingiber officinale and type 2 diabetes mellitus: evidence from experimental studies. *Critical Reviews™ in Eukaryotic Gene Expression*, 25(2).
- Alberti KGMM., Zimmet PZ., 1998. Definition, diagnosis and classification of Diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of Diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diabetic medicine*, 15,539-553.
- Ali BH., Blunden G., Tanira MO., Nemmar A., 2008. Some phytochemical, pharmacological and toxicological properties of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe): a review of recent research. *Food Chem Toxicol* 46,409–420
- Alice SP ve John WB., 2004. Digital Histology: *An Interactive CD Atlas with Review Text*, 85-93.

- Althunibat, O. Y., Al Hroob, A. M., Abukhalil, M. H., Germoush, M. O., Bin-Jumah, M., & Mahmoud, A. M., 2019. Fisetin ameliorates oxidative stress, inflammation and apoptosis in diabetic cardiomyopathy. *Life sciences*, 221, 83-92.
- American diabetes association, 2010.
- Anderson WAD., Thomas MS., 1986. Synopsis of Pathology, 2. Baskı, Çeviri: Aykan TB, Tüzüner N, Sav A, İnce Ü, Kısa Patoloji, İstanbul, Fatih Gençlik Vakfı Matbaa işletmesi. 546-552.
- Anwer, T., Alkarbi, Z. A., Hassan Najmi, A., Alshahrani, S., Siddiqui, R., Khan, G., & Firoz Alam, M., 2021. Modulatory effect of zingerone against STZ-nicotinamide induced type-2 diabetes mellitus in rats. *Archives of physiology and biochemistry*, 127(4), 304-310.
- Arıncı K, Elhan A., 2001. Anatomi. 2. Cilt 3. baskı. Güneş Kitabevi, Ankara, 2-15.
- Arumugam, S., Karuppagounder, V., Thandavarayan, R. A., Pitchaimani, V., Sone, H., & Watanabe, K., 2014. Diabetic cardiomyopathy and oxidative stress. In Diabetes: Oxidative Stress and Dietary Antioxidants. *Academic Press*, (pp. 25-32).
- Asmat, U., Abad, K., & Ismail, K., 2016. Diabetes mellitus and oxidative stress—A concise review. *Saudi pharmaceutical journal*, 24(5), 547-553.
- Atkinson, M. A., Eisenbarth, G. S., & Michels, A. W., 2014. Type 1 diabetes. *The Lancet*, 383(9911), 69-82.
- Bae, W. Y., Choi, J. S., Kim, J. E., Park, C., & Jeong, J. W., 2016. Zingerone suppresses angiogenesis via inhibition of matrix metalloproteinases during tumor development. *Oncotarget*, 7(30), 47232.

- Baei P, Hosseini M., Baharvand H., Pahlavan S., 2020. Electrically conductive materials for in vitro cardiac microtissue engineering, *Journal of Biomedical Materials Research A*, 108(5),1023-1213.
- Bansal, P., Paul, P., Nayak, P. G., Pannakal, S. T., Zou, J. H., Laatsch, H., ... & Unnikrishnan, M. K., 2011. Phenolic compounds isolated from *Pilea microphylla* prevent radiation-induced cellular DNA damage. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 1(4), 226-235.
- Barnett VA. In Handbook Of Cardiac Anatomy, Physiology And Devices, Iuzzo PA. (Eds.), Vol. 2, *Humana Press*, Totowa, New Jersey, Chapter 8, 2005113-122.
- Bauters, C., Lamblin, N., Mc Fadden, E. P., Van Belle, E., Millaire, A., & De Groote, P. (2003). Influence of diabetes mellitus on heart failure risk and outcome. *Cardiovascular diabetology*, 2(1), 1-16.
- Betts J., Desaix P., Johnson E., Johnson J., Korol O., Kruse D., Poe B., Wise J., Womble M., Young K., 2017. The Cardiovascular system: The Heart. *Anatomy and Physiology*.
- Bhattacharya, S., Manna, P., Gachhui, R., & Sil, P. C., 2013. D-Saccharic acid 1, 4-lactone protects diabetic rat kidney by ameliorating hyperglycemia-mediated oxidative stress and renal inflammatory cytokines via NF- κ B and PKC signaling. *Toxicology and applied pharmacology*, 267(1), 16-29.
- Bigagli, E., & Lodovici, M., 2019. Circulating oxidative stress biomarkers in clinical studies on type 2 diabetes and its complications. *Oxidative medicine and cellular longevity*.
- Blair, M., 2016. Diabetes mellitus review. *Urologic nursing*, 36(1).
- Boudina, S., & Abel, E. D., 2007. Diabetic cardiomyopathy revisited. *Circulation*, 115(25), 3213-3223.

