

**ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Fatma ÇOBAN

**DİYABETİK SIÇAN AORTA KASININ KASILMA
PARAMETRELERİ ÜZERİNE PULSLU MANYETİK ALAN
VE ANTİOKSİDANLARIN ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

BİYOTEKNOLOJİ ANABİLİM DALI

ADANA-2020

ÖZ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**DİYABETİK SIÇAN AORTA KASININ KASILMA PARAMETRELERİ
ÜZERİNE PULSLU MANYETİK ALAN VE ANTİOKSİDANLARIN
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Fatma ÇOBAN

**ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOTEKNOLOJİ ANABİLİM DALI**

Danışman : Prof. Dr. Işıl ÖCAL
Yıl : 2020 Sayfa: 107
Jüri : Prof. Dr. Işıl ÖCAL
: Prof. Dr. Hatice KORKMAZ GÜVENMEZ
: Prof. Dr. Can DEMİREL

Bu çalışmada, diyabetik sıçanların aort kaslarında meydana gelen deformasyona alternatif bir tedavi yöntemi olan pulslu manyetik alan ve antioksidanların kasılma parametrelerine, antioksidan enzim seviyelerine ve stres faktörlerine etkileri araştırıldı. Erkek 120 adet Wistar albino türü sıçan, her birinde 10 hayvan olmak üzere 12 gruba ayrıldı. Diyabet gruplarında diyabet olgusu, sıçanların kuyruk veninden 45 mg/dl/kg streptozotosin maddesi enjektisi edilerek geliştirildi. Pulslu manyetik alan gruplarında bulunan sıçanlar, 50 Hz frekanslı, 1 mT şiddetinde yatay yönlü pulslu manyetik alana 1 ay boyunca günde 1 saat maruz bırakıldı. Antioksidan gruplarında bulunan sıçanlara ise iki farklı antioksidan olan resveratrol ve pterostilben intraperitoneal olarak 1 ay boyunca günün aynı saatinde enjekte edildi.

Deney sonucunda sıçanların dekapite yöntemi ile kalplerinden kan alındı ve aort dokuları çıkarıldı. ELISA yöntemi ile antioksidan enzim seviyelerinin ve ısı şok protein seviyelerinin belirlendi.. Sıçanlarda izole edilen torasik aorta preparatları önce krebs çözeltisi bulunan organ banyolarında 60 dakika boyunca 1,5 g gerilim ile dengelenme periyodunda bekletildi. Sonra, 10^{-6} M KCL çözeltisi ile kasılma kuvvetleri (mg), 10^{-6} M ACh veya SNP ile gevşeme parametreleri (%) gözlemlendi ve bu parametreler BIOPAC MP35 sistemi ile kayıtları.

Deney sonunda elde ettiğimiz bulgulara göre, diyabetik aortalı sıçanların kontrollere nazaran gevşeme sürelerinin daha kısa kasılma kuvvetlerininse daha fazla olduğu görülmüştür ancak manyetik alan ve antioksidan etkisinin uygulanan aortların kasılma kuvvetlerinde azalış ve gevşeme sürelerinde artış gözlenmiştir. İnvaziv olmayan pulslu manyetik alan ve antioksidan uygulamasının, diyabetik bireylerde kalp hastalıkları riskinin artmasını önlemeye yardımcı olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Tip 1 diyabet, resveratrol, pterostilben, pulslu manyetik alan, kasılma parametreleri.

ABSTRACT

MSc. THESIS

INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF PULSED MAGNETIC FIELDS AND ANTIOXIDANTS ON THE CONTRACTION PARAMETERS OF DIABETIC RAT AORTA MUSCLE

Fatma ÇOBAN

ÇUKUROVA UNIVERSITY
INSTITUTE OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES
DEPARTMENT OF BIOTECHNOLOGY

Supervisor : Prof. Dr. Işıl CAL
Year : 2020 Page:107
Jury : Prof. Dr. Işıl CAL
: Prof. Dr. Hatice KORKMAZ GVENMEZ
: Prof. Dr. Can DEMİREL

In this study, the effects of pulsed magnetic field and antioxidants on contraction parameters, antioxidant enzyme levels and stress factors, which is an alternative treatment method for deformation of diabetic rats in aortic muscles, were investigated. 120 male Wistar albino rats were divided into 12 groups, 10 animals in each group. In the determined groups, diabetes case was performed with intraperitoneally injection of streptozotocin substance. For pulsed magnetic field applications, rats were exposed to a horizontal magnetic field for 1 hour a day for 1 month in the 50 Hz frequency and 1 mT force. In antioxidant applications, two different antioxidant types were used as resveratrol and pterostilbene. Antioxidants were injected intraperitoneally into groups determined at appropriate doses for 1 month at the same time of the day.

As a result of the experiment, blood was taken from the hearts of the rats by the decapitation method and aortic tissues were removed. The antioxidant enzyme levels and heat shock protein levels by ELISA method Thoracic aorta preparations isolated in rats were first kept in organ baths with Krebs solution for 60 minutes with 1.5 g tension during the equilibration period. Then, contraction forces (mg) with 10^{-6} M KCL solution, relaxation parameters (%) with 10^{-6} M ACh or SNP were observed and these parameters were recorded with the BIOPAC MP35 system.

According to the findings we obtained at the end of the experiment, it was observed that rats with diabetic aorta had shorter relaxation times and higher contraction forces compared to controls, but a decrease in the contraction force of the aorta and an increase in the relaxation time were observed due to the magnetic field and antioxidant effect. It suggests that non-invasive pulsed magnetic field and antioxidant administration may help prevent the increased risk of heart disease in diabetic individuals.

Key Words: Type 1 diabetes, resveratrol, pterostilben, pulsed magnetic field, contraction parameters.

GENİŞLETİLMİŞ ÖZET

Gelişen teknoloji ve değişen yaşam koşulları ile birlikte bireylerde görülen hastalıklar ve bu hastalıkları tedavi etme yöntemleri de değişmiştir. Bu hastalıkların başında otoimmün bir hastalık olan diyabet ve beraberinde ortaya çıkan ikincil hastalıklar yer almaktadır. Diyabet, halk arasında şeker hastalığı olarak bilinmekte ve ölümle sonuçlanabilecek ciddi sorunlara yol açmaktadır. Ancak diyabetik bireylerin ölüm sebepleri diyabetten çok diyabetle beraber gelen kalp rahatsızlıkları ön plana çıkmaktadır (Öcal I., 2005). Diyabetik hastaların kalp krizi geçirme riskinin sağlıklı bireylere göre çok daha yüksek olduğu bilinmektedir. Bu riskler göz önüne alındığında diyabet hastalığının tedavisinde kalp rahatsızlıklarının da yüksek önem arz ettiği dikkate alınmaktadır (Sever O.N., 2006).

Diyabetle beraber görülen kalp rahatsızlıklarının tedavisinde çeşitli farmakolojik ilaçların kullanılmasının yanı sıra yeni tedavi yöntemleri de uygulanmaktadır. Antioksidan ağırlıklı beslenme ve pulslu manyetik alan tedavileri yeni nesil tedavi yöntemlerindendir. Antioksidanlar, diyabetle beraber vücutta gelişen anormalliklerin tedavisinde hücresel boyutta etki eden bir sistemdir. Diyabetik bireylerin hücreleri moleküler düzeyde incelendiğinde, oksidatif stres seviyesinin artmış olduğu gözlenmektedir. Bu artış aortta yer alan kasılma proteinlerini ve antioksidan enzim seviyelerini büyük ölçüde etkilemektedir. Normal bireylerde aort kasının kasılma süresi kısa gevşeme süresi uzunken, diyabetik bireylerde bunun tam tersi bir durum söz konusudur. Buna bağlı olarak antioksidan ağırlıklı beslenmenin diyabetle beraber gelen kalp rahatsızlıklarının tedavisinde kullanılabileceği düşünülmüştür (Turan B., Zeydanlı E., 2009).

Diyabetin tedavisinde kullanılan diğer bir alternatif tedavi yöntemi olan düşük frekanslı pulslu manyetik alanlar da yaygınlaşmıştır. Gelişen teknoloji ile birlikte günlük yaşamımızda maruz kalınan elektromanyetik alanın vücuttaki stres faktörlerini artırdığı bilinmektedir. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda düşük

frekanslı pulslu manyetik alanların diyabet gibi hastalıkların tedavisinde alternatif olarak kullanılabileceği gösterilmiştir (Yılmaz M.B. ve ark., 2013). Düşük frekanslı ve pulslu manyetik alanın uygulaması ile moleküler düzeyde hücredeki iyon yönelimlerini etkileyerek işlev gördüğü düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda düşük frekanslı pulslu manyetik alana maruz bırakılan diyabetik sıçanların kan şekeri seviyelerinde normalleşme ve kilo alımında düzelmeler kaydedilmiştir. Günümüzde manyetik alan cep telefonlarından, baz istasyonlarından, televizyon ve radyo gibi çeşitli elektronik aletlerden yayılmaktadır. Sağlık alanında dokuların ve vücudun kesitsel olarak incelenmesinde yatay yönlü ve yüksek frekanslı manyetik rezonans görüntüleme (MRG) sistemi kullanılmaktadır. Tedavi amaçlı olarak dikey yönlü, düşük frekanslı ve pulslu manyetik alanlar kullanılmaktadır (Öcal I., 2005).

Bu çalışmada, diyabet hastalığından kaynaklanan kalp rahatsızlıklarının tedavisinde antioksidan beslenmenin ve düşük frekanslı pulslu manyetik alanın etkileri karşılaştırmalı olarak incelendi. Wistar albino türünde 120 adet erkek sıçan her bir grupta 10 hayvan olacak şekilde 12 gruba ayrılmıştır. Gruplar önce kontrol ve diyabet grupları olmak üzere ikiye daha sonra da alt gruplara ayrıldı. Diyabet gruplarında, diyabet olgusunun geliştirilebilmesi için streptozotosin (STZ) maddesi kuyruk veninden intravenöz (i.v) olarak 45mg/kg/dL olacak şekilde sıçanlara enjekte edildi. Enjeksiyondan 72 saat sonra sıçanların kan glukoz değerleri ölçülerek kan şekerinin 300 mg/dL'ye eşit ve yüksek olan sıçanlar diyabetik olarak kabul edildi. Daha sonra kontrol ve diyabet grupları, günün aynı saatinde 1 ay boyunca günde 1 saat 50 Hz frekansında, 1,5 mT şiddetinde yatay yönlü pulslu manyetik alana maruz bırakıldılar. Ayrıca iki çeşit antioksidan madde olan resveratrol ve pterostilbene kontrol ve diyabet gruplarına 1 ay boyunca günün aynı saatinde ve 20 mg/kg olacak şekilde intraperitoneal (i.p) olarak enjekte edildi ve antioksidan grupları da diyabet grupları gibi günün aynı saatinde 1 ay boyunca günde 1 saat 50 Hz frekansında, 1,5 mT şiddetinde yatay yönlü pulslu manyetik alana maruz bırakıldılar.

Çalışmanın sonunda önce sıçanlardan dekapite yöntemi ile kalplerinden kan alındı. Sonra sıçanların torasik aorta dokuları çıkarıldı. Alınan kan örneklerinden, stres faktörlerinin (HSP70 ve HSP72) ve antioksidan enzimlerin (süperoksitdismutaz (SOD) ve katalaz (CAT)) seviyelerinin ölçülmesi için serum örnekleri elde edildi. Elde edilen serumlar, ELISA yönteminde kullanılmak üzere -80°C’de saklandı. Sıçanlardan izole edilen torasik aorta dokularından ise kasılma parametreleri kayıtları. Torasik aorta preparatının kasılma parametrelerini ölçmek için organ banyosu sistemi kullanıldı. Torasik aorta preparatı, içerisinde Krebs çözeltisi içeren ve sürekli olarak %95 O₂ + %5 CO₂ ile gazlandırılan, çelik tel yardımıyla halka biçimde organ banyosuna asıldı. Preparat dengelenme periyodu boyunca 1-2 g bir gerime maruz bırakıldı. Dengelenme periyodundan sonra aorta prepatında kasılma 40 mM KCl ile gevşeme Asetilkolin (ACh; 10⁻⁶ M) ve sodyum nitroprüssit (SNP; 10⁻⁶ M) ile elde edildi. Elde edilen kasılma parametreleri BIOPAC MP35 sistemi ile kayıtları.

Yapılan deney sonucunda elde edilen veriler, düşük frekanslı pulslu manyetik alanın ve antioksidanların kombine tedavi olarak uygulanmasında kontrol olarak belirlenen gruplara göre daha etkili bir sonuç verebileceğini düşündürdü. Özellikle pterostilbene ile beraber uygulanan PMA’nın diyabetik sıçanlarda kilo azalışında yavaşlamaya ve glukoz değerlerinde yavaş bir artışa yol açabileceği gözlemlendi. Sıçanlardan elde edilen aort kasının kasılma ve gevşeme parametreleri incelendiğinde manyetik alanın ve kombine uygulanan antioksidanların kontrol olarak belirlenen gruplara yakın seviyelere ulaştığı, diyabet kontrolü olarak kullanılan DM grubuna göre oldukça normal değerlere sahip olduğu görüldü. Yapılan analizler sonucunda uygulanan manyetik alanın ve beraberinde kullanılan antioksidanların stres faktörlerinin artışına yol açtığı görüldü. Genel olarak bu gözlemler göz önünde bulundurulduğunda pterostilbene ile beraber uygulanan düşük frekanslı pulslu manyetik alanın tedavi edici bir yöntem olarak alternatif bir seçenek oluşturabileceği konusu gündemde tutulabilmektedir. Ardından etkinliği yüksekten düşüğe olarak gözlemlenen

alternatif tedavi yöntemleri; resveratrol ile kombine uygulanan düşük frekanslı pulslu manyetik alan, yalnızca PMA, yalnızca pterostilbene ve yalnızca resveratrol olarak sıralanabilmektedir.



TEŞEKKÜR

Yüksek Lisansım ve Tez Çalışmalarım boyunca maddi manevi desteklerini benden esirgemeyen, her zaman yanımda olan, görüş ve bilgileriyle hayatıma yol gösteren sayın danışmanım Prof. Dr. Işıl ÖCAL'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Tez Çalışmamı gerçekleştirme imkanını bana sunan Biyoteknoloji Anabilim Dalı'na teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Tez Çalışmam süresince bana yardımcı olan sayın Prof. Dr. İsmail GÜNEY'a, Prof. Dr. M.Bertan YILMAZ'a, Hale ÖKSÜZ'e, Hülya BİNOKAY'a ve Dr. Bora TAŞTEKİN'e teşekkür ederim.

Yüksek Lisans Tez Çalışmalarım esnasında maddi destek veren Ç.Ü. Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne (Proje No: FYL-2019-12485) ve Ç.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü Personeline teşekkürlerimi sunarım.

Hayatımın her anında her zaman bana destek olan canım eşim İdris ADANUR'a ve Ailem'e sonsuz teşekkürler...

İÇİNDEKİLER

SAYFA

ÖZ	I
ABSTRACT.....	II
GENİŞLETİLMİŞ ÖZET	III
TEŞEKKÜR.....	VII
İÇİNDEKİLER	VIII
ÇİZELGELER DİZİNİ	X
ŞEKİLLER DİZİNİ	XIV
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	XVIII
1. GİRİŞ	1
1.1. Diabetes Mellitus	4
1.1.1. Diabetes Mellitus'un Sınıflandırılması	6
1.1.1.1. Tip 1 Diyabet.....	6
1.1.1.2. Tip 2 Diyabet.....	9
1.1.1.3. Gestasyonel Diyabet.....	10
1.1.1.4. Spesifik Diyabet Türleri	10
1.1.2. Deneysel Diyabet Olgusunun Geliştirilmesi.....	10
1.2. Kas Çeşitleri	11
1.2.1. Düz Kasın Kasılması ve Gevşemesi	12
1.2.2. Aort Kasının Kasılma Mekanizması	14
1.2.2.1. Potasyum Klorür (KCl) ile Kas Kasılması	17
1.2.2.2. Asetilkolin (ACh) ile Kas Gevşemesi	19
1.2.2.3. Sodyum nitropurissit (SNP) ile Kas Gevşemesi	20
1.2.3. Diyabetik Aorta Komplikasyonları.....	20
1.3. Elektromanyetik Alanlar.....	22
1.3.1. Elektromanyetik Alan Kaynakları	24
1.3.2. Deneysel Olarak Oluşturulan Elektromanyetik Alanlar	25
1.3.3. Elektromanyetik Alanların Biyolojik Etkileri.....	25

1.3.4. Isı Şok Proteinleri (Stres Faktörleri)	26
1.4. Oksidatif Stres	27
1.4.1. Oksidatif Stres Çeşitleri	29
1.5. Antioksidan Sistem.....	31
1.5.1. Antioksidan Enzim Çeşitleri	32
1.5.2. Enzimatik Olmayan Antioksidan Çeşitleri	33
2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR	35
3. MATERYAL VE METOD	39
3.1. Deney Hayvanlarının Temini ve Etik Kurul Onayı	39
3.2. Deney Hayvanlarının Bakımı ve Grupların Belirlenmesi.....	39
3.3. Sıçanlarda Diyabet Olgusunun Geliştirilmesi	41
3.4. Düşük Frekanslı Pulsu Manyetik Alan (PMA) Sistemi ve Uygulanması..	41
3.5. Antioksidan Resveratrol ve Pterostilbenenin Temini ve Uygulanması	43
3.5.1. Deney Gruplarındaki Sıçanlardan Kan Alınması ve Doku Temini ..	44
3.5.2. Elde Edilen Doku ve Serumlardan ELISA Analizi.....	44
3.6. İzole Organ Banyosu Sistemi	46
3.7. İstatistiksel Analiz	47
4. BULGULAR VE TARTIŞMA	49
4.1. Deney Gruplarındaki Sıçanların Vücut Ağırlıklarının Ölçümleri	50
4.2. Deney Gruplarındaki Sıçanların Kan Glukoz Ölçümleri.....	55
4.3. Sıçanların Aort Kasının Kasılma Parametrelerinin Ölçülmesi	59
4.4. ELISA Yöntemi ile Protein Analizleri	74
4.5. Tartışma	92
5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	97
5.1. Sonuçlar	97
5.2. Öneriler.....	98
KAYNAKLAR	99
ÖZGEÇMİŞ	107

ÇİZELGELER DİZİNİ

SAYFA

Çizelge 4.1.	K, DM, K+PMA ve DM+PMA gruplarında bulunan sıçanların bir ay boyunca haftada 1 kez ölçülen ağırlıkları (ortalama $\pm$ standart hata).....	50
Çizelge 4.2.	K+PTS, DM+PTS, K+PTS+PMA ve DM+PTS+PMA gruplarda bulunan sıçanların deney boyunca haftada 1 kez ölçülen ağırlıkları (ortalama $\pm$ standart hata).....	52
Çizelge 4.3.	K+RSV, DM+RSV, K+RSV +PMA ve DM+RSV +PMA gruplarda bulunan sıçanların deney boyunca haftada 1 kez ölçülen ağırlıkları (ortalama $\pm$ standart hata).....	53
Çizelge 4.4.	K, DM, K+PMA ve DM+PMA gruplarının 1 ay boyunca haftada 1 kez ölçülen kan glukoz değerleri (ortalama $\pm$ standart hata).....	55
Çizelge 4.5.	K+PTS, DM+PTS, K+PTS+PMA ve DM+PTS+PMA gruplarının deney sürecince haftada 1 kez ölçülen kan glukoz değerleri (ortalama $\pm$ standart hata)	57
Çizelge 4.6.	K+RSV, DM+RSV, K+RSV+PMA ve DM+RSV+PMA gruplarının deney sürecince haftada 1 kez ölçülen kan glukoz değerleri (ortalama $\pm$ standart hata)	58
Çizelge 4.7.	K, DM, K +PMA ve DM +PMA gruplarda bulunan sıçanların deney sonunda sıçanlardan elde edilen aorta kasının kasılma kuvvetleri (ortalama $\pm$ standart hata).	60
Çizelge 4.8.	K+PTS, K+PTS+PMA, DM+PTS ve DM+PTS+PMA gruplarda bulunan sıçanların deney sonunda sıçanlardan elde edilen aorta kasının kasılma kuvvetleri (ortalama $\pm$ standart hata).	61

Çizelge 4.9. K+RSV, K+RSV+PMA, DM+RSV ve DM+RSV+PMA gruplarda bulunan sıçanların deney sonunda sıçanlardan elde edilen aorta kasının kasılma kuvvetleri (mg) (ortalama $\pm$ standart hata).....	63
Çizelge 4.10. K, DM, K +PMA ve DM +PMA gruplarda bulunan sıçanların deney sonunda sıçanlardan elde edilen aorta kasının gevşeme yüzdeleri (ortalama ve standart hata).....	65
Çizelge 4.11. K+PTS, K+PTS+PMA, DM+PTS ve DM+PTS+PMA gruplarda bulunan sıçanların deney sonunda sıçanlardan elde edilen aorta kasının 10^{-6} M ACh ile elde edilen gevşeme yüzdeleri (ortalama $\pm$ standart hata).	66
Çizelge 4.12. K+RSV, K+RSV+PMA, DM+RSV ve DM+RSV+PMA gruplarda bulunan sıçanların deney sonunda sıçanlardan elde edilen aorta kasının gevşeme yüzdeleri (ortalama $\pm$ standart hata).	68
Çizelge 4.13. K, DM, K +PMA ve DM +PMA gruplarda bulunan sıçanların deney sonunda sıçanlardan elde edilen aorta kasının gevşeme yüzdeleri (ortalama $\pm$ standart hata).	70
Çizelge 4.14. K+PTS, K+PTS+PMA, DM+PTS ve DM+PTS+PMA gruplarda bulunan sıçanların deney sonunda sıçanlardan elde edilen aorta kasının 10^{-6} M SNP ile elde edilen gevşeme yüzdeleri (ortalama $\pm$ standart hata).	71
Çizelge 4.15. K+RSV, K+RSV+PMA, DM+RSV ve DM+RSV+PMA gruplarda bulunan sıçanların deney sonunda sıçanlardan elde edilen aorta kasının 10^{-6} M SNP ile gevşeme yüzdeleri (ortalama $\pm$ standart hata).	73
Çizelge 4.16. K, DM, K +PMA ve DM +PMA gruplarda bulunan sıçanların deney sonunda sıçanlardan elde edilen aortadan ölçülen CAT seviyeleri (ortalama $\pm$ standart hata).....	75

Çizelge 4.17. K+PTS, K+PTS+PMA, DM+PTS ve DM+PTS+PMA gruplarda bulunan sıçanların deney sonunda sıçanlardan elde edilen kan serumundan ölçülen CAT seviyeleri (ortalama $\pm$ standart hata).....	76
Çizelge 4.18. K+RSV, K+RSV+PMA, DM+RSV ve DM+RSV+PMA gruplarında bulunan sıçanların deney sonunda sıçanlardan elde edilen kan serumundan ölçülen CAT seviyeleri(ortalama $\pm$ standart hata).....	77
Çizelge 4.19. K, DM, K +PMA ve DM +PMA gruplarda bulunan sıçanların deney sonunda sıçanlardan elde edilen aortadan ölçülen SOD seviyeleri (ortalama $\pm$ standart hata).....	79
Çizelge 4.20. K+PTS, K+PTS+PMA, DM+PTS ve DM+PTS+PMA gruplarda bulunan sıçanların deney sonunda sıçanlardan elde edilen kan serumundan ölçülen SOD seviyeleri (ortalama $\pm$ standart hata).....	80
Çizelge 4.21. K+RSV, K+RSV+PMA, DM+RSV ve DM+RSV+PMA gruplarda bulunan sıçanların deney sonunda sıçanlardan elde edilen kan serumundan ölçülen SOD seviyeleri (ortalama $\pm$ standart hata).....	82
Çizelge 4.22. K, DM, K +PMA ve DM +PMA gruplarda bulunan sıçanların deney sonunda sıçanlardan elde edilen aortadan ölçülen HSP70 seviyeleri (ortalama $\pm$ standart hata).....	83
Çizelge 4.23. K+PTS, K+PTS+PMA, DM+PTS ve DM+PTS+PMA gruplarda bulunan sıçanların deney sonunda sıçanlardan elde edilen kan serumundan ölçülen HSP70 seviyeleri (ortalama $\pm$ standart hata).....	85

Çizelge 4.24. K+RSV, K+RSV+PMA, DM+RSV ve DM+RSV+PMA gruplarda bulunan sıçanların deney sonunda sıçanlardan elde edilen kan serumundan ölçülen HSP70 seviyeleri (ortalama $\pm$ standart hata).....	86
Çizelge 4.25. K, DM, K +PMA ve DM +PMA gruplarda bulunan sıçanların deney sonunda sıçanlardan elde edilen aortadan ölçülen HSP72 seviyeleri (ortalama $\pm$ standart hata).....	88
Çizelge 4.26. K+PTS, K+PTS+PMA, DM+PTS ve DM+PTS+PMA gruplarda bulunan sıçanların deney sonunda sıçanlardan elde edilen kan serumundan ölçülen HSP72 seviyeleri (ortalama $\pm$ standart hata).....	89
Çizelge 4.27. K+RSV, K+RSV+PMA, DM+RSV ve DM+RSV+PMA gruplarda bulunan sıçanların deney sonunda sıçanlardan elde edilen kan serumundan ölçülen HSP72 seviyeleri (ortalama $\pm$ standart hata).....	91

ŞEKİLLER DİZİNİ

SAYFA

Şekil 1.1.	İnsülin hormonunun moleküler mekanizma şeması	5
Şekil 1.2.	Tip 1 diyabetin moleküler mekanizması	8
Şekil 1.3.	Tip 2 diyabetin şematize edilmesi	9
Şekil 1.4.	Aort kasının moleküler kasılma mekanizması	15
Şekil 1.5.	Aort kasının moleküler gevşeme mekanizması	16
Şekil 1.6.	KCl ile kas kasılması	18
Şekil 1.7.	Asetilkolin ile kas gevşemesi	19
Şekil 1.8.	Sodyum nitroprussit ile kas gevşemesi	20
Şekil 1.9.	Hiperglisemi kaynaklı oluşan diyabet komplikasyonları	21
Şekil 1.10.	Diyabetik komplikasyonların moleküler mekanizması	22
Şekil 1.11.	Elektromanyetik dalga spektrumu	23
Şekil 1.12.	Diyabet kaynaklı oksidatif sistemin şematize edilmesi	29
Şekil 1.13.	Oksidatif stres çeşitleri	31
Şekil 1.14.	Antioksidan enzim çeşitleri	33
Şekil 3.1.	Deney grupları diyagramı	40
Şekil 3.2.	Deney hayvanlarının bakımı	40
Şekil 3.3.	Diyabet olgusunun oluşturulması	41
Şekil 3.4.	Manyetik alan sistemi ve güç kaynağı	42
Şekil 3.5.	Düşük frekanslı pulslu manyetik alan deney düzeneği	42
Şekil 3.6.	Pulslu manyetik alan uygulaması	43
Şekil 3.7.	Antioksidanların intraperitonel olarak uygulanması	43
Şekil 3.8.	ELISA yöntemi ile a. Süperoksit dismutaz, b. Katalaz	45
Şekil 3.9.	ELISA yöntemi ile a. HSP70, b. HSP72	45
Şekil 3.10.	A) İzole edilen aorta preparatı B) İzole organ sistemi ve kas kasılma Parametreleri kayıt sistemi	46
Şekil 3.11.	10^{-6} M Asetilkolin (Ach) ile kas gevşemesi	47
Şekil 3.12.	10^{-6} M Sodyum nitroprussit (SNP) ile kas gevşemesi	47

Şekil 4.1.	Kontrol, diyabet ve pulslu manyetik alana maruz kalan deney gruplarında bulunan sıçanların haftalara göre ağırlık (g) ve yüzde değerleri.	51
Şekil 4.2.	Pterostilbene antioksidanı uygulanmış kontrol (K), diyabet (DM) ve pulslu manyetik alana maruz kalan deney gruplarında bulunan sıçanların haftalara göre ağırlık (g) ve yüzde değerleri.	52
Şekil 4.3.	Resvertatol antioksidanı uygulanmış kontrol (K), diyabet (DM) ve pulslu manyetik alana maruz kalan deney gruplarında bulunan sıçanların haftalara göre ağırlık (g) ve yüzde değerleri.	54
Şekil 4.4.	Kontrol, diyabet ve manyetik alana maruz kalan deney gruplarına ait haftalık kan glukoz (mg/dL) ölçümleri ve yüzde olarak değişim değerleri.	56
Şekil 4.5.	Pterostilbene uygulanan kontrol, diyabet ve manyetik alana maruz kalan deney gruplarına ait haftalık kan glukoz (mg/dL) ölçümleri ve yüzde değişim değerleri.....	57
Şekil 4.6.	Resveratrol uygulanmış kontrol, diyabet ve manyetik alana maruz kalan deney gruplarına ait haftalık kan glukoz ölçümleri ve yüzde değişim değerleri.....	59
Şekil 4.7.	Kontrol, diyabet ve pulslu manyetik alana maruz kalan deney gruplarındaki sıçanların torasik aorta kaslarının 40 mM KCl çözeltisi ile elde edilen kasılma kuvvetleri (mg) değerleri.	60
Şekil 4.8.	Pterostilbene uygulanan kontrol, diyabet ve pulslu manyetik alana maruz kalan deney gruplarındaki sıçanların aorta kaslarının 40 mM KCl ile elde edilen kasılma kuvvetleri (mg) değerleri.....	62
Şekil 4.9.	Resveratrol uygulanan kontrol, diyabet ve pulslu manyetik alana maruz kalan deney gruplarındaki sıçanların aorta kaslarının 40 mM KCl ile elde edilen kasılma kuvvetleri (mg) değerleri.....	63

Şekil 4.10.	Kontrol, diyabet ve pulslu manyetik alana maruz kalan deney gruplarındaki sıçanların aorta kaslarında 10^{-6} M ACh ile elde edilen gevşeme yüzde değerleri.....	65
Şekil 4.11.	Pterostilbene uygulanan kontrol, diyabet ve pulslu manyetik alana maruz kalan deney gruplarına ait aorta kaslarının 10^{-6} M ACh ile elde edilen gevşeme yüzde değerleri.	67
Şekil 4.12.	Resveratrol uygulanan kontrol, diyabet ve pulslu manyetik alana maruz kalan deney gruplarında bulunan sıçanların aorta kaslarının 10^{-6} M ACh ile elde edilen gevşeme yüzde değerleri.	68
Şekil 4.13.	Kontrol, diyabet ve pulslu manyetik alana maruz kalan deney gruplarında bulunan sıçanların aorta kaslarında 10^{-6} M SNP ile elde edilen gevşeme yüzdedeğerleri.....	70
Şekil 4.14.	Pterostilbene uygulanan kontrol, diyabet ve pulslu manyetik alana maruz kalan deney gruplarına ait aorta kaslarının 10^{-6} M SNP ile elde edilen gevşeme yüzde değerleri.....	72
Şekil 4.15.	Resveratrol uygulanan kontrol, diyabet ve pulslu manyetik alana maruz kalan deney gruplarına ait aorta kaslarında 10^{-6} M SNP ile oluşan gevşeme yüzdeleri.....	73
Şekil 4.16.	Kontrol, diyabet ve pulslu manyetik alana maruz kalan deney gruplarına ait CAT seviyelerindeki değişim değerleri.	75
Şekil 4.17.	Pterostilbene uygulanmış kontrol, diyabet ve pulslu manyetik alana maruz kalan deney gruplarına ait CAT seviyelerindeki değişimler.	76
Şekil 4.18.	Resveratrol uygulanmış kontrol (K), diyabet (DM) ve pulslu manyetik alana (PMA) maruz kalan deney gruplarına ait CAT seviyelerindeki değişimler.....	78
Şekil 4.19.	Kontrol (K), diyabet (DM) ve pulslu manyetik alana (PMA) maruz kalan deney gruplarındaki sıçanların SOD seviyeleri.	79

Şekil 4.20. Pterostilbene uygulanmış kontrol (K), diyabet (DM) ve pulslu manyetik alana (PMA) maruz kalan deney gruplarında bulunan sıçanlara ait SOD seviyeleri.	81
Şekil 4.21. Resveratrol uygulanmış kontrol (K+RSV), diyabet (DM+RSV) ve pulslu manyetik alana (RSV+PMA) maruz kalan deney gruplarındaki sıçanların SOD seviyeleri.	82
Şekil 4.22. Kontrol (K), diyabet (DM) ve pulslu manyetik alana (PMA) maruz kalan deney gruplarında bulunan sıçanların HSP70 seviyeleri.	84
Şekil 4.23. Pterostilbene uygulanmış kontrol, diyabet ve pulslu manyetik alana maruz kalan deney gruplarındaki sıçanların HSP70 seviyeleri.	85
Şekil 4.24. Resveratrol uygulanmış kontrol, diyabet ve pulslu manyetik alana maruz kalan deney gruplarında bulunan sıçanların HSP70 seviyeleri.	87
Şekil 4.25. Kontrol(K), diyabet (DM)ve pulslu manyetik alana(PMA) maruz kalan deney gruplarındaki sıçanların HSP72 seviyeleri.	88
Şekil 4.26. Pterostilbene uygulanmış kontrol, diyabet ve pulslu manyetik alana maruz kalan deney gruplarında bulunan sıçanların HSP72 seviyeleri.	90
Şekil 4.27. Resveratrol uygulanmış kontrol, diyabet ve pulslu manyetik alana maruz kalan deney gruplarında bulunan sıçanların HSP72 seviyeleri.	91

SİMGELER VE KISALTMALAR

PMA	: Pulsu manyetik alan
EMA	: Elektromanyetik alan
DM	: Diabetes Mellitus
K	: Kontrol
SOD	: Süperoksit dismutaz
CAT	: Katalaz
MYLK	: Miyozin hafif zincir kinaz
CAM	: Kalmodulin
HSP70	: Isı şok proteini 70
HSP72	: Isı şok proteini 72
pKC	: Protein kinaz C
IDF	: Uluslararası Diyabet Federasyonu
CaMKII	: Kalmodulin bağımlı protein kinaz
Ca ²⁺	: Kalsiyum iyonu
K ⁺	: Potasyum iyonu
DKFB	: Diyabetik kalp fonksiyon bozukluğu
MyBP-C	: Miyozin bağlayıcı protein C
MLC	: Miyozin hafif zincir
MYL2	: Miyozin hafif zincir-2
MYLP	: Miyozin hafif zincir fosfataz
NAPDH	: Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat
GPx	: Glutasyon peroksidaz
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
ATP	: Adenozin trifosfat
ADP	: Adenozin difosfat
ADD	: Amerikan Diyabet Derneği
α	: Alfa

β	: Beta
CD8 ⁺	: Sitotoksik T hücreleri
HLA	: İnsan lökosit antikor
i.v	: İntravenöz
i.p	: İntraperitoneal
mg	: Milligram
dL	: Desilitre
EKGF	: Entodel kaynaklı gevşeme faktörü
NO	: Nitrik oksit
cGMP	: Siklik guanozin monofosfat
DG	: Diasilgliserol
IP3	: İnositol trifosfat
GPCR	: G proteinine bağlı reseptör
Mg-ATPaz	: Magnezyum-Adenozin trifosfataz kompleksi
cNOS	: Siklik nitrik oksit sentaz
PM	: Plazma membrane
SR	: Sarkoplazmik retikulum
NE	: Nörepinefrin
ROS	: Serbest oksijen radikalleri
SNP	: Sodyum nitroprussid
KCl	: Potasyum klorür
ACh	: Asetilkolin
V	: Volt
G	: Gauss
T	: Tesla
ELF	: Düşük frekanslı manyetik alanlar
Hz	: Frekans
RF	: Radyo dalgaları

MW	: Mikro dalgalar
μ T	: Mikrottesla
nm	: Nanometre
B	: Manyetik alan şiddeti
k	: Relatif geçirgenlik
n	: Sarım sıklığı
I	: Akım
N	: Sarım sayısı
L	: Selenoidin uzunluğu
SI	: Uluslararası birim sistemi
kDa	: Kilodalton
m	: Metre
RNS	: Reaktif nitrojen türleri
DAG	: Diaçilgliserol
H ₂ O ₂	: Hidrojen peroksid
OH ⁻	: Hidroksil radikali
Fe ⁺²	: Demir iyonu
Cu ⁺	: Bakır iyonu
ES	: Ekstrasellüler
RES	: Resveratrol
PTS	: Pterostilbene
STZ	: Streptozotosin
mRNA	: Mesajcı ribonükleik asit
cDNA	: Komplementer deoksiribonükleik asit
EDRF	: Endotel kaynaklı gevşetici faktör
DETAUM	: Çukurova Üniversitesi Tıbbi Bilimler Deneysel Araştırma ve Uygulama Merkezi
SF	: Serum fizyolojik
kg	: Kilogram

ml : Mililitre
DMSO : Dimetil sülfoksit
rpm : Santrifüj devir sayısı
°C : Sıcaklık birimi
OD : Optik dansite
g : Gram
mm : Milimetre
mmol : Milimol
L : Litre
NaCl : Sodyum klorür
CaCl₂ : Kalsiyum klorür
MgCl₂ : Magnezyum klorür
NaHCO₃ : Sodyum bikarbonat
CO₂ : Karbondioksit
O₂ : Oksijen
ELISA : Enzim bağı immünosorbent deneyi
gf : Gram kuvveti

1. GİRİŞ

Diabetes mellitus (DM), kandaki şeker oranının artmasına (hiperglisemi) bağlı olarak görülen bir otoimmün bir hastalıktır. Diyabette, hipergliseminin yanı sıra poliüri, kilo kaybı, görme bozuklukları, kalp rahatsızlıkları gibi çeşitli sendromlar da görülebilmektedir. Hiperglisemi, pankreastaki beta hücrelerinden insülinin salgılanamamasından veya insülinin işlevinde oluşan bozulmalardan kaynaklı olarak oluşmaktadır. Bu durum çeşitli doku ve organlarda hasar ve fonksiyon kayıplarına sebep olarak bireylerin yaşam kalitesini etkilemektedir (Roden M., 2012). Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun (IDF) 2015 yılında yapmış olduğu araştırmalar doğrultusunda her 11 bireyden 1'inin diyabet hastası olduğu bildirilmiştir (Zheng Y. ve ark., 2017). Toplumda görülme sıklığının bu denli yüksek olması, diyabet hastalığı üzerinde yapılan çalışmaların sayısında artışa sebep olmuştur. Diyabet hastalığı insülin hormonuna bağlı olmakla beraber çeşitli alt tiplere sahiptir. Yaygın olarak obezite ve ileri yaşla ilişkili olan Tip 2 diyabet, genellikle vücudun insüline karşı direnç göstermesi sonucu oluşmaktadır. Tip 1 diyabet ise genellikle 30 yaşından küçük bireylerde görülmekte ve vücudun kendi bağışıklık sisteminin, insülin üretimini sağlayan beta hücrelerinin tahrip olmasından kaynaklanmaktadır (Van Belle T.L. ve ark., 2011). Tip 1 diyabet, tüm diyabet vakalarının %5'ini oluşturmaktadır. İnsülin eksikliğinden kaynaklandığı için insüline bağımlı diyabet olarak adlandırılmaktadır (Li W. Ve ark., 2017). Son yıllarda yapılan epidemiyolojik ve klinik araştırmalara göre diyabetik hastalarda kalp yetmezliği gelişme riskinin sağlıklı bireylerden 5 kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Schütt K. ve ark., 2019, Wallner M. ve ark., 2018). Bu durum diyabetik bireylerde mortalite ve morbidite oranında artışa sebep olmaktadır (Wallner M. ve ark., 2018). Diyabetik bireylerdeki ölüm riskinin çoğunlukla kalp yetmezliğinden olması durumu kalmodulin bağımlı protein kinaz (CaMKII) molekülünün aktivasyonu ile açıklanabilmektedir. CaMKII molekülü, kalp kasının uyarılarak kasılması sürecinde Ca^{2+} iyonunu ve iyon kanalı fonksiyonunu

düzenlemektedir (Daniels L. ve ark., 2015). Aynı zamanda, CaMKII'nin anlamlı artışı ve artan aktivasyonu; kalp yetmezliği, ritim bozukluğu, kardiyak hipertrofi, fibroz gibi rahatsızlıklara yol açabilmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, diyabetik kalp fonksiyon bozukluğunun (DKFB) gelişmesinde CaMKII molekülünün etkin olduğu öne sürülmüştür (Luo M. ve ark., 2013). CaMKII molekülü, kas kasılmasının kuvvetini ve kinetiğini düzenlenmesinde etkinlik gösteren miyozin bağlayıcı protein C (MyBP-C), troponin I ve miyozin hafif zincir-2 (MYL2) gibi proteinleri düzenlemektedir (Hegyi B. ve ark., 2019). Diyabetik bireylerde insülin seviyesinin azalması nitrik oksit üretiminin azalmasına sebep olmaktadır. Nitrik oksit molekülü, miyozin hafif zincir kinaz (MYLK) duyarlılığını veya aktivasyonunu azaltarak ve miyozin hafif zincir fosfatazin (MYLP) fosforile edilmesini engelleyerek vasküler gevşemeye neden olmaktadır. Buna bağlı olarak, insülin miktarının azalması ile vasküler düz kas hücrelerindeki hücre içi Ca^{2+} miktarının ve duyarlılığının artışı, koroner daralmaya yol açan temel unsurları oluşturmaktadır (Jia G. ve ark., 2016). Sağlıklı bireylerdeki koroner kasılmada kasılma süresi kısa gevşeme süresi uzunken diyabetik bireylerde kasılma süresi uzun gevşeme süresi kısadır. Bu durum diyabet hastalarında olası kalp krizi riskini tetikleyen ana sebebi oluşturmaktadır.

Sedanter yaşam koşulları ile birlikte bireylerin beslenme alışkanlıkları da farklılık göstermiştir. Günümüzde diyet içerikleri antioksidan oranı yüksek olacak şekilde oluşturulmaktadır. Antioksidan ağırlıklı beslenme başta diyabet ve kalp hastaları olmak üzere çeşitli birçok metabolik hastalığın tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Diyabet, moleküler düzeyde inflamasyon ve oksidatif stres ile ilişkili kronik bir metabolik hastalık olduğu için yaygın olarak bir antioksidan türü olan stilbenoidler; kardiyoproteksiyon, nöroproteksiyon, anti-diyabetik özellikler, anti-inflamasyon, kanser tedavisi gibi çeşitli biyolojik uygulamalarda kullanılmaktadır (Akinwumi B.C. ve ark., 2018). Stilbenoid türüne ait olan resveratrol de anti-inflamatuar ve antioksidan özelliklerine sahip olduğu için diyabetik bireylerde kullanımı ile diyabetik komplikasyonların gelişimini hafifletilebileceği, insülin

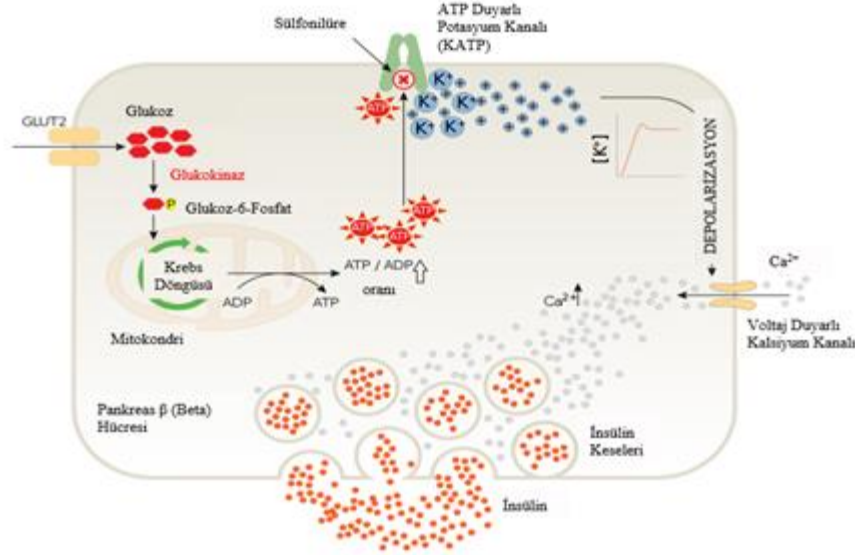
direncininden, insülin sinyal bozukluğu ve pankreatik beta hücre harabiyeti ve disfonksiyonundan kaynaklanan diyabette tedavide kullanılabileceği düşünülmüştür (Szkudelski T. ve ark., 2015). Resveratrolün analogu olan diğer bir stilbenoid türü ise pterostilbenedir (Yu Z. ve ark., 2017). Pterostilbene de diyabette tedavi amaçlı kullanılan bir antioksidandır. Diyabetik bireylerdeki glukoz seviyelerinin düzenlenmesine ve insülin direncinin azaltılmasına yardımcı olmaktadır (Gomez-Zorita S. ve ark., 2015). Aynı zamanda bu iki stilbenoid türü; hipertansiyon, ateroskleroz, miyokardiyal iskemi ve iskemi-reperfüzyon hasarı, kardiyak hipertrofi ve kalp yetmezliği, diyabetik kardiyomiyopati gibi kardiyovasküler hastalıkların da tedavisinde kullanılmaktadır (Li Y.R. ve ark., 2017). Ayrıca diyabet ile birlikte NADPH oksidaz ile artan ROS üretimi sonucu glutatyon peroksidaz (GPx), süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (CAT) gibi antioksidatif enzimlerin seviyeleri azalmaktadır. Bu azalma biyolojik sistemlerde iltihaplanmaya ve insülin direncine sebep olmaktadır. Stilbenoidler ise; SOD, CAT, hema oksijenaz-1 ve GPx gibi antioksidatif enzimlerin gen anlatımını indükleyerek inflamasyonu hafifletmektedir (Hoseini B. ve ark., 2019, Kosuru R. ve ark., 2018).