- Bouten CVC., Dankers PYW., Driessen-Mol A., Pedron S. Brizard AMA and Baaijens FPT. *Advanced Drug Delivery Reviews* ,63, 2011; 221–241.
- Braunwald E., Fauci AS., Kasper DL., Hauser SL., Longo DL., Jameson JL(Eds)., Power AC., 200. Diabetes mellitus. In: Harrison's Principles of Internal Medicine 15 th ed. *New York:McGraw-Hill*, 2109-43.
- Caglayan, C., Kandemir, F. M., Yildirim, S., Kucukler, S., Kılinc, M. A., & Saglam, Y. S., 2018. Zingerone ameliorates cisplatin-induced ovarian and uterine toxicity via suppression of sex hormone imbalances, oxidative stress, inflammation and apoptosis in female wistar rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 102, 517-530.
- Charles J. A., 2007. Jubb Kennedy and Palmer's Pathology of Domestic Animals. *The Pancreas*,2 (3), 5, 389-419.
- Chatterjee S., Khunti K., Davies MJ., 2017. Type 2 diabetes. *The Lancet* , 389(10085): 2239-2251
- Chatterjee, S., Khunti, K., & Davies, M. J., 2017. Type 2 diabetes. *The lancet*, 389(10085), 2239-2251.
- Cheng, K., & Larner, J.,1985. Intracellular mediators of insulin action. *Annual review of physiology*, 47(1), 405-424.
- Choi JK., Jang JH., Jang WH., Kim J Bae IH., Bae J., Park YH., Kim BJ., Lim KM., Park JW., 2012. The effect of epidermal growth factor (EGF) conjugated with low-molecular-weight protamine (LMWP) on wound healing of the skin. *Biomaterials*, 33: 8579-8590.
- Chrubasik S., Pittler M., Roufogalis B., 2005. Zingiberis rhizoma: a comprehensive review on the ginger effect and efficacy profiles. *Phytomedicine*, 12: 684-701.

- Chung, S. S., Ho, E. C., Lam, K. S., & Chung, S. K., 2003. Contribution of polyol pathway to diabetes-induced oxidative stress. *Journal of the American Society of Nephrology*, 14(3), S233-S236.
- Cohen-Solal, A., Beauvais, F., & Logeart, D., 2008. Heart failure and diabetes mellitus: epidemiology and management of an alarming association. *Journal of cardiac failure*, 14(7), 615-625.
- Colberg SR., Castorino K., Jovanovic L., 2013. Prescribing physical activity to prevent and manage gestational diabetes. *World Journal of Diabetes*, 4(6), 256-62.
- Cruz, N. G., Sousa, L. P., Sousa, M. O., Pietrani, N. T., Fernandes, A. P., & Gomes, K. B., 2013. The linkage between inflammation and Type 2 diabetes mellitus. *Diabetes research and clinical practice*, 99(2), 85-92.
- Cryer, P. E., 2008. The barrier of hypoglycemia in diabetes. *Diabetes*, 57(12), 3169.
- Cui, Y., Shi, Y., Bao, Y., Wang, S., Hua, Q., & Liu, Y., 2018. Zingerone attenuates diabetic nephropathy through inhibition of nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase 4. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 99, 422-430.
- Damci, T., Kultursay, H., Oguz, A., Pehlivanoglu, S., Tokgozoglu, L., & Vascular Risk Study Group, 2004. Sub-optimal drug treatment of diabetes and cardiovascular risk in diabetic patients in Turkey. A countrywide survey. *Diabetes & metabolism*, 30(4), 327-333.
- Daneman, D., 2006. Type 1 diabetes. *The Lancet*, 367(9513), 847-858.
- De Geest, B., & Mishra, M., 2021. Role of oxidative stress in heart failure: insights from gene transfer studies. *Biomedicines*, 9(11), 1645.