Antioksidan beslenmenin diyabetik kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde kullanılmasının yanısıra alternatif olarak düşük frekanslı ve şiddetli manyetik alan uygulamaları da kullanılmaktadır. Günümüzde gelişen teknoloji ile birlikte cep telefonları, baz istasyonları, radyolar, televizyonlar gibi çeşitli elektromanyetik alan kaynaklarına maruz kalınmaktadır. Manyetik alanların bu denli yaygın kullanımı biyolojik canlılar üzerinde çeşitli etkilere yol açmaktadır. Yapılan araştırmalarda günlük yaşamda maruz kaldığımız manyetik alanların canlıda stres kaynağı oluşturarak stres faktörlerinin (HSP70/72) artması, dolaşım ve sindirim sisteminde düzensizlikler, kan basıncında değişiklikler, DNA sentezinde bozulmalar, baş ağrısı ve depresyon gibi rahatsızlıklara yol açtığı bildirilmiştir (Yakıncı Z.D., 2016). Buna karşın sağlık kurumlarında tanı ve teşhis amaçlı kullanılan manyetik rezonans görüntüleme (MRG) cihazı manyetik alanın olumlu uygulamalarına bir örnek niteliği taşımaktadır. Son yıllarda yapılan bilimsel

çalışmalarda, diyabet olguların tedavisinde kullanılan farmakolojik tedavinin yanısıra manyetik alan uygulamalarının kullanıldığı görülmüştür. Düşük frekanslı ve şiddetli manyetik alanların, diyabetik ratlarda kan glukoz seviyesine, nöropatiye, kilo kaybına, ağrıya ve iyon kanalları üzerinden kas kasılmalarında olumlu etkiye sahip olduğu bildirilmiştir. Ayrıca diyabetik ratlarda uygulanan düşük frekanslı manyetik alanın torasik aorta kasılma parametreleri ve potasyum iyon kanalları üzerinde anlamlı bir etkiye sahip olduğu gözlenmiştir (Ocal I. ve ark., 2018).

1.1. Diabetes Mellitus

Diabetes Mellitus (diyabet), vücuttaki kan şekerinin yüksekliği (hiperglisemi) ile karakterize otoimmün metabolik bir hastalıktır. Hiperglisemi, vücuttaki boşaltım sistemi, dolaşım sistemi, göz kusurları, sinir sistemi gibi makro ve mikrovasküler sistemleri olumsuz yönde etkilenmektedir (Kaul K. ve ark., 2012, Tao Z. ve ark., 2015). Diyabet hastalığının patolojisinin temeli insülin hormonuna dayanmaktadır. Pankreastaki Langerhans adacıklarında bulunan beta hücreleri, kandaki glukoz seviyesinin düşürülmesini sağlayan insülin hormonunu salgılamaktadır. Beta hücrelerinde oluşan hasar sonucunda vücutta insülin hormonunun üretilmemesi veya vücudun var olan insüline direnç göstermesi sonucu diyabet olgusu gelişmektedir (Davison L.J., 2015, Guthrie R.A. ve ark., 2004). Şekil 1.1’de insülin salınımının moleküler mekanizması gösterilmiştir.



Şekil 1.1. İnsülin hormonunun moleküler mekanizma şeması
(https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Glucose_Insulin_Release_Pancreas.svg)

Vücuda alınan karbonhidratlar, sindirimden sonra monosakkarit olan glukozlara çevrilerek depo edilmekte veya enerji kaynağı olarak kullanılmaktadır. Hücre içerisine alınan glukoz miktarının artması sonucunda glukoz metabolizması aktifleşerek insülin üretimini başlatmakta ve glukozun parçalanması ile hücrede enerji (ATP) elde edilmektedir. Artan enerji miktarı ile bozulan ATP/ADP oranı, ATP duyarlı potasyum kanallarını aktifleştirmektedir. Potasyum kanallarının aktivitesine bağlı olarak hücre içerisine potasyum iyonları girişi gerçekleşmekte ve hücrenin zar potansiyeli depolarizasyona kaymaktadır. Depolarizasyon sonucunda, voltaja duyarlı kalsiyum kanalları aktifleşmekte ve hücre içerisine kalsiyum alınımı gerçekleşmektedir. Hücre içinde artan kalsiyum miktarı, beta hücrelerinde üretilen insülinlerin ekzositoz yolu ile hücre dışına salınımını sağlamaktadır. Bu mekanizmada oluşan bir bozukluk, insülinin hücrelerden salınımını engellemekte ve diyabet hastalığının oluşumuna yol açmaktadır (Ashcroft F.M. ve Rorsman P., 2012).

1.1.1. Diabetes Mellitus'un Sınıflandırılması

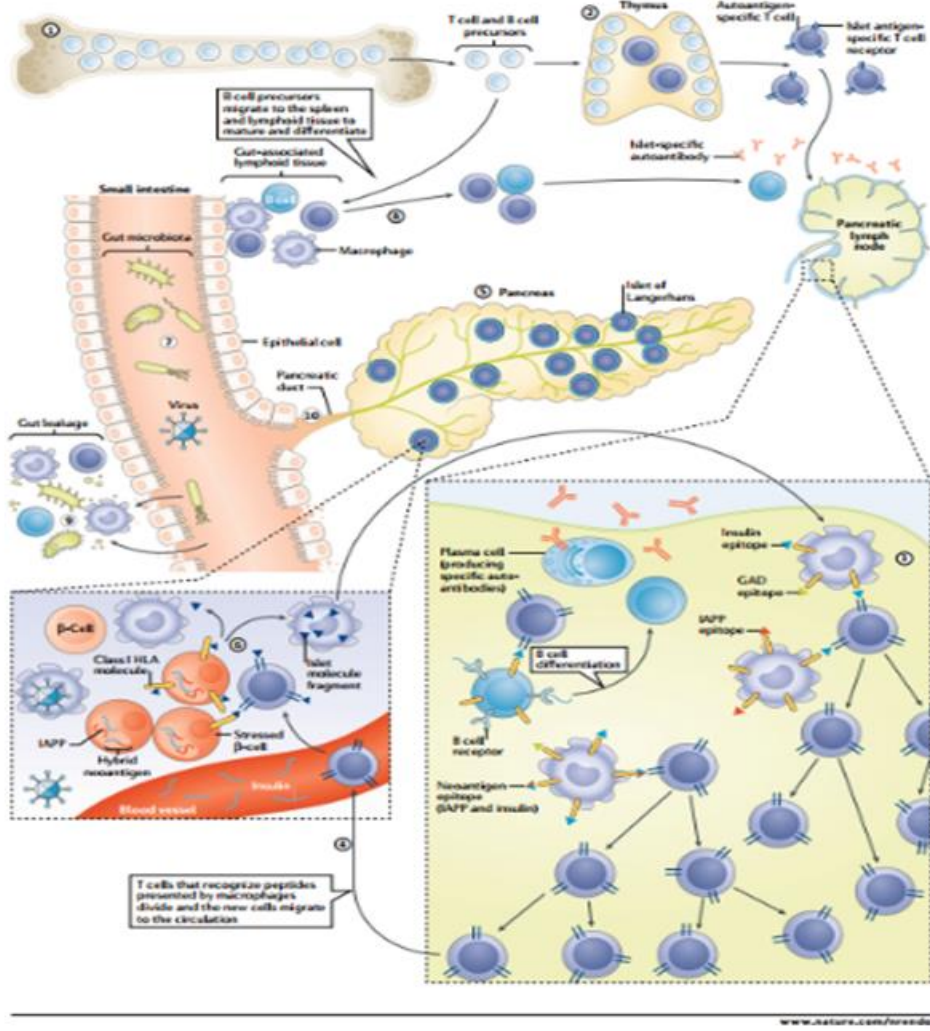
Amerikan Diyabet Derneği'nin (ADD) yapmış olduğu güncelleme kapsamında diyabet; Tip 1, Tip 2, gestasyonel ve spesifik türler olmak üzere dört farklı sınıfta incelenebilmektedir (American Diabetes Association, 2019).

1.1.1.1. Tip 1 Diyabet

Dünya çapında diyabet hastalarının %5-10'unu Tip 1 diyabetik bireyler oluşturmaktadır (Maahs D.M. ve ark., 2010). Tip 1 diyabet hastalığı; genetik sebepler, virüs enfeksiyonu ve çevresel etkiler gibi çeşitli faktörlerden kaynaklanabilmektedir (Acharjee S. ve ark., 2013). Hastalığın patogenezi, pankreastaki Langerhans adacıklarında bulunan beta hücrelerinin immün sistem tarafından haraplanması sonucunda oluşmaktadır. Tip 1 diyabet, beta hücrelerinin işlevsizliği ile insülin hormonunun az miktarda üretildiği ya da hiç üretilmediği bir otoimmün hastalıktır (American Diabetes Association, 2008). Bu yüzden Tip 1 diyabet hastalığı, insüline bağımlı diyabet olarak bilinmektedir. Hastalığın tanı sürecinde, otoimmün sistemden kaynaklanan sebeplerle oluşan diyabet Tip 1a, oluşum sebebi açıklanamayan diyabet Tip 1b olarak sınıflandırılmaktadır (Atkinson M.A. ve ark., 2014).

Tip 1 diyabetin moleküler mekanizması, pankreasta bulunan beta hücrelerinin haraplanmasından kaynaklanmaktadır. Hastalığın oluşum mekanizmasının temeli otoimmün antijenlere dayanmaktadır. Vücutta doğal bağışıklık sisteminin parçası olan T ve B hücrelerinin öncülleri gelişimlerini kemik iliğinde tamamlamaktadır. Gelişimini tamamlayan T ve B hücreleri lenf dolaşımına katılmaktadır. Bir lenf düğüm noktası olan timuslara taşınan otoantijene özgü bu hücreler, timustaki proinsülin ekspresyonunu düşürmektedir. Bu sebeple vücutta üretilen insülin seviyesi azalmaktadır. Bunun yanı sıra timustan etrafa yayılan T hücreleri, pankreatik lenf nodlarına yerleşmektedir. Saf otoanjeneye özgü T lenfositleri, pankreatik adacıklardan makrofajlarla oraya taşınan hasarlı β hücrelerinden gelen adacık molekülü parçalarını ve insülin molekülünü

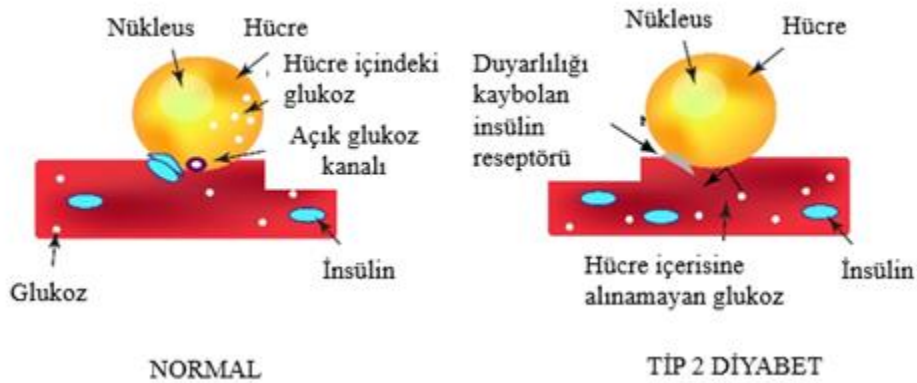
tanımlanmaktadır. Hafıza T hücreleri, otoantijene özgü B hücrelerinin, adacık spesifik otoantikorlar üretmeye başlayan plazma hücrelerini farklılaştırmasına yardımcı olmaktadır. Diğer yandan T hücreleri, dolaşım yoluyla lenf düğümlerinden pankreas adacıklarına gitmektedir. Pankreatik endokrin adacıkta, insülin talebinin artması (örneğin enfeksiyonlar sırasında) beta hücrelerinin strese girmesine neden olmaktadır. Ayrıca beta hücrelerinin strese girmesine yol açan bir diğer durum ise virüslere ve bakterilere bağlı iltihaplardır. CD8⁺ sitotoksik T hücrelerine otoantijenler sunan stresli beta hücreleri üzerinde, sınıf I HLA moleküllerinin yüzey ekspresyonu ve neoantigen (hibrit epitop) oluşumu da gerçekleşmektedir. Pankreas ile işbirliği içerisinde olan bağırsak mikrobiyotasının bileşimi de, bağışıklık hücrelerinin tolerans düzeyi ve bağırsak epitelinin korunması konusunda önem arz etmektedir. Buna bağlı olarak buradaki bağışıklık hücreleri pankreatik noda taşınabilmektedir. Bağırsakla ilişkili lenfoid doku, besin ve bağırsak mikrobiyota antijenlerine tolerans gelişimi için gerekli bir unsurdur. Bağırsaklardaki otoantijen hücre sızıntısının artışı bağırsaklarda bir hasarın var olduğunu göstermektedir. Ayrıca artan bağırsak geçirgenliği, besin antijenlerinin ve mikrobiyal bileşenlerin alımının artışına neden olmakta ve iltihaplanmaya neden olarak otoantijenlerle çapraz reaktif oluşturabilmektedir. Pankreas borusu, bağırsak mikroorganizmalarının neden olduğu iltihaplanma için bir kanal görevi görebilmektedir (Ilonen J., 2019.). Bütün bu süreçler göz önüne alındığında beta hücrelerinin vücudun kendi otoimmün sistemi tarafından eşitli mekanizmalar ile haraplanması sonucunda Şekil 1.2’de gösterildiği gibi Tip 1 diyabet oluşmaktadır.



Şekil 1.2. Tip 1 diyabetin moleküler mekanizması ((Ilonen J., 2019).

1.1.1.2. Tip 2 Diyabet

Tip 2 diyabet, hiperinsülinemi, insülin direnci ve pankreatik beta hücre yetersizliği ile karakterizedir (Chatterjee S. ve ark., 2017.). Tip 2 diyabetin tanısında temel alınan hiperglisemi, mikro ve makrovasküler sistemlerde komplikasyonlar gerçekleştirmektedir. Bu komplikasyonların oluşum mekanizmalarından sayılabilecek endotel disfonksiyonu, hiper pıhtılaşma, ileri glikasyon son ürün oluşumu ve artmış trombosit aktivitesi sayılabilmektedir. Aynı zamanda bu mekanizmalar üzerinden hastalığın tedavisi hedeflenebilmektedir (Chatterjee S. ve ark., 2017). Tip 1 diyabet ve Tip 2 diyabetin ayrımında kullanılacak en belirgin özellik Tip 1 diyabette insülin üretimi yetersiz ya da hiç üretilmemektedir. Ancak Tip 2 diyabet de Şekil 1.3'te gösterildiği gibi insülin üretimi olmasına karşın vücut insüline direnç göstermektedir. Aynı zamanda Tip 2 diyabet genetik temelden ziyade yaşa bağlı organların fonksiyon kaybından kaynaklı olarak toplumda daha sık görülmektedir.



Şekil 1.3. Tip 2 diyabetin şematize edilmesi
(<https://inspire.edu.lb/inspire/educational-article-resources/PillEddiabetestypetwo>).

1.1.1.3. Gestasyonel Diyabet

Gestasyonel diabetes mellitus, hamilelikte en sık görülen komplikasyonlardan biridir. Düzenli bir hamilelikte, insülin direnci ve postprandiyal glukoz seviyesi 2. trimesterden başlayarak artmakta ve açlık glukoz seviyesi ise ilk trimesterde azalarak daha sonra stabil kalmaktadır. HbA1c seviyesi, birinci ve / veya ikinci trimesterde hafifçe azalmaktadır. Ancak daha sonra hamilelik öncesinde gözlenenden daha yüksek olmayacak şekilde bir miktar artmaktadır. Gestasyonel diyabetli kadınların sahip olacakları çocuklarda da diyabet olgusunun gelişip gelişmeyeceği hala araştırma konusudur. Kimi bulgulara göre kadından çocuğa aktarım söz konusu iken kimi bulgulara bu durum kabul edilmemektedir (Spaight C. ve ark., 2016).

1.1.1.4. Spesifik Diyabet Türleri

Tip 1, Tip 2 ve gestasyonel diyabetin dışında kalan sebebi çoğu zaman açıklanamayan ya da farklı mekanizmalar sonucu oluşan diyabet türleri, spesifik diyabet türleri olarak adlandırılmaktadır. Spesifik diyabet türlerinin oluşumunda; ilaç kullanımı, genetik temeller, virüsler, pankreas kanserleri ve diğer pankreas hastalıkları ve nadiren de otoimmün sistem ile enfeksiyonel sebepler rol almaktadır (Kaser S. ve ark., 2019). Spesifik türlere ait diyabet hastalığının tanısında kullanılan kriterlere bağlı olarak tedavi yöntemi tercih edilmektedir.

1.1.2. DeneySEL Diyabet Olgusunun Geliştirilmesi

DeneySEL diyabet olgusu, çeşitli deney hayvanları üzerinde uygulanabilmektedir. Deney hayvanları; fare, sıçan, tavşan gibi genetik ve morfolojik olarak insana en yakın hayvan türlerinden seçilmektedir. Deney hayvanlarında diyabet olgusu pankreasının cerrahi yöntemler aracılığı ile doğrudan çıkarılması sonucu veya alloxan veya streptozotosin gibi toksin içerikli kimyasal ilaçlar, antiinsülin ilaçlar veya çeşitli virüslerin enjekte edilmesi ile oluşturulmaktadır. Alloxan, ürik asit türevidir ve doğrudan pankreasraki beta

hücrelerinin hedeflenerek haraplanmasına yol açmaktadır. Buna bağlı olarak pankreastaki insulin üretimi azalmakta ve insüline bağımlı (Tip 1) diyabet oluşturulmaktadır. Aynı etkiye sahip olan streptozotosin maddesi, pankreasta bulunan serbest radikallerin indirgenmesinde rol alan süperoksit dismutazı hedef almakta ve beta hücrelerinin haraplanmasına yol açmaktadır. Bu etki mekanizması sonucunda hem Tip 1 hem de Tip 2 diyabet çalışmalarında kullanıma olanak sağlamaktadır (Öntürk H. ve Özbek H., 2007, Öcal I., 2005).

Bu seçenekler arasında uygulanması en kolay ve çabuk sonuç veren yöntem kimyasal ilaçların (alloksan veya streptozotosin) deney hayvanlarına kuyruk venlerinden (intravenöz) veya intraperitoneal olarak enjekte edilerek diyabet olgusu oluşturulmasıdır.

Çalışmada streptozotosin maddesi, serum fizyolojik içerisinde belirli konsantrasyonlarda (kullanılan hayvanın ağırlığına bağlı olarak) uygulanmaktadır. Uygulamanın ardından geçen 48-72 saat içerisinde ölçülen kan glukoz seviyesinin 100 mg/dL üzerinde olması veya alınan idrar örneklerindeki glukoz seviyesinin 350 mg/dL veya 350 mg/dL üzerinde olduğunda deney hayvanlarında diyabet olgusunun geliştiği kabul edildi (Öcal I., 2005).

Deneyssel olarak oluşturulan diyabet modelleri, klinikte gözlenen diyabet ile benzer sonuçlar vermekte ancak birebir aynı özellikleri taşımamaktadır. Ancak henüz doğrudan faz 3 çalışması olan insan üzerindeki çalışmalar etik kurallar gereği uygun görülmediğinden diyabet gibi birçok hastalığın tanımlanması ve tedavisinin bulunmasında deneyssel modeller büyük önem taşımaktadır.

1.2. Kas Çeşitleri

Kaslar, kalp kası, iskelet kasları ve iç organlarda bulunan ve vücuttaki yaşamsal fonksiyonların gerçekleşmesini sağlayan düz kaslar olmak üzere 3 grupta incelenmektedir. Tüm kas liflerinde kas kasılmasının yapı taşı olan aktin ve miyozin proteinleri rol almaktadır (Kuo I.Y. ve Ehrlich B.E., 2015). Kas kasılmasında beyinden gelen nöronal uyarılar ya da hormonlar etkilidir. Vücudun

istemli olarak çalışmasını yönlendirdiği kaslar çizgili kaslar yani iskelet kaslarıdır. İskelet kasları, çevredeki uyarılara karşı vücudun tepki vermesini sağlayan kas grubudur. Aktomiyozin liflerinin düzenli olarak sıralanmış olmasından görünümü çizgili bir yapıyı andırmaktadır. Kalp kasının da görünümü çizgili kaslara benzemektedir. Ancak işlevsel olarak düz kaslara benzemektedir. Düz kaslar, beyin tarafından direkt olarak kontrol edilen ve işlevsizliği sonucu hayati problemler yaşanabilecek kas grubudur. Düz kaslar, başta iç organlar olmak üzere, diyafram, aort, uterus gibi doğrudan kassal aktivite gösteren organların yapısında bulunmaktadır.

1.2.1. Düz Kasın Kasılması ve Gevşemesi

Düz kaslar, çizgili kas ve kalp kası gibi çizgili bir görünümü sahip değildir ve doğrudan beyin tarafından uyarılmaktadır. Nöronal uyarıların yanı sıra hormonal olarak ya da nörotransmitterler aracılığı ile de uyarılabilmektedir. Düz kaslar, gelen uyarının şiddetine ve süresine bağlı olarak tonik veya fazik kasılmalar gösterebilmektedir. Kasılmayı gerçekleştirebilmek için, düz kaslar aktin ve miyozin iplikleri arasındaki çapraz bağları kullanmaktadır. Bunun da doğal bir sonucu olarak kalsiyum iyonları kas kasılmasını tetiklemektedir (Cankara F.N., 2011).

Kas kasılmasında rol alan kalsiyum, hücre dışından ve sarkoplazmik retikulumdan karşılanmaktadır. Hücre dışında bulunan Ca^{2+} iyonları, membranda bulunan L-tipi yavaş kalsiyum kanalları aracılığı ile hücre içine alınmaktadır. Kasılmada kullanılan kalsiyum iyonunun miktarı ve kaynağı, bazı durumlarda değişiklik gösterebilmektedir (Barett K.E. ve ark., 2010).

Düz kasların ihtiyacı olan kalsiyum, membranda bulunan kalsiyum kanallarının yanı sıra hücre dışında bulunan kimyasal ajanlarca kontrol edilen kalsiyum kanalları ile de karşılanabilmektedir. Kasılma için gereken kalsiyum, hücre dışında içeriden 10.000 kat daha fazladır. Bu yüzden membranda bulunan kalsiyum kanallarının açılması ile hücre içine yüksek miktarda Ca^{2+} akışı

gerçekleşmektedir (Berne R.D. ve ark, 2008). Voltaj kapılı ve ligand kapılı kanalların açılması, hücre içi kalsiyum depolarından ryanodine reseptör yolağının veya inositol trifosfat reseptörü (IP₃R) kalsiyum kanalı kullanımı ya da bütün bu yolakların kombinasyonu ile hücre içinde Ca²⁺ seviyesi artmaktadır (Barett K.E. ve ark., 2010).

Düz kaslarda, iskelet ve kalp kaslarındaki gibi aktin ve miyozin arasındaki çapraz köprünün kurulmasını sağlayan troponin proteini yerine miyozini fosforile eden bir enzim bulunmaktadır. Kas kasılmasının ana elemanı olan kalsiyum, kalsiyum bağlayıcı protein olan kalmoduline (CAM) bağlanmaktadır. Oluşan bu kompleks yapı, miyozin hafif zincir kinaza (MYLK) bağlanarak miyozini fosforile edecek enzimi aktifleştirmektedir. Bu sürecin tamamlanabilmesi için hücre yüksek enerjili molekül olan adenosin trifosfat (ATP) kullanmaktadır. Fosforile edilen miyozin, aktin filamente bağlanarak çapraz köprüyü oluşturmaktadır. Oluşan çapraz köprü ve kullanılan ATP ile kas kasılması gerçekleşmektedir.

Düz kasları iskelet kasından ayıran temel nokta, kullanılan ATP miktarı ve süresidir. Düz kasların kasılması için gereken ATP miktarı fazladır ancak ATP'nin hücrede kullanım süresi yavaş olduğu için düz kaslarda yorulma gözlenmemektedir.

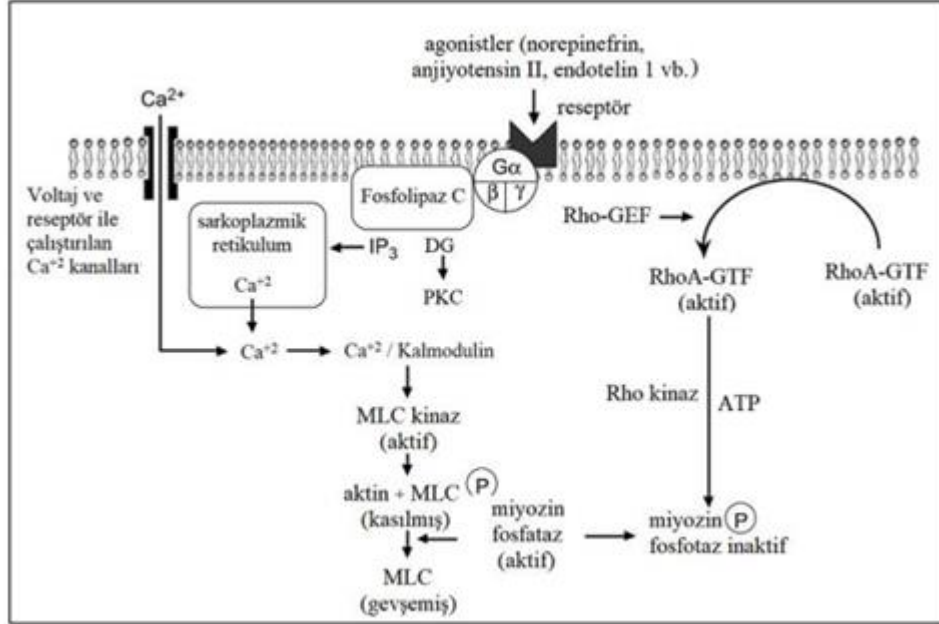
Kasılan düz kasın gevşeyebilmesi için fosforile olan miyozin filamentinin defosforile hale gelmesi gerekmektedir. Defosforilasyonun gerçekleştirilmesini kasılma boyunca düz kasta aktif rol alan miyozin hafif zincir fosfataz enzimi aracılık etmektedir. MYLP'nin aktivitesini sitosoldeki kalsiyum miktarı belirlemektedir. Hücre içindeki artan kalsiyum miktarı miyozinin fosforillenmesini tetiklerken azalan kalsiyum miktarı defosforilasyonunu tetiklemektedir. Bu sayede kas gevşemesi meydana gelmektedir gerçekleşmektedir (Berne R.D. ve ark, 2008). Ancak bu mekanizma her zaman tek başına kas gevşemesini sağlayamamaktadır. Mandal köprü mekanizmasının devreye girmesi ile hücre içindeki kalsiyum azalsa bile miyozin çapraz köprüsü bir süre daha aktine tutunmaktadır. Bu durum hücrenin az enerji ile kasın kasılı kalmasını doğrudan

gevşememesini sağlamaktadır. Aktif olarak bu mekanizma vasküler sistemlerde gözlenmektedir (Barett K.E. ve ark., 2010). Diğer mekanizma ise kalsiyum-kalmodulin kompleksinin ayrılmasıdır. Ancak düz kaslar diğer kaslardan farklı olarak dışarıdan gelecek uyarıları beklemeden yapısal olarak belirli bir kasılma kuvvetine ulaştığında da kasılmaya devam etmektedir (Barett K.E. ve ark., 2010).

Düz kasların gevşeme mekanizmasında, dolaşım sistemindeki endotel hücrelerinin içerisinde bulunan endotel kaynaklı gevşeme faktörü (EKGF) yani nitrik oksit (NO) kan damarlarının gevşemesinde rol almaktadır. Endotelde üretilen NO, düz kasların içerisinde yayılarak çözünmekte ve siklik guanozin monofosfat (cGMP) üzerinden guanilat siklazı aktive ederek etki göstermektedir. Guanilat siklaz, düz kasların gevşemesine sebep olan iyon kanallarını, hücre içi ve dışındaki kalsiyum dengesini, kasılmada rol alan fosfatazları etkileyen cGMP'ye spesifik protein kinazları aktive ederek düz kasların gevşemesini kontrol etmektedir (Barett K.E. ve ark., 2010).

1.2.2. Aort Kasının Kasılma Mekanizması

Aort damarı, insan vücudunda var olan en geniş ve büyük atar damardır. Direkt kalpten çıkarak tüm vucuda oksijen bakımından zengin kanın taşınmasını sağlamaktadır. Bunu sağlamasındaki en temel sebep sahip olduğu hidrostatik basınç ve beraberinde gelen basınç hacim korelasyonudur. Biyolojik sistemlerde zaman içerisinde arteryal sistemdeki bu basınç hacim korelasyon eğrisi düşüşe geçerek çeşitli komplikasyonların oluşumuna yol açabilmektedir. Aortun sahip olduğu elastikliğin kaybolması sonucu ateroskleroz ya da damarın incilmesi ve yırtılması sonucu anevrizma gibi durumlar söz konusu olabilmekte ve bu süreçler ölümle sonuçlanmaktadır (Çınar G.M. ve Erol A., 2009).



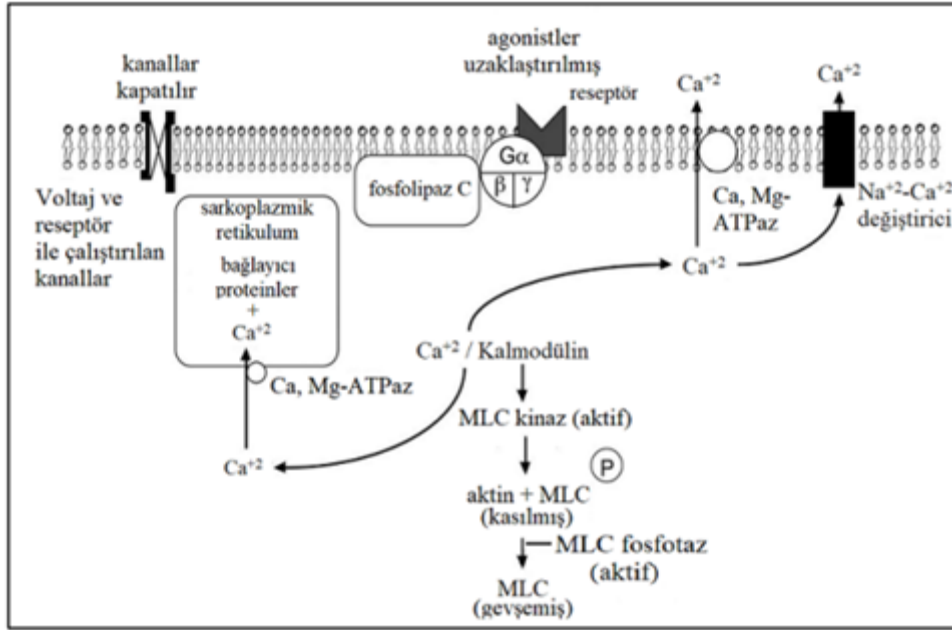
Şekil 1.4. Aort kasının moleküler kasılma mekanizması (Webb R.C., 2003).

Şekil 1.4' te gösterildiği gibi vasküler sistemin moleküler kasılma mekanizmasında, nörotransmitterler ve hormonlar gibi çeşitli ajanların spesifik oldukları reseptörlere bağlanması rol almaktadır. Bu bağlanma, hücre membranında var olan bir G proteinin fosfolipaz C ile olan aktivitesini artırmaktadır. Fosfolipaz C molekülü, hücre zarında bulunan fosfolipitlerden iki adet sekonder mesajcı üretimini tetiklemektedir. Bu mesajcılar diasilgliserol (DG) ve inositol trifosfat (IP3)'tür. IP3 molekülü, hücre içinde kalsiyum depose olan sarkoplazmik retikuluma bağlanarak hücre içerisine kalsiyum salınımına yol açmaktadır. Salınan kalsiyum ile DG molekülü birleşerek özel hedef proteinleri fosforile eden protein kinaz C'yi (PKC) aktifleştirmektedir.

PKC molekülü, fosforilasyonda rol alan diğer proteinler gibi kas kasılmasını destekleyici etkiler göstermektedir. Diğer taraftan serbest kalan kalsiyum molekülleri kalmodulin protein ile kompleks oluşturularak MYLK'yı aktifleştirmekte ve miyozin hafif zincirinin fosforile edilmesine yol açmaktadır.

Fosforile olan MLC, aktin filamentler ile çapraz köprü oluşturarak kasın kasılmasına sebep olmaktadır. Bunun yanı sıra hücre içindeki kalsiyum konsantrasyonundaki fazlalık kısa sürelidir (Can Z., 2019).

Kasılma olayı, Rho kinazın miyozin fosfotazı inaktif etmesine kadar devam etmektedir. Bu durum, fosfolipaz C'nin aktifleştiği zaman başlamaktadır. RhoA'nın aktivasyon mekanizması G proteiniyle bağımlı olarak gerçekleşmektedir ancak tam olarak moleküler süreç aydınlatılamamıştır. Aktifleşen RhoA molekülü, Rho kinaz aktivitesini artırarak miyozin fosfotazın inhibisyonuna sebep olmaktadır. Bu şekilde kasılma olayı sonlandırılmaktadır (Can Z., 2019).



Şekil 1.5. Aort kasının moleküler gevşeme mekanizması (Webb R.C., 2003).

Şekil 1.5'te gösterildiği gibi vasküler düz kasların gevşemesinde başlıca sebep, kalsiyum iyonunun hücre içinde konsantrasyonunun azalmasıdır. Hücre içindeki kalsiyum seviyesinin azalması, hücre içi kalsiyum deposu olan sarkoplazmik retikulum ve hücre membranındaki kanallar rol almaktadır.

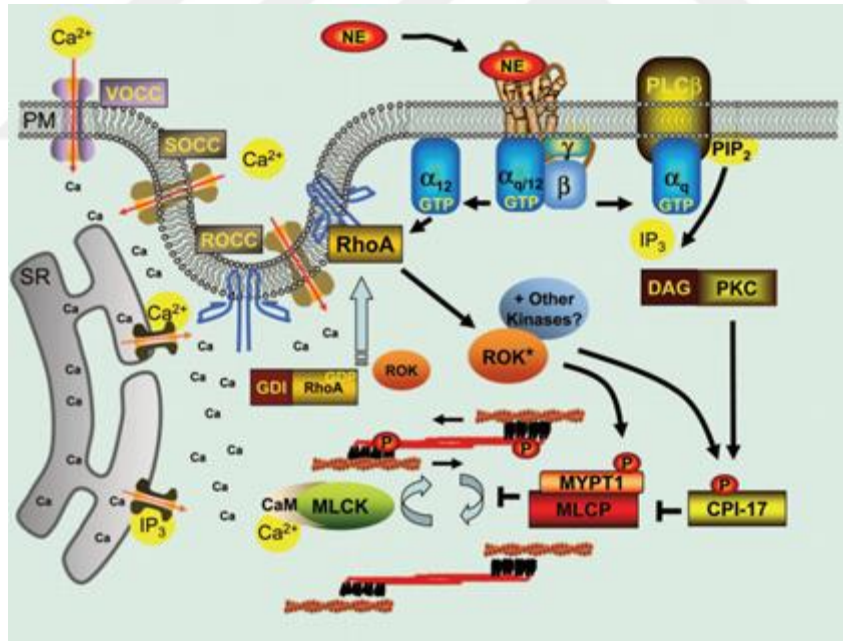
Sarkoplazmik retikuluma kalsiyumların geri alınımı hücredeki ATP'nin harcanması ile tetiklenmektedir. Sarkoplazmik retikuluma ait kalsiyum iyonu, Mg-ATPaz kompleksinin fosforilasyonu ile iki adet kalsiyumu bağlayarak ve sarkoplazmaya çekmektedir. Hücredeki magnezyum, Mg-ATPaz enzim aktivitesinde kullanılmak üzere ATPaz'ın katalitik kısmına bağlanmaktadır. Diğer yandan sarkoplazmaya geri çekilecek kalsiyumların bağlanmasında rol alan proteinler de hücre içindeki kalsiyum seviyesinin düşmesine yardım etmektedir. Hücre zarında bulunan Ca^{2+} -Mg-ATPaz enzimi, kalmodulin proteini tarafına bağlanarak membranda bulunan kalsiyum pompalarının uyarılmasını sağlamaktadır. Bu sayede hücre içinde bulunan kalsiyumların sarkoplazmada depolanmak yerine doğrudan hücre dışına atılmasına yardım etmektedir. Kalsiyumların hücre dışına çıkarılmasında bir de sodium-kalsiyum değişirici pompaları da rol almaktadır. Bu farklı mekanizmalarla kalsiyumun hücre içinden uzaklaştırılması ile vasküler düz kasların gevşemesi gerçekleşmektedir (Can Z., 2019).

1.2.2.1. Potasyum Klorür (KCl) ile Kas Kasılması

Potasyum klorür, düz kaslarda G proteinine bağlı reseptörleri (GPCR) inhibe ederek, Ca^{2+} kanallarının aktivasyonunu sağlayarak sitosolik kalsiyum miktarını artırmaktadır. Sitosolik kalsiyumun artışı kalsiyum-kalmodulin kompleksinin kurulmasına ve miyozin hafif zincir ile etkileşerek kas kasılmasını gerçekleştirmektedir.

Nörepinefrin gibi kasılmada rol alan GPCR agonistleri, sitosolde kalsiyum duyarlılığını ve miyozin hafif zincirin fosforilasyonunu düzenlemektedir. NE ile aktifleşen reseptör, birden fazla membran kanalından kalsiyum girişini tetiklemektedir. İçeri giren kalsiyumların bir kısmı ryanodin reseptörlerini aktive ederek IP3 aracılığı ile sarkoplazmik retikulumda bulunan kalsiyumların da sitosole salınımını sağlamaktadır. Ortamdaki kalsiyum kasılma proteini olan miyozin hafif zincirin fosforilasyonu için miyozin hafif zincir kinazı aktive

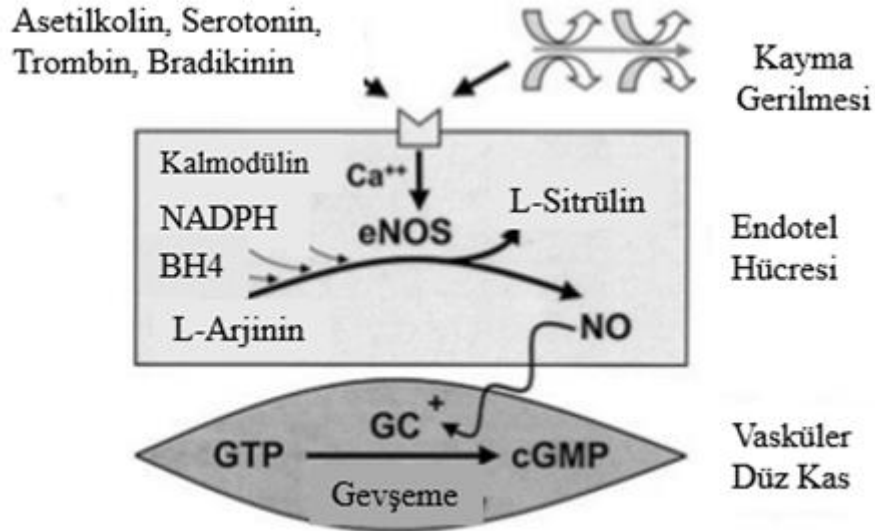
etmektedir. Aktifleşen MLC kalmodulin ile etkileşerek kasılmayı başlatmaktadır. Aynı zamanda aktifleşen GPCR aynı zamanda kalsiyumdan bağımsız olarak, miyozin hafif zincir fosfataz ve protein kinaz C'nin aktivitesini inhibe eden RhoA ve ROK (aktif Rho kinaz) gibi kinazların aktivasyonuna neden olmaktadır. Diğer yandan MYLP aktivitesinin artışı sağlamak için, MYLP düzenleyici protein (MYPT1) fosforile olurken MYLP inhibitör proteini CPI-17 fosforilasyonu ile MLC'nin fosforilasyonunu engellemeye çalışmaktadır. Bu iki protein arasında oluşan denge MLC fosforilasyonunu ve kasılma kuvvetini artırmaktadır. GPCR aracılığı ile devreye giren ROK, diğer kinazların aracılığı ile veya doğrudan MYPT1'i fosforile edebilmektedir. ROK etkisi artıncaya ya da dışarıdan bir etki ile durduruluncaya kadar kas kasılması MHZ ve kalmodulin arasında kurulan çapraz bağlar ile devam etmektedir (Ratz P. H. ve ark., 2005).



Şekil 1.6. KCl ile kas kasılması (Ratz P. H. ve ark., 2005).

1.2.2.2. Asetilkolin (ACh) ile Kas Gevşemesi

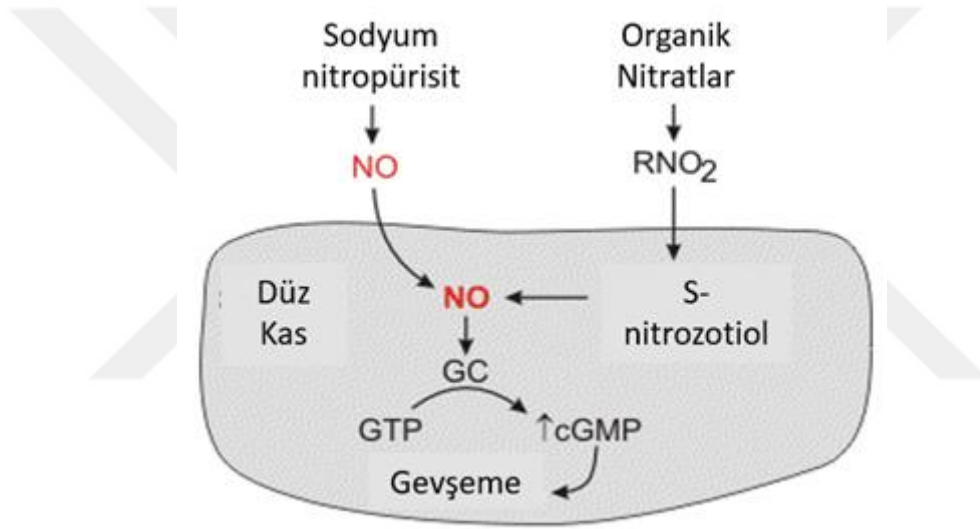
Asetilkolin, biyolojik sistemlerde sinir-kas kavşağında rol alan bir nörotransmitter maddedir. Ancak düz kaslara dışarıdan uygulandığında, dolaylı yoldan kasın gevşemesini sağlayan kimyasal ajan olarak rol oynamaktadır. Asetilkolin, dolaylı olarak damarlarda vazodilatasyona sebep olmaktadır. Endoteldeki, muskarinik reseptöre bağlanmakta ve L-arjinin aminoasitinden cNOS aracılığı ile L-sitrülin ve NO'nun sentezlenip salınmasına yol açmaktadır. Nitrik oksit üretiminde, kasılma proteini olan kalmodulin ve kofaktör olan NADPH gibi moleküller yer almaktadır. Hızlı bir şekilde damardaki düz kas hücrelerine geçiş yapan nitrik oksit, guanilat siklazı aktive etmektedir. Şekil 1.7'de gösterildiği gibi aktifleşen guanilat siklaz, hücre içindeki cGMP miktarını arttırmakta ve endotelde gevşeme gerçekleşmektedir (Behrendt D., Ganz P., 2002).



Şekil 1.7. Asetilkolin ile kas gevşemesi (Behrendt D., Ganz P., 2002).