- DeFronzo, R. A., & Ferrannini, E., 1991. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes care*, 14(3), 173-194.
- Dere F., 2013. Anatomi Atlası ve Ders Kitabı. (6. Baskı), Nobel Kitabevi, Adana , ss 763- 801
- Donath, M. Y., 2013. Targeting inflammation in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 15(s3), 193-196. doi: 10.1111/dom.12172.
- El-Gizawy, S. A., Nouh, A., Saber, S., & Kira, A. Y., 2020. Deferoxamine-loaded transfersomes accelerates healing of pressure ulcers in streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 58, 101732.
- Esser, N., Legrand-Poels, S., Piette, J., Scheen, A. J., & Paquot, N., 2014. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes research and clinical practice*, 105(2), 141-150.
- Eubanks, A., Raza, F., Alkhouli, M., Glenn, A. N., Homko, C., Kashem, A., & Bove, A., 2012. Clinical significance of troponin elevations in acute decompensated diabetes without clinical acute coronary syndrome. *Cardiovascular diabetology*, 11, 1-8.
- Evans, J. L., Goldfine, I. D., Maddux, B. A., & Grodsky, G. M., 2003. Are oxidative stress- activated signaling pathways mediators of insulin resistance and β -cell dysfunction?. *Diabetes*, 52(1), 1-8.
- Fang, Z. Y., Leano, R., & Marwick, T. H., 2004. Relationship between longitudinal and radial contractility in subclinical diabetic heart disease. *Clinical science*, 106(1), 53-60.
- Flora, S. J. S., 2007. Role of free radicals and antioxidants in health and disease. *Cellular and Molecular Biology*, 53(1), 1-2.

- Fuentes-Antrás, J., Picatoste, B., Ramírez, E., Egido, J., Tuñón, J., & Lorenzo, Ó. , 2015. Targeting metabolic disturbance in the diabetic heart. *Cardiovascular Diabetology*, 14(1), 1-11.
- García EC., Solís IM. Manual de fitoterapia. Baskı. *Elsevier Health Sciences*, 2021.
- Gaweł, S., Wardas, M., Niedworok, E., & Wardas, P., 2004. Malondialdehyde (MDA) as a lipid peroxidation marker. *Wiadomosci lekarskie*, 57(9-10), 453-455.
- Ge, Z. D., Lian, Q., Mao, X., & Xia, Z., 2019. Current status and challenges of NRF2 as a potential therapeutic target for diabetic cardiomyopathy. *International heart journal*, 60(3), 512-520.
- Gratas-Delamarche, A., Derbré, F., Vincent, S., & Cillard, J., 2014. Physical inactivity, insulin resistance, and the oxidative-inflammatory loop. *Free radical research*, 48(1), 93-108. doi: 10.3109/10715762.2013.847528
- Greenfield, J. R., & Campbell, L. V., 2006. Relationship between inflammation, insulin resistance and type 2 diabetes: 'cause or effect'?. *Current diabetes reviews*, 2(2), 195-211.
- Gungor, H., Ekici, M., Onder Karayigit, M., Turgut, N. H., Kara, H., & Arslanbas, E., 2020. Zingerone ameliorates oxidative stress and inflammation in bleomycin-induced pulmonary fibrosis: modulation of the expression of TGF- β 1 and iNOS. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*, 393, 1659-1670.
- Guyton AC., 2011. Hall JE. Medical Physiology (11 th ed). Çeviri: Solakoğlu Z. Bölüm: Kalp Kası. Kitap :Tıbbi Fizyoloji Cep Kitabı. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul ,ss 67-74.