1.2.2.3. Sodyum nitropürisit (SNP) ile Kas Gevşemesi

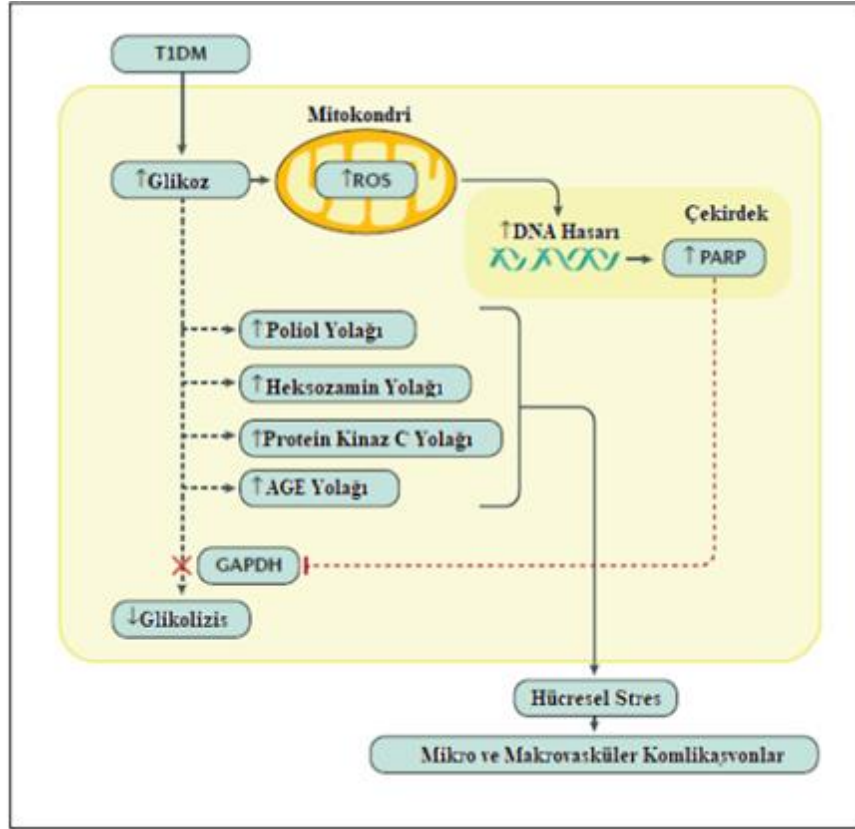
Sodyum nitropürisit maddesi, düz kaslarda gevşemeyi doğrudan sağlayan bir kimyasal ajandır. Düz kasta, tetiklenen bir reaksiyon sonucunda nitrik oksit sentezlenmesine yol açmaktadır. Sentezlenen nitrik oksit, doğrudan düz kasta bulunan guanilat siklazın aktivasyonuna yol açmaktadır. Şekil 1.8’de gösterildiği gibi aktifleşen guanilat siklaz, cGMP’nin hücre içindeki miktarının artmasına yol açarak endotelde vazodilatasyon oluşumunu tetiklemektedir. Bu da düz kasın gevşemesini sağlamaktadır (Klabunde R.E., 2019).



Şekil 1.8. Sodyum nitropürisit ile kas gevşemesi (Klabunde R.E., 2019)

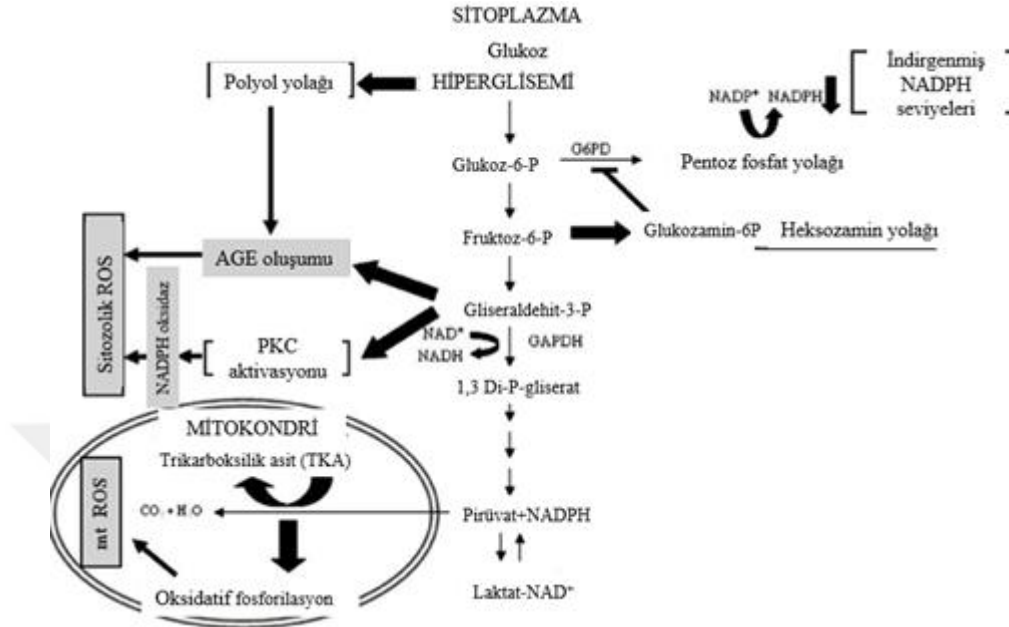
1.2.3. Diyabetik Aorta Komplikasyonları

Diyabetik bireylerde görülen makro ve mikro vasküler deformasyonlar sonucu yaşam kaliteleri çok düşmektedir. Diyabetin temel sebebi olan hiperglisemi, vasküler deformasyonlara Şekil 1.9’da gösterildiği gibi dört farklı yolak üzerinden etki edebilmektedir.



Şekil 1.9. Hiperglisemi kaynaklı oluşan diyabet komplikasyonları (Katsarou A. ve ark., 2017.)

Bu yollar; poliol yolağının artışı, protein kinaz C izoformlarının aktive edilmesi, AGE yolağının kullanımının artışı, ve heksozamin yolağının artışı olarak sıralanabilmektedir (Şekil 1.10) (Lappas M. ve ark., 2011). Diyabetin doğrudan aort üzerine olan etkileri de kasılma proteinleri, stres faktörleri ve antioksidan enzimler üzerinden gerçekleşebilmektedir. Özellikle kasılma proteinleri üzerine olan etkileri sonucunda bireylerde diyabetin yanı sıra sekonder hastalıklar olarak kalp hastalıkları meydana gelebilmektedir. Diyabet hastalarının ölüm sebeplerine bakıldığında başta kalp rahatsızlıkları gelmektedir. Kasılma proteinlerinde oluşan deformasyonlar ve aort hücrelerindeki işlevsizlik diyabetin, bireylerin yaşam kalitesini etkileyen en temel sebepler arasındadır.



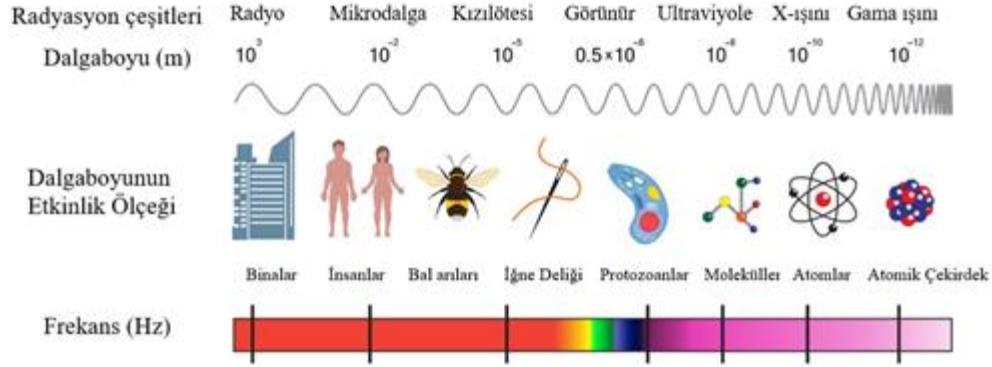
Şekil 1.10. Diyabetik komplikasyonların moleküler mekanizması (Lappas M. ve ark., 2011)

1.3. Elektromanyetik Alanlar

Elektromanyetik alanlar, atomlarda yer alan elektronun doğal bir hareketinin sonucudur. Elektriksel alanın bulunduğu her yerde manyetik alan doğal olarak oluşmaktadır. Elektromanyetik alanlar, Şekil 1.11’de gösterildiği gibi hem elektrik alanı hem de manyetik alanı içerisinde barındıran ve tanımlayabilen bir yapıdır. Elektromanyetik alanın sahip olduğu dalgalar, hem elektriksel yayılıma hem de manyetik yayılıma sahiptir. Elektrik alanın birimi voltur (V) ve manyetik alan birimi gauss (G) olarak tanımlanmakla birlikte tesla (T) birimi de kullanılmaktadır ve

$$1T = 10.000 \text{ G}$$

eşitliği ile açıklanmaktadır.



Şekil 1.11. Elektromanyetik dalga spektrumu

(<https://www.istockphoto.com/tr/vekt%C3%B6r/elektromanyetik-tayf-diagram%C4%B1-gm916092898-252093863>).

Elektromanyetik alanlar, sahip oldukları dalga boyları ve frekanslar gibi fiziksel özellikleri ile biyolojik sistemleri etkileyebilmektedir. Elektromanyetik alanlar; dalga, dalga biçimi ve boyu, frekansı ve şiddeti ile karakterize edilebilmekte ve sınıflandırılabilir. $0-10^{22}$ Hz arasında yer alan geniş frekans aralığına sahip elektromanyetik alanlar alternatif manyetik alanlar, $0-3000$ Hz frekans aralığında yer alan manyetik alanlar çok düşük frekanslı manyetik alanlar (ELF) olarak adlandırılmaktadır. 10^6-10^{10} Hz frekans aralığındaki dalgalar radyo dalgaları (RF), $10^{10}-10^{12}$ Hz frekans aralığındaki dalgalar mikro dalgalar (MW) olarak tanımlanmaktadır. $10^{12}-10^{15}$ Hz frekans aralığındaki dalgalar kızıl ötesi, görünen ışık ve mor ötesi ışınlar, 10^{17} Hz frekansının üzerindeki dalgalar ise X-ışını ve gama ışınları olarak sınıflandırılmaktadır. Elektromanyetik dalgalar, foton olarak adlandırılan küçük enerji paketlerinden oluşmaktadır. Fotonun sahip olduğu enerji, frekans ile doğru, dalga boyu ile ters orantılıdır: Frekans arttıkça fotondaki enerji miktarı artarken dalga boyu azalmaktadır.

Elektromanyetik alanların yaymış olduğu dalgalar, biyolojik sistemlere çeşitli etkilerde bulunmaktadır. Bu etkiler, elektromanyetik alanın şiddetine ve fotonun enerjisine bağlı olarak değişmektedir. Elektromanyetik alanın şiddeti de

frekansına bağlı olarak değişim göstermektedir. Düşük frekanslı elektromanyetik dalgalar doğrudan elektromanyetik alanlar olarak adlandırılırken; yüksek frekanslı dalgalar ise elektromanyetik radyasyon olarak adlandırılmaktadır. Bunun yanı sıra elektromanyetik dalgalar sahip oldukları frekans ve enerjilerine göre iki sınıfta incelenebilmektedir: iyonize radyasyon ve non-iyonize radyasyon.

Non-iyonize Radyasyon: Non-iyonize radyasyonun biyolojik etki mekanizması iki tiptir:

- 1) **Termal Olmayan Etki:** Elektromanyetik alanın şiddetinin belirli miktarda az olması sonucu ısı oluşturmamaktadır.
- 2) **Termal Etki:** Elektromanyetik alanın herhangi bir cisimle etkileşmesi sonucu moleküllerde artış gösteren hareket ve sürtünmeden kaynaklı olarak ısıda artışı meydana gelmektedir.

İyonize Radyasyon: Sahip olduğu enerji ve frekansa bağlı olarak iyonizasyon meydana getiren radyasyon tipidir. İyonize radyasyon, moleküler atom bağlarını kopararak hücrelerdeki moleküllerin parçalanmasına neden olmaktadır.

1.3.1. Elektromanyetik Alan Kaynakları

Dünyanın çevresinde yaklaşık olarak 20-70 μ T dolaylarında statik manyetik alan yer almaktadır. Dünyanın merkezinde bulunan magmanın hareket halinde oluşu doğal bir manyetik alana yol açmaktadır. Oluşan manyetik alan, yerküre üzerinde var olan biyolojik canlılar ile bir denge içerisinde. Günümüzde doğal kaynakların dışında, gelişen teknoloji ile birlikte yapay olarak üretilen elektromanyetik alanlar da mevcuttur. Evde kullanılan prizlerdeki elektrik, düşük frekanslı elektromanyetik alanlara; TV, radyo istasyonları, cep telefonları, baz istasyonları, bilgisayarlar vb. aletler çeşitli yüksek frekanslı elektrik alan kaynaklarına örnek olarak verilebilmektedir (Erdoğan M. ve ark., 2019, Öcal I., 2005).

1.3.2. Deneysel Olarak Oluşturulan Elektromanyetik Alanlar

Deneysel olarak oluşturulan manyetik alanlara helmholtz bobinleri ve selonoid sistemler örnek olarak verilebilmektedir. Manyetik alan sisteminde oluşturulan manyetik alan şiddeti (B),

$$B = \mu \cdot n \cdot I$$

denklemleri ile hesaplanabilmektedir.

μ ; μ_0 dan hesaplanmaktadır; $\mu_0 = 4\pi \times 10^{-7}$ T/amp.m; k, relatif geçirgenlik; n, sarım sıklığıdır ve I ise akımdır (amper).

$$n = \frac{N}{L}$$

N: sarım sayısı, L: selenoidin uzunluğu (m).

SI birim sisteminde manyetik alan şiddet birimi, (μ T/amp.m, n sarım sayısı/m, I akım amper cinsinden alındığında) Tesla (T) dır.

1.3.3. Elektromanyetik Alanların Biyolojik Etkileri

Gelişen teknoloji ile birlikte hayatın bir parçası olan elektromanyetik alanların biyolojik sistemler üzerinde çeşitli etkileri mevcuttur. Elektromanyetik alanlara maruziyet, biyolojik sistemlerde farklı organ ve dokularda oksidatif strese yol açabilmektedir. Elektromanyetik alanlara maruziyetin süresinin fazla olması vücutta bulunan serbest radikal miktarının artışına yol açabilmektedir. Buna bağlı olarak artan oksidatif stres, hücrelölümlere, fonksiyonel bozulmalara ve DNA hasarlarına sebebiyet verebilmektedir (Özgüner F., Mollaoğlu H., 2006). Günlük hayatta maruz kalınan manyetik alanlar, stres faktörlerinin artmasında da rol oynamaktadır. Literatür çalışmaları, pulslu manyetik alanların, HSP70 ve HSP72 stres faktörlerinin artışına yol açabildiği belirtilmiştir. Ancak in vitro çalışmalarda kullanılan düşük frekanslı pulslu manyetik alanların diyabetik sıçanlarda, kas kasılma parametrelerinde olumlu değişimlere yol açtığı aktarılmıştır (Öcal I.ve ark., 2017).

Manyetik alan uygulamalarının nöron ateşlenmesi, kalsiyum iyon hareketi, membran potansiyelleri, endorfin düzeyleri, nitrik oksit ve dopamin düzeylerini, kas ve doku oksijenlenmesini, sinir rejenerasyonunu ve iyileşme sürecini etkilediği, kan glukoz seviyesinin artışı engelleyici, kilo kaybı hızını azalttığı, mekanik allodini ve termal analjezide duyarlılığı arttırdığı, inflamasyon modellerinde ödemi azalttığı ve diyabetik aorta kasında gevşemeler üzerine olumlu etkileri olduğu çalışmalarda gözlenmiştir. Fakat manyetik alanların hangi mekanizma üzerinden canlı organizmayı etkilediği açık değildir.

1.3.4. Isı Şok Proteinleri (Stres Faktörleri)

Günlük hayatta maruz kalınan manyetik alanların ve sedanter yaşamın bir getirisi olan stres, biyolojik sistemlerde çeşitli mekanizmalar ile kendini göstermektedir. Stres proteinleri olarak da adlandırılan ısı şok proteinlerinin (HSP), stres varlığında ekspresyon seviyeleri artış göstermektedir. Bu stres kaynağı, kimyasal, fiziksel veya dolaylı yoldan oksidatif stres kaynaklı olabilmektedir. HSP'ler, bulunduğu hücrede stres durumunda direnç oluşturmak için var olan bir protein topluluğudur ve moleküler ağırlıkları 15-110 kDa arasında değişmektedir. Başlıca görevleri, proteinlerin doğru katlanmasını sağlamak ve sabit bir yapıda kalmalarını kontrol etmektir (Aşkar T.K. ve ark., 2007). HSP'ler moleküler ağırlıkları büyükten küçüğe doğru olacak şekilde; HSP100, HSP90, HSP70, HSP60 ve küçük HSP'ler şeklinde sınıflandırılabilir. Büyük molekül ağırlıklı HSP'ler ATP'ye bağımlı işlev görürken küçük molekül ağırlıklı HSP'ler ATP'nin varlığına ihtiyaç duymamaktadır (Aşkar T.K. ve ark., 2007, Garrido C. ve ark., 2003) Diyabetik komplikasyonlarda ve manyetik alan maruziyetinden kaynaklanan stres koşullarında HSP70 ailesine üye olan HSP70 ve HSP72 miktarları artış göstermektedir.

HSP70 protein ailesi, yeni üretilen proteinlerin katlanmasında, çoklu protein komplekslerinin kurulmasında ve hücre zarından protein taşınmasında ATP'ye bağımlı proteinler olarak rol almaktadır. Ayrıca farklı stres koşullarında,

strese maruz kalan hücrelerde, HSP70 ailesinin ekspresyon seviyesi artış göstererek stres durumunun ortadan kalkmasına destek olmaktadır (Baykal Y. ve ark., 2000).

Diyabet varlığında, HSP70 ailesindeki proteinlerin uyarımı gerçekleşmektedir. Yapılan çalışmalar neticesinde HSP70 molekülü, diyabet hastalığı için bir belirteç olarak kullanılabilecek potansiyelde görülmektedir. Buna ek olarak, HSP72 molekülü, insülin sinyal yolağının inhibitörü olarak işlev görmekte ve HSP72 seviyesi, diyabete bağlı vasküler sistem komplikasyonlarında artış göstermektedir (Garrido C. ve ark., 2001, Zügel U., Kaufmann S.H., 1999).

1.4. Oksidatif Stres

Doğadaki canlılar, yaşamsal ve metabolik faaliyetlerini gerçekleştirebilmek için farklı birçok biyokimyasal sürece sahiptir. Bu biyokimyasal süreçlerde, indirgenme ve yükseltgenme basamaklarının yer aldığı reaksiyonlar yani redoks tepkimeleri rol almaktadır. Redoks tepkimeleri genel olarak oksijen molekülünden elektron transferinin yapıldığı oksitlenme reaksiyonlarından oluşmaktadır. Bu oksitlenen moleküller, sahip oldukları yüksek seviyedeki elektrofilik özellikten dolayı diğer moleküllerden electron koparma girişiminde bulunmakta ve bu şekilde serbest radikalleri oluşturmaktadır (Cherubini A. ve ark., 2005).

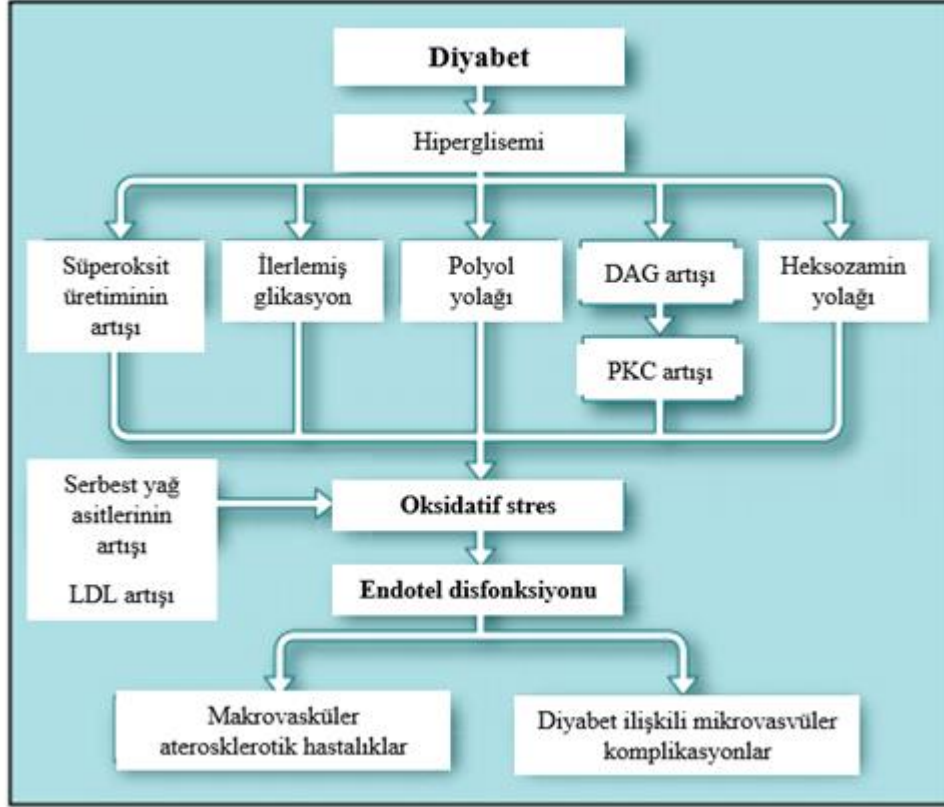
Serbest radikaller, son yörüngesinde eşlenmemiş elektrona sahip moleküller olarak adlandırılmaktadır. Bu moleküller, normal şartlar altında radikal özelliğine sahip değildir. Ancak redoks tepkimeleri sonucunda, elektron kazanma veya kaybetmelerine bağlı olarak radikal özellik gösterebilmektelerdir. Radikal yapıya sahip olan moleküller, çevrelerindeki moleküllerden elektron koparabilecek ya da moleküllere elektron verebilecek kadar yüksek seviyede reaktif bir durumdadır (Çaylak E., 2011, Vincent A.M. ve ark., 2004)

Canlılarda bulunan serbest radikallerin oluşumu, endojenik veya eksojenik sebeplerden kaynaklanabilmektedir. Endojenik sebeplere, memeli canlılardaki mitokondride bulunan elektron taşıma zinciri, endotel hücrelerinde oluşan oksidatif

tepkimler, otooksidatif tepkimeler örnek olarak verilebilmektedir. Çevre kirliliği, ilaçlar, sedanter yaşam, maruz kalınan manyetik alanlar, sigara gibi etkenler de serbest radikallerin oluşumuna yol açabilecek eksojenik sebeplerdir (Çaylak E., 2011).

Serbest radikal kaynaklı oluşan hücresel hasarlar reaktif oksijen türleri (ROS) ya da reaktif nitrojen türleri (RNS) tarafından oluşturulmaktadır. Diyabet gibi etkinliği tek bir organda kalmayan hastalıklar da vücutta serbest radikal üretimine ve oksidatif strese yol açan sebeplerdendir.