- Halim, M., & Halim, A., 2019. The effects of inflammation, aging and oxidative stress on the pathogenesis of diabetes mellitus (type 2 diabetes). *Diabetes & metabolic syndrome: clinical research & reviews*, 13(2), 1165-1172.
- Halliwell, B., 1994. Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence?. *The lancet*, 344(8924), 721-724.
- Hayat, S. A., Patel, B., Khattar, R. S., & Malik, R. A., 2004. Diabetic cardiomyopathy: mechanisms, diagnosis and treatment. *Clinical science*, 107(6), 539-557.
- Hemalatha K., Prince PSM. Preventive Effects of Zingerone on Altered Lipid Peroxides and Nonenzymatic Antioxidants in the Circulation of Isoproterenol-Induced Myocardial Infarcted Rats. *J. Biochem. Mol. Toxicol*, 2015, 29: 63-69.
- Hoit, BD., 2017. Anatomy and Physiology of the Pericardium, *Cardiology Clinics*, 35, 481–490.
- Hutton, J. C., 1989. The insulin secretory granule. *Diabetologia*, 32, 271-281.
- International Diabetes Federation, 2007. Diabetes Atlas
- İçke Ç., 2003. Dolaşım Sistemi. In: Gövsa, F (Eds), Sistemik Anatomi. Güven Kitabevi, İzmir ,241-267.
- Johansen, J. S., Harris, A. K., Rychly, D. J., & Ergul, A., 2005. Oxidative stress and the use of antioxidants in diabetes: linking basic science to clinical practice. *Cardiovascular diabetology*, 4(1), 1-11.
- K. L. Moore ve A. F. Dalley, 2018. Clinically Oriented Anatomy. *Wolters kluwer india Pvt Ltd*.
- Karar, T., Elfaki, E. M., & Qureshi, S., 2015. Determination of the serum levels of troponin I and creatinine among Sudanese type 2 diabetes mellitus patients. *Journal of Natural Science, Biology, and Medicine*, 6(Suppl 1), S80.

- Kharroubi AT., Darwish HM., 2015. Diabetes mellitus: The epidemic of the century. *World journal of diyabetes*, 6: 850.
- Kilinc, O., Ozbek, D., Ozkan, E., & Midi, I., 2015. Neurological and psychiatric findings of Marchiafava-Bignami disease in a nonalcoholic diabetic patient with high blood glucose levels. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 27(2), 149-150.
- Kim MK., Chung SW., Kim DH., Kim JM., Lee EK., Kim JY., Ha YM., Kim YH., No JK., Chung HS., Park KY., Rhee SH., Choi JS., Yu BP., Yokozawa T., Kim Y.J, Chung HY., 2010. Modulation of agerelated NF-kappaB activation by dietary zingerone via MAPK pathway. *Exp Gerontol* 45,419–426
- Korkmaz-Icöz, S., Al Said, S., Radovits, T., Li, S., Brune, M., Hegedűs, P., ... & Szabó, G., 2016. Oral treatment with a zinc complex of acetylsalicylic acid prevents diabetic cardiomyopathy in a rat model of type-2 diabetes: activation of the Akt pathway. *Cardiovascular diabetology*, 15, 1-16.
- Koz Mitat, 2013. Kardiyovasküler Sistem Anatomisi Sunum.
- Kraus, D., von Jeinsen, B., Tzikas, S., Palapies, L., Zeller, T., Bickel, C., ... & Keller, T., 2018. Cardiac troponins for the diagnosis of acute myocardial infarction in chronic kidney disease. *Journal of the American Heart Association*, 7(19).
- Kumar V., Cotran RS., Robbins SL., 2000. Temel Patoloji çeviri: Çevikbaş U, Basic Pathology, 6. Baskı. İstanbul, Elma Basım, 563-575.
- Lawrence JM., 2011. Women with diabetes in pregnancy: different perceptions and expectations. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 25(1), 15-24.
- Lipinski, B., 2001. Pathophysiology of oxidative stress in diabetes mellitus. *Journal of Diabetes and its Complications*, 15(4), 203-210.

- Loscalzo J., Libby P., MacRae CA. Kardiyovasküler sistemin temel biyolojisi .
İçinde: Jameson J., Fauci AS., Kasper DL, Hauser SL., Longo DL., Loscalzo J.,
2018. Harrison'ın Dahiliye İlkeleri, 20 . McGraw Tepesi.
- Lotfy, M., Adeghate, J., Kalasz, H., Singh, J., & Adeghate, E., 2017. Chronic complications of diabetes mellitus: a mini review. *Current diabetes reviews*, 13(1), 3-10.
- MacNeil, J., Steenland, N. K., Shankar, A., & Ducatman, A., 2009. A cross-sectional analysis of type II diabetes in a community with exposure to perfluorooctanoic acid (PFOA). *Environmental research*, 109(8), 997-1003.
- Mahmoud, F., & Al-Ozairi, E., 2013. Inflammatory cytokines and the risk of cardiovascular complications in type 2 diabetes. *Disease Markers*, 35, 235-241.
- Marathe, P. H., Gao, H. X., & Close, K. L., 2017. American Diabetes Association. *Standards of Medical Care in Diabetes*.
- Mayou, R., Peveler, R., Davies, B., Mann, J., & Fairburn, C., 1991. Psychiatric morbidity in young adults with insulin-dependent diabetes mellitus. *Psychological Medicine*, 21(3), 639-645.
- McMurray, J. J., & Stewart, S., 2000. Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart*, 83(5), 596-602.
- Milli Eğitim Bakanlığı (M.E.B.) Sağlık Hizmetleri, 2015. Dolaşım Sistemi, Ankara
- Mohamed, H. E., & Badawy, M. M., 2019. Modulatory effect of zingerone against cisplatin or γ -irradiation induced hepatotoxicity by molecular targeting regulation. *Applied Radiation and Isotopes*, 154, 108891.