Diyabet hastalarında, Şekil 1.12’de gösterildiği gibi kandaki glukoz seviyesindeki artış; süperoksit üretimindeki artışa, yüksek glikasyona, polyol yolağının kullanımının artışına, diaçilgliserol (DAG) ve dolaylı olarak protein kinaz C artışına ve de heksoamin yolağının kullanımının artışına yol açmaktadır. Bu molekülleri seviyesindeki artış ve yolakların kullanımı oksidatif strese yol çarak endotel disfonksiyonuna sebep olmaktadır. Endotel işlevsizliği ise hem makro hem de mikrovasküler komplikasyonların oluşumunu tetiklemektedir (Yim S. ve ark., 2007).



Şekil 1.12. Diyabet kaynaklı oksidatif sistemin şematize edilmesi (Yim S. ve ark., 2007)

1.4.1. Oksidatif Stres Çeşitleri

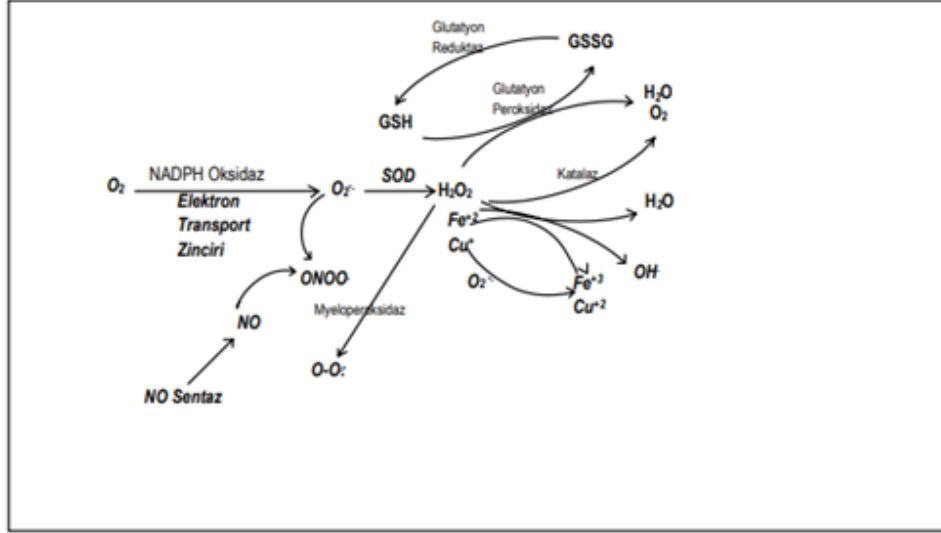
O₂⁻ (Süperoksid): Biyolojik sistemlerde, süperoksit radikali, oksijenin indirgendiği reaksiyonlarda ara ürün olarak oluşmaktadır. Süperoksit radikalının en belirgin özelliği, oluştuğu bölgeden uzağa iletilmemesi ve dolaylı yoldan serbest radikal üretimine sebep olmasıdır. Bu serbest radikal, hücrede hidrojen peroksit kaynağı olarak kullanılarak dolaylı olarak hücrelere zarar vermektedir. Süperoksitin, granülositlerin aktivitesini, apoptozu ve vasküler sistemlerin düzenlenmesini etkileyen olumlu etkileri de mevcuttur. Ancak kandaki glukoz miktarındaki artış süperoksit serbest radikalının düzenlenmesini etkilemektedir ve diyabetik komplikasyonlar gerçekleşmektedir (Vincent A.M. ve ark., 2004).

H₂O₂ (Hidrojen Peroksid): Hidrojen peroksit, süperoksitin aksine hücre zarından difüze olabilmekte ve oluştuğu bölgedeki yerden daha uzaktaki hücre hasarlarına sebebiyet verebilmektedir. Süperoksit dismutaz (SOD) antioksidan enzimi ile süperoksitin reaksiyonu sonucu meydana gelmekte ve yine süperoksitle ya da demir iyonu (Fe²⁺) ile tepkime oluşturarak hücrel hasara yol açabilmektedir. Dokuların hipoksiye girmesi ve endotelin deforme olması, hidrojen peroksitin sebep olabileceği hasarlardandır.

OH⁻ (Hidroksil Radikali): Hidroksil molekülü, tespit edilen en reaktif oksijen radikalidir. Nükleik asitler, fosfolipitler, aminoasitler gibi çeşitli makro ve mikro biyomoleküller ile reaksiyon gösterebilmektedir. Hidroksil serbest radikali, yüksek frekanslı radyasyona maruziyetten kaynaklı olarak oluşabilmektedir. Aktivasyon süresi çok kısadır ancak o süreçte bile birçok biyomolekülden hidrojen atomu koparmaktadır (Çaylak E., 2011).

NO (Nitrik Oksid): Doğal bir reaksiyon sonucu oluşan nitrik oksit, vasküler sistemde kasılma tonusunun ve hücrel solunumun düzenlenmesini sağlamaktadır. Ayrıca bazı durumlarda hücreyi süperoksitin zararlarından ve lipid peroksidasyonundan koruyarak antioksidan gibi davranabilmektedir. Yapılan in vitro çalışmalarda, diyabetten kaynaklanan endotel disfonksiyonlarının sebebinin azalan nitrik oksit miktarından kaynaklandığı aktarılmaktadır (Yim S. ve ark., 2007)

Geçiş Metalleri (Fe²⁺, Cu⁺): Geçiş metallerinin diğer moleküllerden bir elektron alması veya vermesi durumlarında geçiş metalleri serbest radikaller gibi davranabilmektedir. Lipid peroksidasyonunun zincir mekanizmasını katalizleyerek daha zararsız olan serbest radikallerin çok daha fazla hücrel hasara yol açmasına sebep olmaktadır. Yapılan literatür araştırmalarında, geçiş metallerinin sebep olduğu hasarlar serumdaki transferrin seviyesinin azalırken seruloplazmin ve oksidatif stres seviyelerindeki artışa sebep olabilmektedir. (Memişoğulları R., 2005) (Şekil 1.13).



Şekil 1.13. Oksidatif stres çeşitleri (Memişoğulları R., 2005)

1.5. Antioksidan Sistem

Biyolojik sistemlerde, oksidasyona uğrayan bir molekülün oksitlenmesini engelleyen ya da geciktiren moleküllere antioksidan adı verilmektedir (55). Hücrede veya dokuda sabit bir seviyede bulunan serbest radikalin artışı, antioksidan sistem tarafından inhibe edilmektedir. Bu sayede biyolojik sistemin sahip olduğu oksidan ve antioksidan seviyesi belirli bir dengede kalmaktadır. Serbest radikallerin miktarının antioksidan enzimlerden daha yüksek olduğu durumlarda hücresel ve metabolik hasarlar meydana gelmektedir (Çaylak E., 2011, Memişoğulları R., 2005)

Antioksidan sistem beş farklı komplementer yapı ile hücresel savunma gerçekleştirebilmektedir. Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPx) gibi antioksidan enzim reaksiyonları ile serbest oksijen radikallerinin inhibasyonu ile transferrin ve haptoglobulin gibi geçiş metallerinin etkinliğinin yok edilmesinde rol alan proteinlerin varlığı bu mekanizmaların ilk ikisini oluşturmaktadır. Glutatyon ve alfa tokoferol gibi antioksidanlarca zengin beslenme, stres faktörleri olan HSP'ler ve sitokin ve oksidasyon inhibitörü içerikli

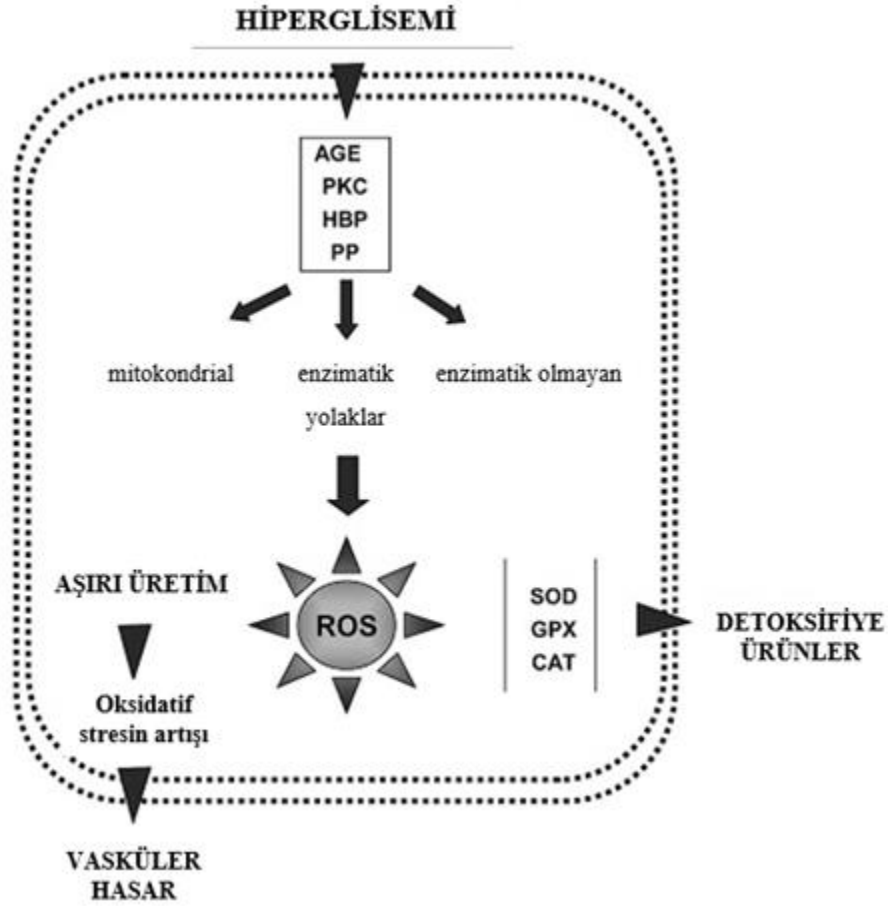
ilaçların kullanımı da diğer antioksidan savunma yollarına katkıda bulunan mekanizmalardandır.

1.5.1. Antioksidan Enzim Çeşitleri

Süperoksit Dismutaz (SOD): Biyolojik sistemlerde oksijeni metabolize edebilen tüm hücrelerde bulunmakta ve süperoksidin, hidrojen perokside dismutasyonunu katalizlemektedir. Yalnızca super oksitle reaksiyona giren bir metalloenzimdir.

Yapısal olarak beş farklı formda bulunmaktadır: bakır-çinko, mangan, demir, nikel ve ekstrasellüler (ES) SOD, Ekstrasellüler SOD molekülü, hücrede sadece endotelin ve fibroblastın yapısında bulunmaktadır. Vasküler endotelde üretilen endotelial heparin gevşetici faktör, süperoksit tarafından inhibe edilmekte ve bu aşamada ES-SOD devreye girerek damar tonusunun regülasyonuna katkıda bulunmaktadır. SOD molekülü, süperoksit serbest radikali ile tepkimeye girmekte ve Fe^{+3} 'ün Fe^{+2} 'ye indirgemesi ile hidroksil radikalının sentezini engellemektedir. Bu tepkimeler, SOD'un antioksidan etkisini göstermektedir (Memisogullari R., ve ark., 2003).

Katalaz (CAT): Biyolojik sistemelerin oksijenli solunum yapan hücrelerinde bulunan peroksidatif bir enzimdir. CAT antioksidan enzimi, hidrojen peroksidi suya indirgemektedir. SOD ile beraber aktivite göstermektedir. Aksi takdirde SOD'un fazla aktivitesi hücrede hidrojen peroksit seviyesinin artmasına ve dolaylı olarak oksidatif strese yol açabilmektedir (Memisogullari R., ve ark., 2003). (Şekil 1.14)



Şekil 1.14. Antioksidan enzim çeşitleri
(<http://www.hkjpaed.org/details.asp?id=748&show=1234>).

1.5.2. Enzimatif Olmayan Antioksidan Çeşitleri

Resveratrol: Resveratrol (RES) maddesi, flavonoid olmayan yapıdaki polifenolik bir fitoöstrojendir. Resveratrol, üzümde ve bazı kırmızı mor meyveler tarafından üretilen stilbenlerin en faal üyesidir (İnanç N., Tuna S., 2005).

Resveratrol molekülü, kanda albumine ya da lipoproteinlere bağlanarak taşınmaktadır. Albumin aracılığı ile hücre zarından hücre içine alınabilmektedir (64). Yapılan çalışmalarda resveratrolün süperoksit ve hidroksil radikallerini inhibe

etmekte ve lipid peroksidasyonunu engellediği belirtilmektedir. RES'in biyolojik sistem üzerinde kanseri engelleyici, kalp hastalıklarını giderici ve diyabetin etkilerini azaltıcı etkileri de gözlenmiştir. Belirgin olarak kolesterolü düşürerek kanın damardan akışını kolaylaştırmakta ve kalp krizi riskini azaltmaktadır (Bonnefont-Rousselot D., 2016).

İn vitro olarak diyabet yapılan ratlarda resveratrolün, insülin duyarlılığını arttırmakta, kan glukoz seviyesini azaltmakta ve ayrıca diyabet kaynaklı hiperglisemiden dolayı oluşan oksidatif stresi azaltmakta olduğu aktarılmıştır (Hoseini A. ve ark., 2019).

Pterostilbene: Resveratrol benzeri bir yapıya sahip olan pterostilbene, antioksidan sistemin bir parçası gibi davranmaktadır. Hemen hemen birçok serbest radikalın inhibasyonunda etkili olmakta ve SOD ile glutatyon antioksidan enzimleri ile etkileşime girmektedir (Li Y.R. ve ark., 2017)

Diğer antioksidan enzimlerin sentez miktarlarını artırdığı da bilinmektedir. Diyabet kaynaklı hipergliseminin sebep olduğu oksidatif hasarı azaltmakta ve sistolik fonksiyonların düzenlenmesi ile kalp rahatsızlıklarının giderilmesinde etken madde olarak kullanılabilmektedir (Yu Z. ve ark., 2017).

2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

Teknoloji ile birlikte sağlıklı ve hasta bireyler birçok fiziksel ve kimyasal etkilere maruz kalmaktadır. Bu etkiler bireylerde stres faktörlerini artırarak hem yaşam biçiminde hem beslenme alışkanlıklarında değişikliklere sebep olmaktadır. Cep telefonları, baz istasyonları, elektrikli ev aletleri vb. ürünlere maruz kalınması, beslenme alışkanlıklarının değişmesi, sedanter yaşama yönelim toplumda yaygın olarak metabolik rahatsızlıklara (insülin direnci, diyabet, karaciğer yağlanması, hücre zarı yağ oranı ve hipertansiyon vb.) sebep olmaktadır. Metabolik hastalıklardan biri olan diyabet makrovasküler (kalp, beyin ve damar rahatsızlıkları vb.) ve mikrovasküler (göz, böbrek ve damar rahatsızlıkları vb) komplikasyonları ile toplumda morbidite ve mortalite oranlarında artışa neden olmaktadır. Ayrıca toplumdaki yanlış beslenme alışkanlıkları buna bağlı olarak fiziksel aktivitenin azalması, yaş ve kentsel stres etkenleri de göz önüne alındığında diyabetik hasta sayısı her geçen gün artış göstermektedir.

Diyabetin görülme sıklığı dünyanın çeşitli yerlerinde farklılıklar göstermekle birlikte günümüzde birçok ülkede mortaliteye sebebiyet veren ilk 5 hastalık içerisinde yer almaktadır. Diyabet tipleri içerisinde büyük öneme sahip olan Tip-1 diyabet, pankreastaki Langerhans adacıklarında yer alan β hücrelerinin deformasyonundan kaynaklanmaktadır. β hücreleri, insülinin üretildiği yerdir ve Tip-1 diyabetli bireylerde bu hücrelerin hasarından dolayı insülin üretimi gerçekleştirilememektedir. İnsülin eksikliği kanda hiperglisemiye yol açarak serbest oksijen türlerinin miktarındaki artışa ve de stres faktörlerinden olan HSP70 ve HSP72' nin ekspresyonunu artırarak antioksidan dengesinin bozulmasına sebep olmaktadır. Ayrıca günlük hayatımızda maruz kaldığımız manyetik alanlar da stres faktörlerinin artmasında rol oynamaktadır. Literatürde pulslu manyetik alanlarının HSP70 ve HSP72 stres faktörlerini arttırdığı belirtilmiştir. HSP70 stres faktörü, diyabet için biyomarker özelliği gösterirken; HSP72 sinyal blokörülüğü yaparak işlev göstermektedir. Serbest oksijen radikalleri ise canlı metabolizmasında belirli

bir seviyede olduğu takdirde yarar sağlarken hiperglisemiye bağlı olarak miktarlarının artışında hücre ölümüne kadar giden sonuçlara yol açmaktadır. Artan serbest oksijen radikal seviyesini azaltmak için organizma hücre içinde bulunan endojen antioksidan enzimlerin seviyesini arttırmakta veya organizma dışarıdan antioksidan özellikli maddeler almaktadır. Organizmada süper oksit dismutaz (SOD) ve katalaz (CAT) enzimlerini serbest oksijen radikallerini inhibe ederek oksidatif stresi yok etmektedir.

Beslenme ile dışarıdan alınan antioksidan özellikli maddeler arasında stilbenler yaygın olarak kullanılmaktadır. Stilbenler, fitoöstrojen olarak bilinmekle birlikte ağırlıklı olarak üzümün kabuğunda ve yaban mersininde bulunmaktadır. Resveratrol ve pterostilben gibi stilben türleri, çeşitli düzenleyici rollerinin yanı sıra serbest oksijen radikallerini inhibe edilmesinde ve kalp damarlarında üretilen nitrik oksit üzerinden kalp kasının düzenli kasılmasının rol oynamaktadır. Tip-1 diyabette önemli bir yeri olan nitrik oksit temelde serbest azot türevidir. Ancak hücre metabolizmasında önemli düzenleyici rolleri vardır. Bunların arasında en önemlisi kas kasılmasında gevşetici rol oynamasıdır. Nitrik oksitin kalsiyum ile bağlantılı işlev görmesi aynı zamanda dolaylı olarak kasılma proteinleri olan kalmodulin ve MYLK (miyozin hafif zincir kinaz)' ı da etkilemektedir. Nitrik oksitin oluşturduğu sinyal ile kalsiyum iyonunun hücre içinde artışı, kalsiyumun kalmodulin ile kompleks oluşturmasını ve MYLK ile ortak bir şekilde kas kasılmasında rol almasını sağlamaktadır. Diyabetik bireylerin aortalarında kasılma düzensizliklerinin olması, kasılma proteinlerinin işlevselliğinin azalmasından kaynaklı olduğu düşünülmektedir.

Son yıllarda diyabetin tedavisi kapsamında çeşitli farmakolojik ilaçlar, bitkisel ilaçlar ve non-farmakolojik yöntemler kullanılmaya başlanmıştır. Manyetik alan uygulamalarının nöron ateşlenmesi, kalsiyum iyon hareketi, membran potansiyelleri, endorfin düzeyleri, nitrik oksit ve dopamin düzeylerini, kas ve doku oksijenlenmesini, sinir rejenerasyonunu ve iyileşme sürecini etkilediği, kan glukoz seviyesinin artışını engellediği, kilo kaybı hızını azalttığı, mekanik allodini ve

termal analjezide duyarlılığı arttırdığı, inflamasyon modellerinde ödemi azalttığı ve diyabetik aorta kasında gevşemeler üzerine olumlu etkileri olduğu çalışmalarda gözlenmiştir. Fakat manyetik alanların hangi mekanizma üzerinden canlı organizmayı etkilediği açık değildir.

Yılmaz ve ark. (2013) normal ve streptozotosin ile indüklenen diyabetik sıçanlarda serum kolesterol, glukoz, ve trigliserid seviyelerinin normale dönmesini, damarsal hasarların giderilmesini ve özellikle aort halkalarında gevşeme yanıtının oluşmasında olumlu etkileri olan pulslu manyetik alanın (PMA) streptozotosin ile indüklenen diyabetik sıçanlarda ATP'ye duyarlı potasyum kanalları alt ünitelerinden olan Kir 6.1 ve Kir 6.2 üzerine olan etkilerini belirlemek için bir çalışma gerçekleştirmişlerdir. Diyabet, sıçanlarda streptozotosin uygulaması ile indüklenmiş ve diyabetik sıçanlara 1,5 mT şiddetinde pulslu manyetik alan tedavisi uygulamışlardır. Aortları kesilerek çıkarılan sıçanların aort dokularından mRNA izolasyonu yaparak cDNA haline çevirmişlerdir. mRNA ekspresyon düzeylerini belirlemek için Kir 6.1 ve Kir 6.2 mRNA'larına özgü primerler aracılığıyla real time PCR yapmışlar ve çalışmalarında, kullanılan PMA'nın, diyabetik sıçanlarda Kir 6.1 mRNA ekspresyonunu baskımlarken ve Kir 6.2 mRNA ekspresyonunu indüklediğini gözlemlemişlerdir. Sonuç olarak, PMA tedavisi aortta diyabete bağlı olarak ortaya çıkan endotel hasarlar ile ilişkilendirilmiş kasılma-gevşeme yanıtı ve vasküler tonda oluşan fonksiyon bozukluklarının kısmen iyileştirilmesini sağlamıştır diye düşünmüşlerdir.

Ergin ve arkadaşlarının (2013) yaptığı çalışmalar incelendiğinde, dışarıdan uygulanan resveratrol ve türevi pterostilben antioksidanlarının diyabette ve kalp hastalıklarında oksidan sistem ve buna bağlı olarak stres faktörleri üzerindeki düzenleyici rollerine rastlanmaktadır. Özellikle üzüm kabuğunda ve yaban mersininde bolca bulunan bu iki stilben antioksidan maddenin kalp iskemisinde, LDL oksidasyonunun azalmasında ve insülin sekresyonunun düzenlenmesinde önemli rolleri bulunmaktadır.

Turan ve ark. (2009) yaptıkları çalışmalarda antioksidanların diyabetik sıçanlarda asetilkolin (ACh; 10^{-9} - 10^{-4} M) uyarımıyla gerçekleşen endotel-bağımlı gevşeme bozukluklarının düzelme gösterdiğini tespit etmişlerdir (10^{-6} M fenilefrinle ön kasılma sağlanmıştır). Ayrıca antioksidan tedavilerinin diyabetik aortalarda ACh uyarımıyla ölçülen düşük cAMP üretim değerlerini düzelttiğini gözlemlemişlerdir.

Pall M.L. (2013) savunduğu modele göre manyetik alanların intrasellüler Ca^{2+} konsantrasyonun arttırması veya kalmodulin üzerine direkt etki ederek kalmodulin bağımlı sinyalin stimülasyonu ile cGMP sinyal yolağında cNOS aktivasyonu/NO artması/stimülasyonu sağladığını ve Ca^{2+} kanal blokörlerini bloklayıp yani voltaj bağımlı kalsiyum kanallarının aktivasyonunu sağlayabileceğini belirtmiştir.