- Monago, C. C., Amachree, I., & Joshua, P. E., 2010. Diabinese and Nicotinic acid Combination Reduced Cardiovascular Indices in Experimental Diabetes. *Asian Journal of Research in Chemistry*, 3(3), 785-790.
- Monge P., Scheline R., Solheim E., 1976. The metabolism of zingerone, a pungent principle of ginger. *Xenobiotica*, , 6 (7): 411-23.
- Morrell, C. N., 2008. Reactive oxygen species: finding the right balance. *Circulation research*, 103(6), 571-572.
- Morrish, N. J., Wang, S. L., Stevens, L. K., Fuller, J. H., Keen, H., & WHO, 2001. Multinational Study Group. Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia*, 44, 14-21.
- Netter FH., 2010. İnsan Anatomi Atlası (5 th ed). Çeviri. Cumhuriyet M. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul; ss 205-223
- Othman, A. I., El-Sawi, M. R., El-Missiry, M. A., & Abukhalil, M. H., 2017. Epigallocatechin-3-gallate protects against diabetic cardiomyopathy through modulating the cardiometabolic risk factors, oxidative stress, inflammation, cell death and fibrosis in streptozotocin-nicotinamide-induced diabetic rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 94, 362-373.
- Ovalle WK ve Nahirney PC., 2013. Netter's Essential Histology, 2 nd. edition, Elsevier, pp 90
- Ozougwu, J. C., Obimba, K. C., Belonwu, C. D., & Unakalamba, C. B., 2013. The pathogenesis and pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *J Physiol Pathophysiol*, 4(4), 46-57.
- Öztürk YE, Dömbekci HA, Ünal SN., 2020. Geleneksel tamamlayıcı ve alternatif tıp kullanımı. *Bütünleyici ve Anadolu Tıbbı Dergisi*, 1,23-35

- Patel, P. S., Buras, E. D., & Balasubramanyam, A., 2013. The role of the immune system in obesity and insulin resistance. *Journal of obesity*.
- Paul, S., Ali, A., & Katare, R., 2020. Molecular complexities underlying the vascular complications of diabetes mellitus—A comprehensive review. *Journal of Diabetes and its Complications*, 34(8), 107613.
- Pham-Huy, L. A., He, H., & Pham-Huy, C., 2008. Free radicals, antioxidants in disease and health. *International journal of biomedical science: IJBS*, 4(2), 89.
- Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, Sosenko JM, Ziegler D., 2017. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes care*, 40: 136-154.
- Prasad AK, Mishra PC., 2014. Study of scavenging action of zingerone towards the OH radical: Formation of vanillin and ferulic acid. *Journal of Physical Organic Chemistry*, 27, 18-26.
- Radovits, T., Korkmaz, S., Mátyás, C., Oláh, A., Németh, B. T., Páli, S., ... & Szabó, G., 2015. An altered pattern of myocardial histopathological and molecular changes underlies the different characteristics of type-1 and type-2 diabetic cardiac dysfunction. *Journal of diabetes research*.
- Rajan I, Narayanan N, Rabindran R, Jayasree PR, Kumar M., 2013. Zingerone protects against stannous chloride-induced and hydrogen peroxide-induced oxidative DNA damage in vitro. *Biol. Trace Elem. Res*, 155(3), 455-459.
- Rajesh, M., Mukhopadhyay, P., Bátakai, S., Patel, V., Saito, K., Matsumoto, S., ... & Pacher, P., 2010. Cannabidiol attenuates cardiac dysfunction, oxidative stress, fibrosis, and inflammatory and cell death signaling pathways in diabetic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*, 56(25), 2115-2125.