Bayram ve ark. (2016) diyabetin; NO (nitrik oksit) yetersizliğine ve EDRF (Endotel Kaynaklı Gevşetici Faktör) değişikliklerine yol açarak mikrovasküler reaktivite ve yapısal mikroanjiyopati gibi diyabetik periferel nöropatiyi ağırlaştıran fonksiyonel bozukluklara neden olabileceği bildirilmişlerdir.

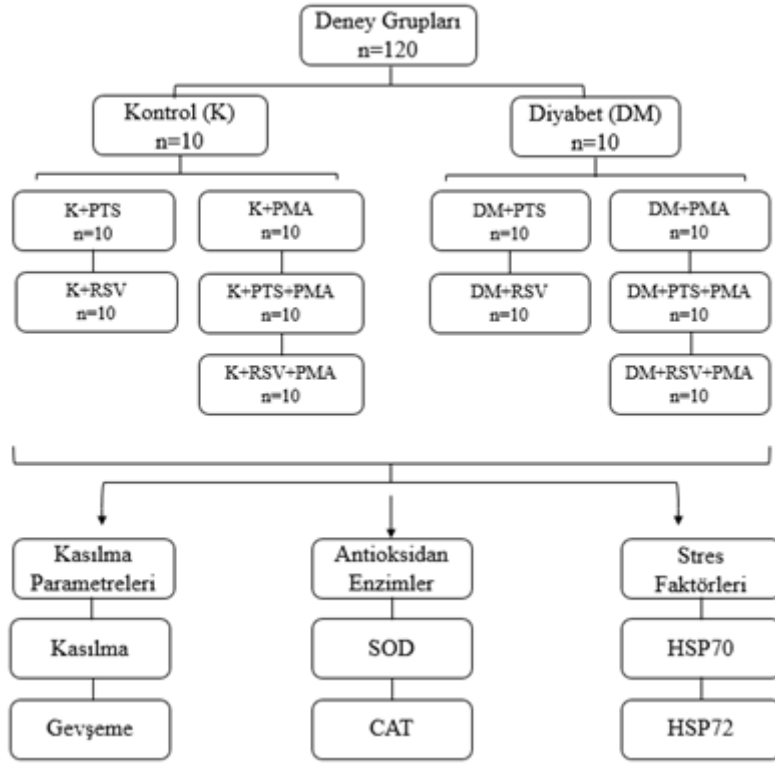
Son yıllarda diyabetin tedavisinde kullanılan farmakolojik ilaçların yanı sıra bitkisel ve non-farmakolojik yöntemlerle tedaviler kullanılmaya başlanmıştır. Yapılan literatür araştırmaları sonucunda diyabetik aorta kasının kasılma parametreleri üzerine antioksidan etkili stilbenlerin ve pulslu manyetik alan uygulamasının stres faktörleri ve kasılma proteinleri üzerine etkilerinin araştırıldığı çalışmaların yeteri kadar olmadığı gözlenmiştir. Bu nedenle projemiz sağlıklı ve Tip-1 diyabetli bireylerin gelişen teknoloji ile birlikte maruz kaldıkları pulslu manyetik alanın oluşturduğu stres faktörlerinin ve antioksidan beslenmenin aorta kasında kasılma parametreleri, kasılma proteinleri, antioksidan enzim seviyeleri ve stres faktörleri üzerine etkilerinin araştırılması üzerine planlanmıştır.

3. MATERYAL VE METOD**3.1. Deney Hayvanlarının Temini ve Etik Kurul Onayı**

Bu tez çalışması, Çukurova Üniversitesi Tıbbi Bilimler DeneySEL Araştırma ve Uygulama Merkezi (DETAUM) etik kurul onayı ile gerçekleştirildi. Deneyde Wistar Albino türü 120 adet erkek sıçan kullanıldı.

3.2. Deney Hayvanlarının Bakımı ve Grupların Belirlenmesi

Çalışmada ağırlıkları 250-300 g arasında değişen Wistar Albino türü 120 adet erkek sıçan kullanıldı. Sıçanlar Şekil 3.1’de gösterildiği gibi önce kontrol (K; n=10) ve diyabet (DM; n=10), sonra pulslu manyetik alan K+Pulslu manyetik alan (PMA; n=10), DM+PMA (n=10) daha sonra antioksidan grupları K+Pterostilbene (K+PTS; n=10), DM+PTS (n=10), Kontrol+Resvaratrol (K+RSV; n=10), DM+RSV (n=10), K+PTS+PMA (n=10), DM+PTS+PMA (n=10), K+RSV+PMA (n=10), DM+RSV+PMA (n=10) olmak üzere toplam 12 gruba ayrıldılar. Sıçanların sirkadyen ritmine uygun olarak bulundukları ortam 12 saat gece 12 saat gündüz olacak şekilde aydınlatıldı. Besin ürünü olarak pellet yem ve sıvı tüketimi için çeşme suyu kullanıldı. Oda sıcaklığı 24-26 °C aralığında tutuldu ve oda 24 saat havalandırıldı.



Şekil 3.1. Deney grupları diyagramı.



Şekil 3.2. Deney hayvanlarının bakımı.

3.3. Sıçanlarda Diyabet Olgusunun Geliştirilmesi

Diyabet grubu olarak belirlenen sıçanlara serum fizyolojik (SF) içerisinde 45 mg/kg/ml streptozotosin (STZ) çözülürölerek kuyruk veninden tek doz intravenoz (i.v; 45 mg/kg/mL) olarak enjekte edildi. STZ enjeksiyonunu takiben 48 saat sonra kuyruk veninden alınan kanın glukoz seviyesi ≥ 300 mg/dl (16,7 mmol/l) olanlar diyabetli kabul edildi ve deney grubuna dahil edildi, bu değerin altında olan sıçanlar çalışmaya dâhil edilmedi.



Şekil 3.3. Diyabet olgusunun oluşturulması

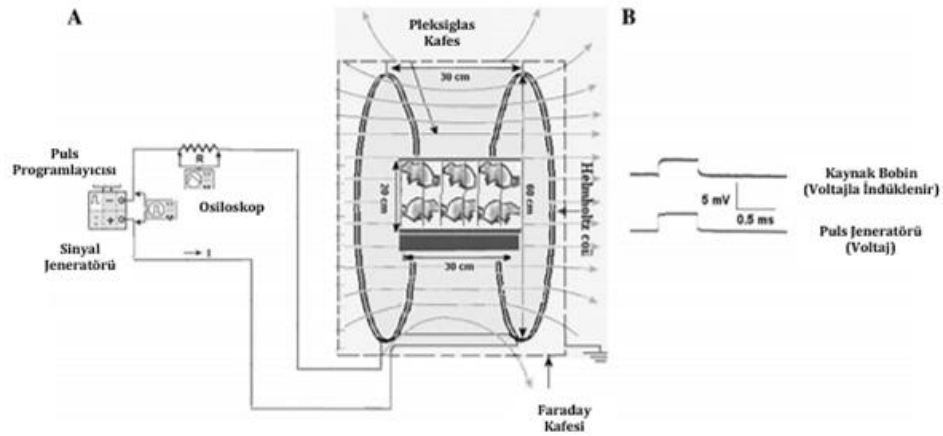
3.4. Düşük Frekanslı Pulsu Manyetik Alan (PMA) Sistemi ve Uygulanması

Çukurova Üniversitesi Tıbbi Bilimler Deneysel Araştırma ve Uygulama Merkezi (DETAUM) den alınan sıçanlar adaptasyonu için 1 hafta laboratuvar şartlarında kafeslerinde tutuldu. PMA uygulanacak deney grupları her gün, günde 1 saat ve günün aynı saatinde (09:00-10:00, veya 14:00-15:00), 1 saat boyunca PMA'ya (1,5 mT şiddetinde, 50 Hz frekansında ve yatay yönlü) maruz bırakıldı. Pulsu manyetik alan sistemi; elektrik akımı ve manyetik alan kaynağı Helmholtz bobinlerinden ve güç kaynağından oluşturuldu ve dışarıdan etki edebilecek manyetik ve elektriksel alanları izole etmek için Faraday kafesinin içine yerleştirildi. Düşük frekanslı pulsli manyetik alanın özelliği, manyetik alan sisteminin belirlenen frekansa (50Hz) belirlenen süre içerisinde (4 dk) zamanla

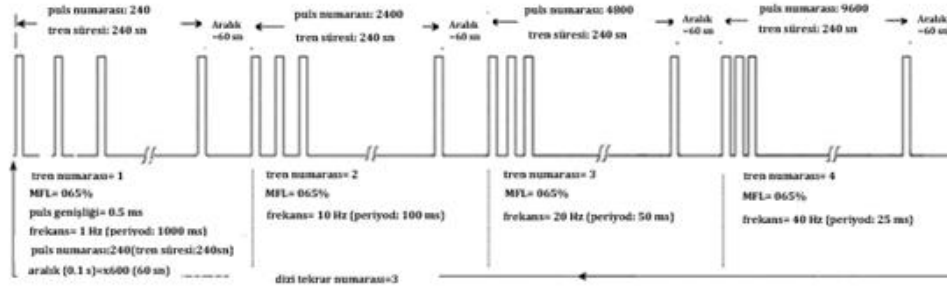
çıkmasıdır. PMA sistemi 4 dk boyunca 333kademeli olarak 50 Hz frekansına ulaşmakta ve 1 dk boyunca kapanmaktadır.



Şekil 3.4. Manyetik alan sistemi ve güç kaynağı



Şekil 3.5. Düşük frekanslı pulslu manyetik alan deney düzeneği



Şekil 3.6. Pulslu manyetik alan uygulaması

3.5. Antioksidan Resveratrol ve Pterostilbenenin Temini ve Uygulanması

Bu çalışmada kullanılan resveratrol (3,4',5-Trihydroxy-trans-stilbene) ve pterostilben (trans-3,5-dimethoxy-4'-hydroxystilbene) antioksidanları, Ç.Ü Biyofizik AD'nin New Jersey-USA menşeli Sabinsa şirketiyle (20 Lake Dr, East Windsor, NJ 08520, Birleşik Devletler) diyalogları neticesinde hibe olarak temin edildi. Kullanılan antioksidanların saflık derecelerini ve uygulanabilirliğini gösteren analiz sonuçları şirket tarafından ilaçlar ile birlikte gönderildi. Pterostilben ve resveratrol grupları olarak belirlenen sıçanlara, pterostilben ve resveratrol günlük optimal olarak 20mg/kg dozda, intraperitoneal (i.p) olarak %0,5 dimetil sülfoksit (DMSO) içeren tampon çözeltisi içerisinde çözündürülerek uygulandı.



Şekil 3.7. Antioksidanların intraperitoneal olarak uygulanması.

3.5.1. Deney Gruplarındaki Sıçanlardan Kan Alınması ve Doku Temini

Bir aylık deney süresince haftada bir kez olacak şekilde sıçanların kan glukoz seviyeleri ve ağırlıkları ölçüldü. Bir ay sonunda sıçanlar dekapite edilerek kalplerinden kanları alındı ve torasik aorta preparatları izole edildi. Alınan kan örneklerinden ELISA yöntemi için 2000 rpm 10 dk santrifüjleme ile serum elde edildi. Kas kasılması çalışmaları için kullanılacak aorta preparatları serum fizyolojik içerisinde temizlenerek kan ve artık dokulardan temizlenerek kasılma deneyi için hazırlandı.

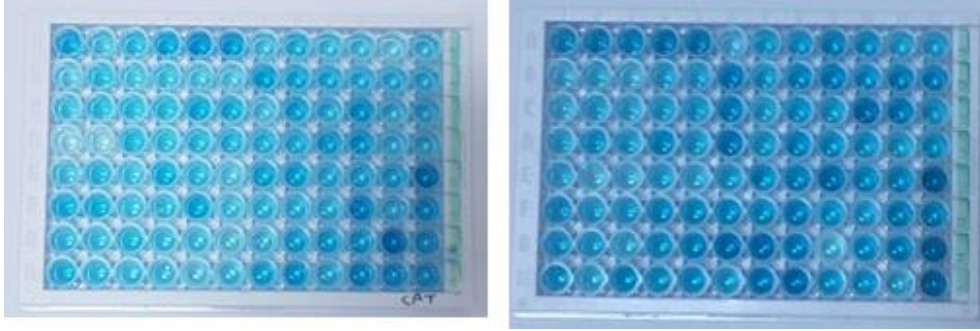
3.5.2. Elde Edilen Doku ve Serumlardan ELISA Analizi

Tüm gruplarda bulunan sıçanlardan stres faktörleri HSP70 ve HSP72, antioksidan enzimleri SOD ve CAT seviyelerini ölçmek için sıçanların kalplerinden kanları alındı ve vakumlu plastik jelli tüplere aktarıldı. Tüplerdeki kanlar 3500 rpm 5 dk 24°C' de santrifüj edilerek kan plazması ve serumun ayrımı sağlandı. Ayrılan serumlar -80°C' deki sıvı azot içerisinde analizleri yapılana kadar bekletildi. Protein analizleri için Sandviç ELISA tekniği tercih edildi.

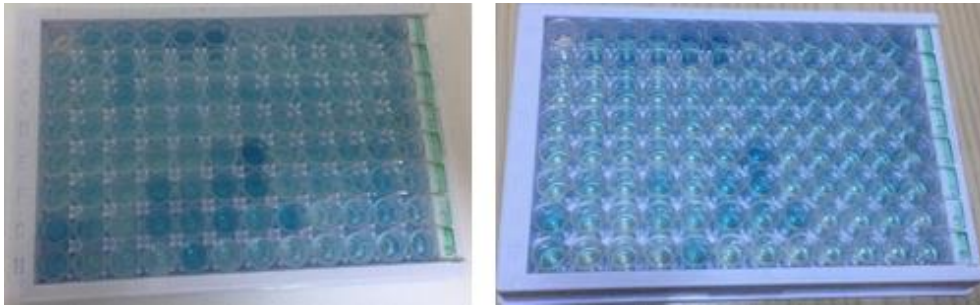
Sandviç ELISA metodu ile SOD, CAT, HSP70 ve HSP72 seviyelerinin ölçülmesi: Protein yapısında olan SOD, CAT, HSP70 ve HSP72'nin seviyeleri, sandviç ELISA metoduyla deney hayvanlarının kanlarından elde edilen serumlar ve izole edilen aortanın bir kısmının kullanılması ile ölçüldü. Her bir protein için ayrı özelliklere sahip SunRed ELISA rat kitleri temin edildi.

- a) ELISA kit standartları, serum örnekleri ve aorta doku homojenizasyonu yapılarak, mikroelisa stripinin üzerine eklendi.
- b) ELISA stripine bağlanan serumdaki proteinlerin üzerine (her bir protein için ayrı ayrı uygulanacak şekilde) enzim ile etiketlenmiş antikorlar eklendi ve inkübasyona bırakıldı.

- c) Stripler yıkama işlemine alınarak Kromojen solüsyonlar (A ve B) sırayla stripe eklendi ve stripte antikorların bağlanma derecesine bağlı olarak renk değişimleri (önce mavi sonra sarı) gözlemlendi.
- d) Renk değişiminde kullanılan solüsyonların yanlış bağlanmalar yapmasını engellemek için strip rengi sarıya dönünce durdurucu solüsyon eklendi.
- e) Stripte elde edilen örneklerin optik dansite (OD) değerleri ölçüldü. OD değeri, kuyucuklarda bulunan antikorlarla etkileşen proteinlerin 450 nm dalga boyu altında verdiği florokromik ışımaların sistemdeki dedektör tarafından algılanması ile ölçülmektedir. Protein etkileşim yoğunluğuna bağlı olarak florokromik ışınım miktarı artış göstermektedir.
- f) OD değerleri değerlendirilip konsantrasyon hesapları yapıldı.



Şekil 3.8. ELISA yöntemi ile a. Süperoksit dismutaz, b. Katalaz



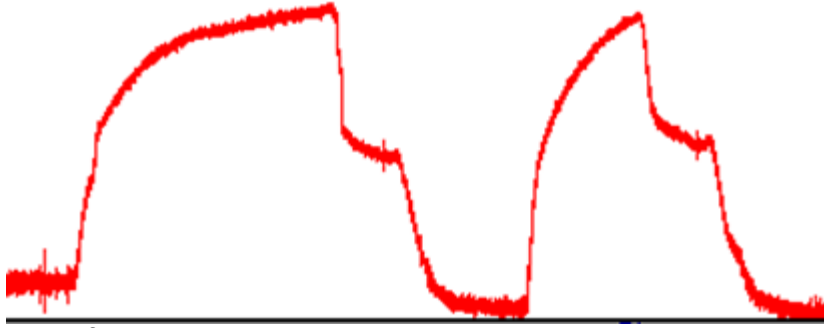
Şekil 3.9. ELISA yöntemi ile a. HSP70, b.HSP72

3.6. İzole Organ Banyosu Sistemi

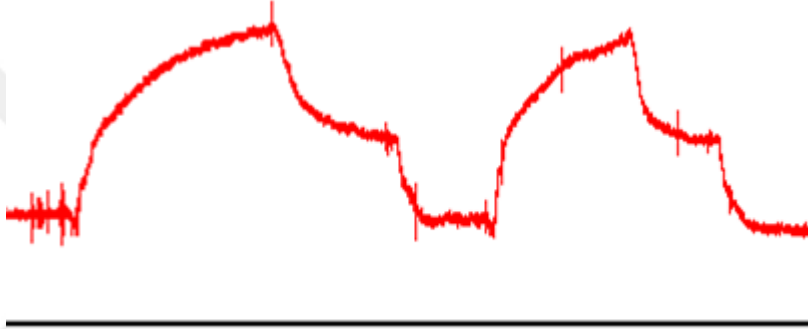
Dekapite yöntemiyle kalplerinden kan alınan sıçanlardan izole edilen torasik aorta preparatlarından yağ ve kas dokusu temizlendi ve 2-3 mm genişliğinde halkalar oluşturuldu. 2-3 mm genişliğindeki aorta halkaları Krebs çözeltisi içeren (mmol/L: NaCl 120, KCl, 4.8, CaCl₂ 2.5, MgCl₂ 1.4, NaHCO₃ 25, glukoz 11), banyo sıcaklığı 37°C olan ve %5 CO₂ + %95 O₂ gaz karışımı ile devamlı gazlandırılan 10 ml'lik organ banyolarına asıldı. Banyo ortamında aorta halkaları 1-1,5 g'lık ön gerim etkisinde dengelenme periyodunda bekletildi. Sonra aorta halkalarında, kasılmada rol oynayan fenilefrin ajanı kasılma gözlemlendi. Ardından asetilkolin ve sodyum nitroprussid ajanları ile aortalarda kas gevşemesi kayıtları. Sıçan aortalarından kayıt edilen kasılma ve gevşeme parametreleri BIOPAC MP35 sistemi ile bilgisayar ortamına aktararak kayıtları.



Şekil 3.10. A) İzole edilen aorta preparatı B) İzole organ sistemi ve kas kasılma Parametreleri kayıt sistemi



Şekil 3.11. 10^{-6} M Asetilkolin (Ach) ile kas gevşemesi



Şekil 3.12. 10^{-6} M Sodyum nitroprüssit (SNP) ile kas gevşemesi

3.7. İstatistiksel Analiz

Deney sonucunda sıçanlardan elde edilen torasik aorta ve kan serumundan ölçülen parametrelerin istatistiksel analizi $p < 0,05$ değeri baz alınarak ve %95'lik güven aralığı esas alınarak gerçekleştirildi. Ağırlık (g) ve kan glukoz (mg/dL) değerleri haftalık ve gruplar arası; SOD (u/mL), CAT (u/mL), HSP70 (u/mL), HSP72 (u/mL) ve kasılma parametreleri yalnızca gruplar arası İkili Karşılaştırma (Pairwise Comparations) yöntemi kullanılarak yapıldı. İstatistiksel analizler, Çukurova Üniversitesi Biyoistatistik Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi.



4. BULGULAR VE TARTIŞMA

Literatürde diyabetin sebep olduğu çeşitli komplikasyonlarından biri olan kalp rahatsızlıkları üzerine antioksidanların ve manyetik alanın etkilerini araştıran çalışma sayısı yeterli değildir. Bu nedenle çalışmamızda diyabetin STZ ile indüklenen deneysel modelinde diyabetle birlikte görülen kalp-damar rahatsızlıklarına PMA ve antioksidan uygulamalarının diyabetin tedavisinde alternatif tedavi yöntemleri arasında yer alıp almayacağı araştırıldı. Bir ay boyunca belirlenen deney gruplarına; manyetik alan, antioksidan ve her ikisinin kombini uygulandı ve deney sonunda sıçanlar dekapite edilerek kalplerinden kan alındı ve toraksik aortaları çıkarıldı. Alınan kanlardan protein analizi için serum elde edildi ve ELISA yöntemi ile analizler gerçekleştirildi. İzole edilen aortanın bir kısmı da protein analizi için homojen edilerek ELISA yönteminde kullanıldı ve kalan kısmı kasılma parametrelerinin incelenmesinde kullanıldı. Aort kasının kasılma parametreleri gram kuvveti (gf) kullanılarak analiz edildi. Diyabetik aortali sıçanların kontrollere göre kasılma kuvvetlerinin arttığı, yüzdesel olarak gevşeme sürelerinin kısaldığı bilinmektedir. Ancak manyetik alan ve antioksidan uygulamalarından sonra aortların kasılma kuvvetlerinde kontrol düzeyinde düşüş ve yüzdesel olarak gevşeme sürelerinde artış olduğu gözlemlendi. ELISA yöntemi ile stres faktörleri ve antioksidan enzim seviyeleri analiz edildi. Uygulanan kombine tedavi yöntemi PMA ve antioksidan uygulamaları diyabetten kaynaklı olarak yükselen kasılma protein seviyelerinin azalışına; azalan antioksidan enzim seviyelerinin artışına ve artan stres faktörlerinin azalışına yol açabileceği gözlemlendi. Yapılan deney sonunca bu parametreler üzerinde en efektif etkinin manyetik alan ile beraber uygulanan pterostilbene antioksidanının kombine uygulandığı tedavi yöntemi olabileceği düşünüldü. Daha sonra PMA ile beraber uygulanan resveratrol antioksidanı, yalnızca düşük frekanslı pulslu manyetik alan uygulanması, yalnızca pterostilbene ve yalnızca resveratrol uygulamalarının etkinlik gücünün bu sıralama ile yapılabileceği gözlemlendi. Yapılan istatistik analizler sonucunda sıçanların

haftalık olarak ölçülen ağırlık ve glukoz değerlerinin de bu değerlendirmeleri destekler nitelikte olduğu varsayıldı.