- Raza, F., Alkhouli, M., Sandhu, P., Bhatt, R., & Bove, A. A., 2014. Elevated cardiac troponin in acute stroke without acute coronary syndrome predicts long-term adverse cardiovascular outcomes. *Stroke research and treatment*.
- Reddy, G. C., Kusumanjali, G., Sharada, A. H. R., & Rao, P., 2004. Cardiac troponin-T and CK-MB (mass) levels in cardiac and non cardiac disease. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 19, 91-94.
- Regan, T. J., Lyons, M. M., Ahmed, S. S., Levinson, G. E., Oldewurtel, H. A., Ahmad, M. R., & Haider, B., 1977. Evidence for cardiomyopathy in familial diabetes mellitus. *The Journal of clinical investigation*, 60(4), 885-899.
- Rehman, K., & Akash, M. S. H., 2017. Mechanism of generation of oxidative stress and pathophysiology of type 2 diabetes mellitus: how are they interlinked. *Journal of cellular biochemistry*, 118(11), 3577-3585.
- Ritz, E., & Orth, S. R., 1999. Nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine*, 341(15), 1127-1133.
- Rubler, S., Dlugash, J., Yuceoglu, Y. Z., Kumral, T., Branwood, A. W., & Grishman, A., 1972. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *The American journal of cardiology*, 30(6), 595-602.
- Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, et al., , 2013. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *European Journal of Epidemiology*, 28(2):169-180
- Satman, I., Yilmaz, T., Sengul, A., Salman, S., Salman, F., Uygur, S., ... & TURDEP Group., 2002. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes care*, 25(9), 1551-1556.

- Schlattner, U., Tokarska-Schlattner, M., & Wallimann, T., 2006. Mitochondrial creatine kinase in human health and disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1762(2), 164-180.
- Shamsabadi, S., Nazer, Y., Ghasemi, J., Mahzoon, E., Rahimi, V. B., Ajiboye, B. O., & Askari, V. R., 2023. Promising influences of zingerone against natural and chemical toxins: A comprehensive and mechanistic review. *Toxicon*, 107247.
- Shanmugam, K. R., Mallikarjuna, K., Nishanth, K., Kuo, C. H., & Reddy, K. S., 2011. Protective effect of dietary ginger on antioxidant enzymes and oxidative damage in experimental diabetic rat tissues. *Food Chemistry*, 124(4), 1436-1442.
- Sherigar, J. M., De Castro, J., Yin, Y. M., Guss, D., & Mohanty, S. R., 2018. Glycogenic hepatopathy: a narrative review. *World journal of hepatology*, 10(2), 172.
- Shoja, MM, Agutter, PS, Loukas, M., Benninger, B., Shokouhi, G., Namdar, H., ... ve Tubbs, RS., 2013. Leonardo da Vinci'nin kalple ilgili çalışmaları. *Uluslararası Kardiyoloji Dergisi* , 167 (4), 1126-1133.
- Shulman, G. I., 2000. Cellular mechanisms of insulin resistance. *The Journal of clinical investigation*, 106(2), 171-176.
- Sies, H., 1997. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Experimental Physiology: Translation and Integration*, 82(2), 291-295.
- Singh, B., Kumar, A., Singh, H., Kaur, S., Kaur, S., Buttar, H. S., ... & Singh, B., 2020. Zingerone produces antidiabetic effects and attenuates diabetic nephropathy by reducing oxidative stress and overexpression of NF- κ B, TNF- α , and COX-2 proteins in rats. *Journal of Functional Foods*, 74, 104199.
- Stöhr, J., Barbaresko, J., Neuenschwander, M., & Schlesinger, S., 2021. Bidirectional association between periodontal disease and diabetes mellitus: a

- systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Scientific Reports*, 11(1), 13686.
- Sundström, J., 2009. Myocardial biomarkers for prediction of cardiovascular disease. *Disease markers*, 26(5-6), 235-246.
- Suryawanshi NP, Bhutey AK, Nagdeote AN, Jadhav AA, Manoorkar GS., 2006. Study of lipid peroxide and lipid profile in diabetes mellitus. *Ind. J. Clin. Biochem.*, 21, 126-130.
- Talebi, M., Ilgün, S., Ebrahimi, V., Talebi, M., Farkhondeh, T., Ebrahimi, H., & Samarghandian, S., 2021. Zingiber officinale ameliorates Alzheimer's disease and Cognitive Impairments: Lessons from preclinical studies. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 133, 111088.
- Tan, Y., Zhang, Z., Zheng, C., Wintergerst, K. A., Keller, B. B., & Cai, L., 2020. Mechanisms of diabetic cardiomyopathy and potential therapeutic strategies: preclinical and clinical evidence. *Nature Reviews Cardiology*, 17(9), 585-607.
- Thygesen, K., Alpert, J. S., Jaffe, A. S., Simoons, M. L., Chaitman, B. R., & White, H. D., 2012. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation*, 126(16), 2020-2035.
- Timothy GL, Shrivastav M, Iaizzo, P.A., 2005. In Handbook Of Cardiac Anatomy, Physiology, And Devices, Iaizzo, P.A. (Eds.), Volume 3, Humana Press, New Jersey, 215-234.
- Tympner, F., Domschke, W., Rösch, W., Domschke, S., Koch, H., & Demling, L., 1975. Examination of the exocrine pancreas function in patients with pancreatitis, juvenile diabetes mellitus, "pancreopathy"(secretin-pancreatozymin test with volume-loss correction) and BII gastrectomy (Lundh's test with volume-

- loss correction). *Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin*, 81, 1268-1270.
- Vaibhav, K., Shrivastava, P., Tabassum, R., Khan, A., Javed, H., Ahmed, M. E., ... & Islam, F., 2013. Delayed administration of zingerone mitigates the behavioral and histological alteration via repression of oxidative stress and intrinsic programmed cell death in focal transient ischemic rats. *Pharmacology biochemistry and behavior*, 113, 53-62.
- Verrotti, A., Prezioso, G., Scattoni, R., & Chiarelli, F., 2014. Autonomic neuropathy in diabetes mellitus. *Frontiers in endocrinology*, 5, 205.
- Vijan, S., 2010. Type 2 diabetes. *Annals of internal medicine*, 152(5), ITC3-1.
- Vinothkumar R, Sudha M, Nalini N., 2014. Chemopreventive effect of zingerone against colon carcinogenesis induced by 1,2-dimethylhydrazine in rats. *European Journal of Cancer Prevention*, 23(5): 361-371.
- Wang, L., Gao, P., Zhang, M., Huang, Z., Zhang, D., Deng, Q., ... & Wang, L., 2017. Prevalence and ethnic pattern of diabetes and prediabetes in China in 2013. *Jama*, 317(24), 2515-2523.
- Weinhaus, A.J., Roberts, K.P., 2005. In *Handbook Of Cardiac Anatomy, Physiology, And Devices*, Iaizzo, P.A. (Eds.), Volume 2, Humana Press, New Jersey, Chapter 4, 51-81.
- Weseler, A. R., & Bast, A., 2010. Oxidative stress and vascular function: implications for pharmacologic treatments. *Current hypertension reports*, 12, 154-161.
- Whiting DR, Guariguata L, Weil Cand Shaw J., 2011. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 94, 311-321.
- Williams, G., & Pickup, J. C., 2004. *Handbook of diabetes*. (No Title).

- Wilson, P. W., 1998. Diabetes mellitus and coronary heart disease. *American Journal of Kidney Diseases*, 32(5), S89-S100.
- Yasui, K., & Baba, A., 2006. Therapeutic potential of superoxide dismutase (SOD) for resolution of inflammation. *Inflammation Research*, 55, 359-363.
- Yenigün M, Altuntaş Y., 2001. Diabetes mellitusun fizyopatolojisi. Her yönüyle diabetes mellitus, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi,85-129.
- Yıldırım M., 2020. Dolaşım Sistemi. Sistemik Anatomi, İstanbul, ss 313-430.
- Zhang, B., Shen, Q., Chen, Y., Pan, R., Kuang, S., Liu, G., ... & Sun, X., 2017. Myricitrin alleviates oxidative stress-induced inflammation and apoptosis and protects mice against diabetic cardiomyopathy. *Scientific reports*, 7(1), 44239.

EKLER

EK-1. ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ Graduate School of Health Sciences		
ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU ¹		
Öğrencinin Adı ve Soyadı	Emine ÖZTÜRK	
Öğrencinin Numarası		
Ana Bilim Dalı	Veterinerlik Patolojisi	
Öğrencinin Kayıtlı Olduğu Program	Yüksek Lisans	
Türü		
Yukarıda bilgileri verilen tezin intihal tespit yazılımıyla (Turnitin) yapılan tarama sonucunda elde edilen benzerlik oranları aşağıdaki gibidir. Beyan edilen bilgilerin doğru olduğunu, aksi hâlde doğacak hukuki sorumlulukları kabul ve beyan ederiz.		
Bölümler	Benzerlik Oranı	Maksimum Benzerlik Oranları
I. Giriş	% 8	% 15
II. Genel Bilgiler	% 14	% 35
III. Materyal ve Metod	% 32	% 35
IV. Bulgular	% 4	% 15
V. Tartışma	% 5	% 20
<i>Not: Yedi kelimeye kadar benzerlikler ile Başlık, Kaynakça, İçindekiler, Teşekkür, Dizin ve Ekler kısımları tarama dışı bırakılabilir. Yukarıdaki azami benzerlik oranları yanında tek bir kaynaktan olan benzerlik oranlarının %5'den büyük olmaması gerekir.</i>		
Tez Yazarı (Öğrenci)	Tez Danışmanı	
Emine ÖZTÜRK	Prof. Dr. Yavuz Selim SAĞLAM	
30.1.2024	30.1.2024	
¹ Bu form bilgisayar ortamında doldurulmalı, çıktısı imzalı Tez Savunması Jüri Öneri Formu'yla birlikte Ana Bilim Dalı Başkanlığı aracılığıyla ÜBYS üzerinden Enstitüye iletilmelidir.		

EK-2. ETİK KURUL ONAY FORMU



T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Rektörlük

Sayı : E-75296309-050.01.04-2300067321
Konu : HADYЕК Kararı.

24.02.2023

VETERİNER FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

İlgi : 17.02.2023 tarihli ve E-36643897-000-2300059396 sayılı belge.

İlgide kayıtlı yazınız; Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulumuzun 23.02.2023 tarihli ve 2023/03 sayılı Oturumunda Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başvuru Formu ve ekli belgeleri, gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemler dikkate alınarak incelenmiş ve aşağıya çıkarılan 39 no'lu kararı ile sözkonusu yüksek lisans tez çalışmasının yürütülmesinin etik kurallarına uygun olduğuna, mevcut oy birliği ile karar verilmiş olup, çalışmanın Atatürk Üniversitesi Tıbbi DeneySEL Uygulama ve Araştırma Merkezi (ATADEM) Laboratuvarlarında yürütülmesine ve taahhütname hükümlerine göre çalışmada kullanılan hayvanlara ait bilgilerin, T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı, Doğa Koruma ve Milli Parklar Genel Müdürlüğünün, Hayvanları Koruma Bilgi Sistemi (HAYBİS)'ne girilebilmesi için ekte sunulan "HADYЕК Sonuç Raporu"nın Başkanlığınıza gönderilmesi hususunda;

Bilgilerinizi ve gereğini arz ederim.

TOPLANTI TARİHİ : 23.02.2023

TOPLANTI SAYISI : 2023/03

KARAR NO 39: Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dekanlığı, Klinik Öncesi Bilimler Bölümü, Veterinerlik Patolojisi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof.Dr. Yavuz Selim SAĞLAM'ın yürütüldüğünde, Atatürk Üniversitesi Tıbbi DeneySEL Uygulama ve Araştırma Merkezi (ATADEM) Laboratuvarlarında yürütülecek olan "Katlarda DeneySEL Olarak Oluşturulan Diyabetik Kardiomyopatiye Karşı Zingeronun Koruyucu Etkilerinin Araştırılması" isimli yüksek lisans tez çalışması ile ilgili Veteriner Fakültesi Dekanlığının 17.02.2023 tarihli ve E-36643897-000-2300059396 sayılı yazısı ile ekleri görüşüldü.

Yapılan görüşmelerden sonra; adı geçen yüksek lisans tez çalışmasının yürütülmesinin etik kurallarına uygun olduğuna, taahhütname hükümleri gereğince çalışma sonucunun Başkanlığınıza bildirilmesine, mevcut oy birliği ile kabulüne; karar verildi.

Prof.Dr. Fikret ÇELEBİ
Kurul Başkanı

Ek : Sonuç Raporu, 1 Adet