4.1. Deney Gruplarındaki Sıçanların Vücut Ağırlıklarının Ölçümleri

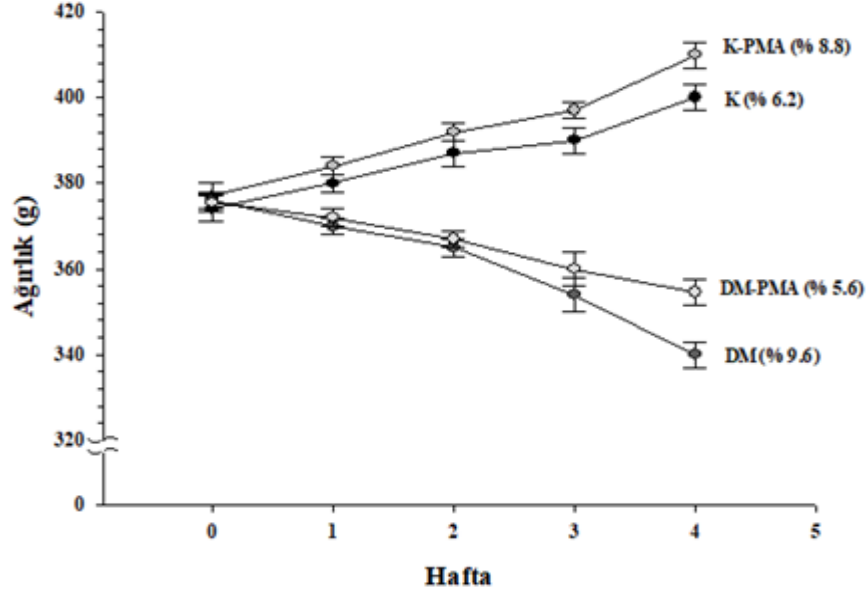
Kontrol, diyabet, pulslu manyetik alana maruz bırakılan ve antioksidan uygulanan tüm sıçanların ağırlıkları, deney süresi olan bir ay boyunca haftada 1 kez gram (g) olarak ölçüldü.

K ve K+PMA gruplarında bulunan sıçanların ağırlıkları deney başlangıcına göre bir ay sonunda sırasıyla % 6,2 ve % 8,8 oranlarında artarken DM ve DM+PMA gruplarındaki sıçanların ağırlıkları sırasıyla % 9,6 ve % 5,6 oranlarında azaldığı gözlemlendi (Şekil 4.1). Sonuçlar ortalama $\pm$ standart hata olarak Çizelge 4.1’de gösterildi.

Çizelge 4.1. K, DM, K+PMA ve DM+PMA gruplarında bulunan sıçanların bir ay boyunca haftada 1 kez ölçülen ağırlıkları (ortalama $\pm$ standart hata).

AĞIRLIK (g)				
Hafta	Kontrol	K+PMA	DM	DM+PMA
0	372,8 $\pm$ 5,3	374,0 $\pm$ 6,1	375,5 $\pm$ 5,7	375,0 $\pm$ 4,7
1	379,0 $\pm$ 3,8	384,6 $\pm$ 3,6	364,4 $\pm$ 2,9	369,6 $\pm$ 3,0
2	385,2 $\pm$ 2,8	392,0 $\pm$ 2,5	354,7 $\pm$ 3,0	364,9 $\pm$ 2,5
3	390,0 $\pm$ 2,5	400,0 $\pm$ 1,5	348,9 $\pm$ 2,6	360,0 $\pm$ 2,5
4	397,2 $\pm$ 1,9	409,6 $\pm$ 2,0	340,0 $\pm$ 2,5	354,6 $\pm$ 3,2

*p<0,05 değeri dikkate alınarak yapılan istatistiksel analize göre, DM ve DM+PMA gruplarındaki sıçanların ağırlıklarının K’ye ve birbirlerine göre ortalamaları arasındaki farklar anlamlı bulundu.



Şekil 4.1. Kontrol, diyabet ve pulslu manyetik alana maruz kalan deney gruplarında bulunan sıçanların haftalara göre ağırlık (g) ve yüzde değerleri.

Şekil 4.1’de, K, K+PMA, DM ve DM+PMA deney gruplarında bulunan sıçanların haftalık ağırlık (g) ölçümleri ve ilk haftaki ağırlıkları ile son haftaki ağırlıkları arasındaki kilo artış ve azalış yüzde olarak gösterildi.

K, K+PMA, DM ve DM+PMA deney gruplarındaki sıçanların, 1 ay sonunda kilo artış ve azalış değerleri arasında anlamlılık olup olmadığı İkili Karşılaştırma (Pairwise Comparisons) yöntemi kullanılarak istatistiksel olarak analiz edildi.

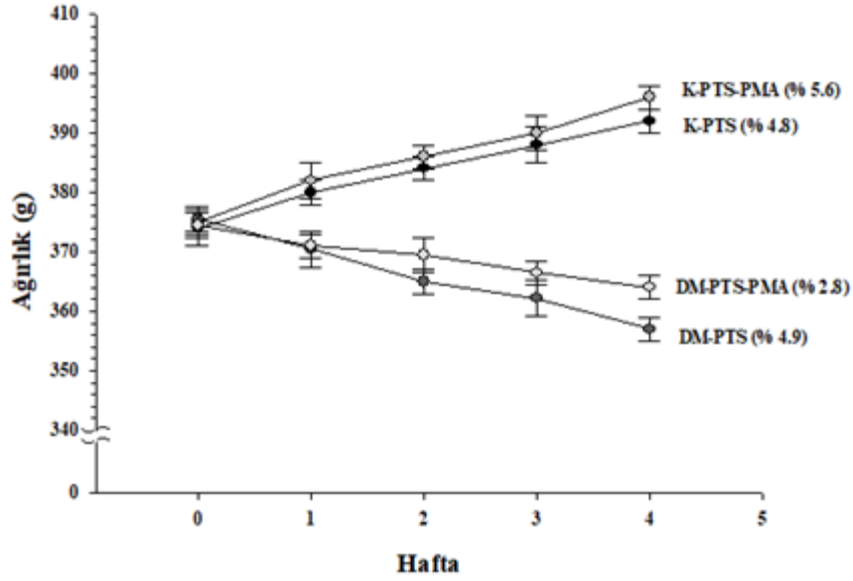
Haftalar arası yapılan ikili karşılaştırmalarda kilo artışında K grubu üzerine PMA’nın belirgin bir etkisi gözlenmezken DM gruplarına manyetik alanın uygulanmasının kilo kaybını yavaşlattığı gözlemlendi.

K+PTS ve K+PTS+PMA gruplarında bulunan sıçanların ağırlıklarının deney sonucunda sırasıyla % 4,8 ve % 5,6 oranlarında artarken DM+PTS ve DM+PTS+PMA gruplarındaki sıçanların ağırlıklarının sırasıyla % 4,9 ve % 2,8 oranlarında azaldığı gözlemlendi (Şekil 4.2). Sonuçlar ortalama $\pm$ standart hata olarak Çizelge 4.2’de gösterildi.

Çizelge 4.2. K+PTS, DM+PTS, K+PTS+PMA ve DM+PTS+PMA gruplarda bulunan sıçanların deney boyunca haftada 1 kez ölçülen ağırlıkları (ortalama $\pm$ standart hata).

AĞIRLIK (g)				
Hafta	K+PTS	K+PTS+PMA	DM+PTS	DM+PTS+PMA
0	374,0 $\pm$ 1,5	374,6 $\pm$ 3,0	374,9 $\pm$ 3,3	374,5 $\pm$ 3,0
1	380,4 $\pm$ 2,0	381,6 $\pm$ 2,0	370,5 $\pm$ 3,0	372,0 $\pm$ 2,5
2	384,0 $\pm$ 1,5	386,0 $\pm$ 1,5	365,1 $\pm$ 2,6	369,9 $\pm$ 2,6
3	388,0 $\pm$ 1,5	390,8 $\pm$ 2,5	362,2 $\pm$ 2,2	366,2 $\pm$ 2,4
4	392,4 $\pm$ 1,8	396,4 $\pm$ 2,7	357,1 $\pm$ 2,7	364,2 $\pm$ 2,9

*p<0,05 değeri dikkate alınarak yapılan istatistiksel analize göre, DM+PTS ve DM+PTS+PMA gruplarındaki sıçanların ağırlıklarının kontrolüne ve birbirlerine göre ortalamaları arasındaki farklar anlamlı bulundu.



Şekil 4.2. Pterostilbene antioksidanı uygulanmış kontrol (K), diyabet (DM) ve pulslu manyetik alana maruz kalan deney gruplarında bulunan sıçanların haftalara göre ağırlık (g) ve yüzde değerleri.

Şekil 4.2’de, K+PTS, K+PTS+PMA, DM+PTS ve DM+PTS+PMA deney gruplarda bulunan sıçanların haftalık ağırlık (g) ölçümleri ve ilk haftaki ağırlıkları ile son haftadaki ağırlıkları arasındaki kilo artış ve azalış değerleri yüzde olarak gösterildi.

K+PTS, K+PTS+PMA, DM+PTS ve DM+PTS+PMA deney gruplarındaki sıçanların deney boyunca kilo artış ve azalış değerleri arasında anlamlılık olup olmadığı İkili Karşılaştırma (Pairwise Comparations) yöntemi ile istatistiksel olarak analiz edildi.

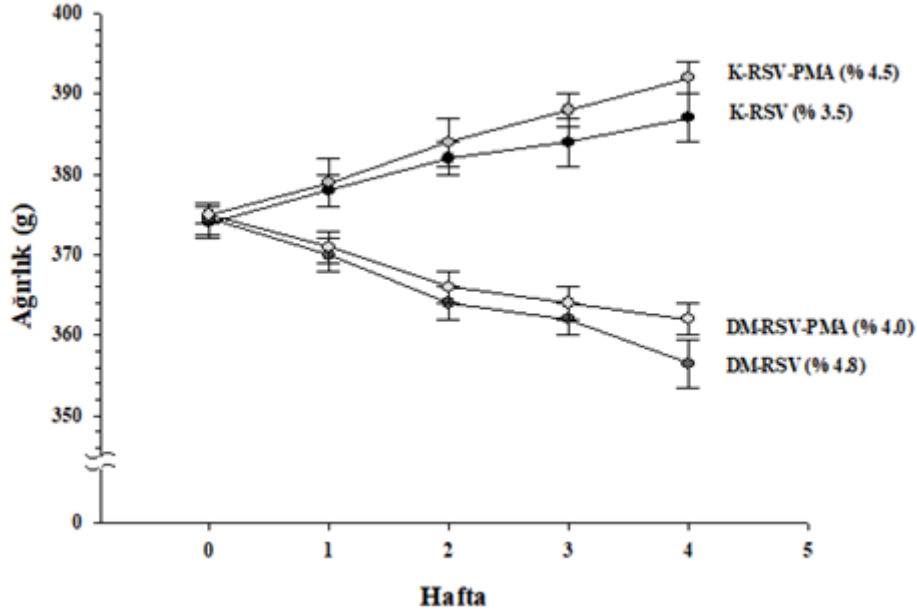
Haftalar arası yapılan ikili karşıtırmalar doğrultusunda kilo artışında K+PTS grubu üzerine PMA’nın belirgin bir etkisi gözlenmezken, pterostilbene uygulanan DM gruplarının manyetik alana maruz bırakılması ile diyabet gruplarındaki kilo kaybının yavaşlamasına yol açtığı gözlemlendi.

K+RSV ve K+RSV+PMA gruplarında bulunan sıçanların ağırlıklarının deney sonucunda sırasıyla % 3,5 ve % 4,5 oranlarında artarken DM+RSV ve DM+RSV+PMA gruplarındaki sıçanların ağırlıklarının sırasıyla % 4,8 ve % 4,0 oranlarında azaldığı gözlemlendi (Şekil 4.3). Sonuçlar, ortalama $\pm$ standart hata olarak Çizelge 4.3’te gösterildi.

Çizelge 4.3. K+RSV, DM+RSV, K+RSV +PMA ve DM+RSV +PMA gruplarda bulunan sıçanların deney boyunca haftada 1 kez ölçülen ağırlıkları (ortalama $\pm$ standart hata).

AĞIRLIK (g)				
Hafta	K+RSV	K+RSV+PMA	DM+RSV	DM+RSV+PMA
0	374,0 $\pm$ 2,5	374,8 $\pm$ 1,9	375,2 $\pm$ 3,0	375,0 $\pm$ 2,5
1	377,6 $\pm$ 2,0	379,8 $\pm$ 2,8	372,0 $\pm$ 2,5	371,0 $\pm$ 2,5
2	381,2 $\pm$ 1,9	383,4 $\pm$ 2,4	367,1 $\pm$ 2,7	367,2 $\pm$ 2,7
3	383,8 $\pm$ 2,8	387,6 $\pm$ 2,0	362,3 $\pm$ 2,3	364,0 $\pm$ 2,5
4	386,6 $\pm$ 2,7	392,4 $\pm$ 2,0	356,3 $\pm$ 3,4	360,1 $\pm$ 2,7

*p<0,05 değeri dikkate alınarak yapılan istatistiksel analize göre, DM+RSV ve DM+RSV+PMA gruplarındaki sıçanların ağırlıklarının kontrolüne ve birbirlerine göre ortalamaları arasındaki farklar anlamlı bulundu.



Şekil 4.3. Resvertatol antioksidanı uygulanmış kontrol (K), diyabet (DM) ve pulslu manyetik alana maruz kalan deney gruplarında bulunan sıçanların haftalara göre ağırlık (g) ve yüzde değerleri.

Şekil 4.3'te, K+RSV, DM+RSV, K+RSV+PMA ve DM+RSV+PMA deney gruplarının haftalık ağırlık (g) ölçümleri ve ilk haftadaki ağırlıkları ile son haftadaki ağırlıkları arasındaki kilo artış ve azalış değerleri yüzde olarak gösterildi.

K+RSV, DM+RSV, K+RSV+PMA ve DM+RSV+PMA deney gruplarındaki sıçanların deney sürecince kilo artış ve azalış değerleri arasında anlamlılık olup olmadığı İkili Karşılaştırma (Pairwise Comparisons) yöntemi kullanılarak yapıldı.

Haftalar arası yapılan ikili karşılaştırmalar doğrultusunda kilo artışında K+RSV grubu üzerine PMA'nın belirgin bir etkisi gözlenmezken resveratrol uygulanmış DM gruplarına manyetik alanın uygulanması ile diyabet gruplarındaki kilo kaybının yavaşlamasına yol açtığı gözlemlendi.

4.2. Deney Gruplarındaki Sıçanların Kan Glukoz Ölçümleri

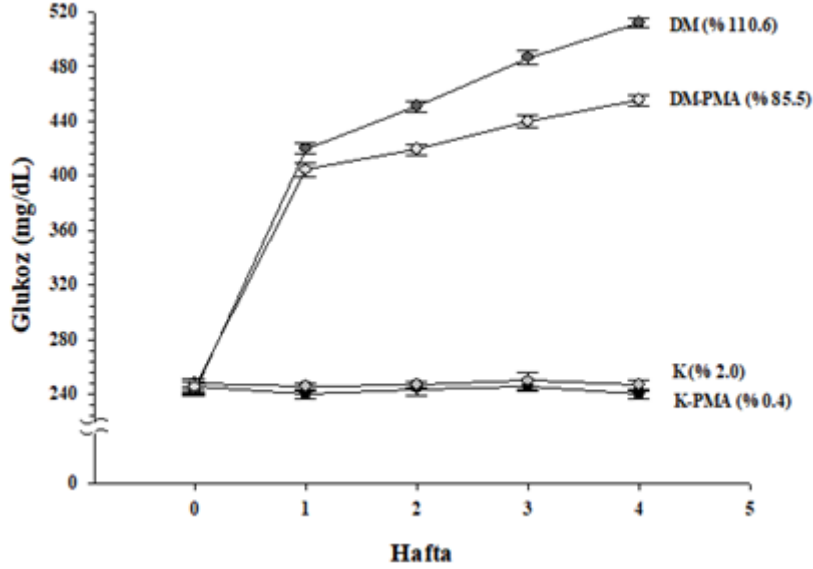
Kontrol, diyabet, manyetik alana maruz bırakılan ve antioksidan uygulanan tüm sıçanların kan glukoz değerleri (mg/dL) deney boyunca (1 ay) haftada 1 kez ölçüldü.

K ve K+PMA gruplarında bulunan sıçanların kan glukoz değerleri deney sonucunda sırasıyla % 2,0 ve % 0,4 oranlarında iken DM ve DM +PMA gruplarındaki sıçanların kan glukoz seviyelerinde sırasıyla % 110,6 ve % 85,5 oranlarında artış gözlemlendi (Şekil 4.4). Sonuçlar ortalama $\pm$ standart hata olarak Çizelge 4.4’de gösterildi.

Çizelge 4.4. K, DM, K+PMA ve DM+PMA gruplarının 1 ay boyunca haftada 1 kez ölçülen kan glukoz değerleri (ortalama $\pm$ standart hata).

KAN GLUKOZ (mg/dL)				
Hafta	Kontrol	K+PMA	DM	DM+PMA
0	245,2 $\pm$ 9,0	246,0 $\pm$ 8,8	243,0 $\pm$ 3,7	244,8 $\pm$ 3,0
1	240,0 $\pm$ 2,5	246,0 $\pm$ 1,5	407,9 $\pm$ 5,6	404,6 $\pm$ 3,2
2	243,6 $\pm$ 2,3	246,0 $\pm$ 3,5	450,9 $\pm$ 3,6	420,3 $\pm$ 3,9
3	246,0 $\pm$ 8,8	244,4 $\pm$ 13,5	485,9 $\pm$ 2,9	440,0 $\pm$ 2,9
4	240,8 $\pm$ 2,7	247,2 $\pm$ 2,3	512,8 $\pm$ 3,4	455,4 $\pm$ 3,2

*p<0.05 değeri esas alınarak yapılan istatistiksel analize göre, DM ve DM+PMA gruplarının K’ye ve kendi aralarındaki kıyaslamaya göre değerlendirilmesinde anlamlı bir fark bulundu.



Şekil 4.4. Kontrol, diyabet ve manyetik alana maruz kalan deney gruplarına ait haftalık kan glukoz (mg/dL) ölçümleri ve yüzde olarak değişim değerleri.

Şekil 4.4’de, K, DM, K+PMA ve DM+PMA deney gruplarının haftalık kan glukoz değerleri mg/dL cinsinden ve ilk haftaki ile son haftaki kan glukoz değerleri arasındaki artış ve azalış yüzde olarak gösterildi.

K, DM, K+PMA ve DM+PMA deney gruplarındaki sıçanların deney sürecince kan glukoz değerlerindeki artış ve azalış değerleri arasında anlamlılık olup olmadığı İkili Karşılaştırma (Pairwise Comparations) yöntemi kullanılarak yapıldı.

Haftalar arası yapılan ikili karşılatırmalar doğrultusunda kan glukoz seviyesinde kontrol grubu üzerine PMA’nın belirgin bir etkisi gözlenmezken DM gruplarında kan glukoz seviyesindeki artışın yavaşlamasına yol açtığı gözlemlendi.

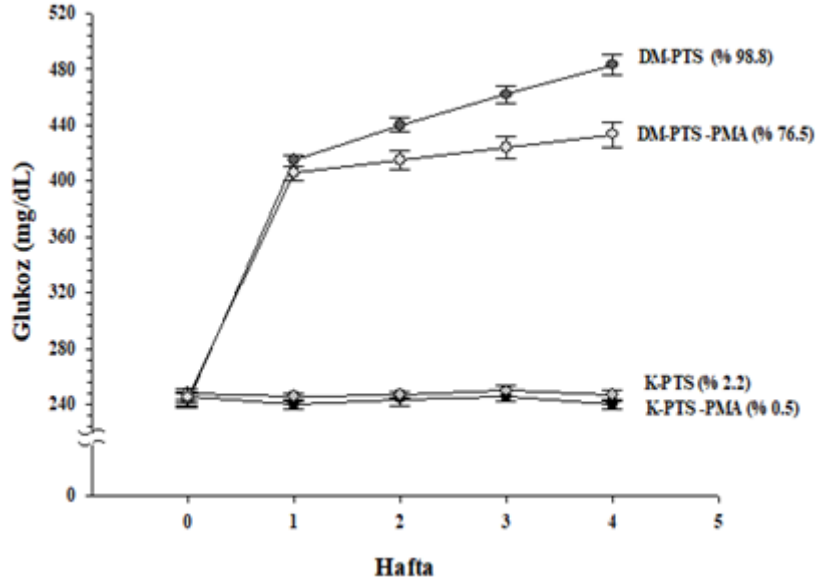
K+PTS ve K+ PTS+PMA gruplarında bulunan sıçanların kan glukoz değerleri deney sonucunda sırasıyla % 2,2 ve % 0,5 oranlarında iken DM+ PTS ve DM+ PTS+PMA gruplarındaki sıçanların kan glukoz seviyelerinde sırasıyla %

98,8 ve % 76,6 oranlarında artış gözlemlendi (Şekil 4.5). Sonuçlar ortalama $\pm$ standart hata olarak Çizelge 4.5'te gösterildi.

Çizelge 4.5. K+PTS, DM+PTS, K+PTS+PMA ve DM+PTS+PMA gruplarının deney sürecince haftada 1 kez ölçülen kan glukoz değerleri (ortalama $\pm$ standart hata)

KAN GLUKOZ (mg/dL)				
Hafta	K+PTS	K+PTS+PMA	DM+PTS	DM+PTS+PMA
0	245,2 $\pm$ 9,0	246,0 $\pm$ 8,8	243,0 $\pm$ 3,7	244,8 $\pm$ 3,0
1	239,4 $\pm$ 1,9	245,6 $\pm$ 2,0	415,0 $\pm$ 3,1	405,8 $\pm$ 2,9
2	242,4 $\pm$ 2,3	245,4 $\pm$ 3,3	440,3 $\pm$ 3,1	415,3 $\pm$ 3,4
3	247,0 $\pm$ 5,5	247,8 $\pm$ 7,0	462,4 $\pm$ 3,1	424,2 $\pm$ 2,9
4	241,0 $\pm$ 2,6	246,8 $\pm$ 1,9	483,4 $\pm$ 2,4	433,5 $\pm$ 3,1

*p<0.05 değeri esas alınarak yapılan istatistiksel analize göre DM+ PTS ve DM+PTS+PMA gruplarının kontrolüne ve birbirlerine göre karşılaştırmalarının değerlendirilmesinde anlamlı bir fark bulundu.



Şekil 4.5. Pterostilbene uygulanan kontrol, diyabet ve manyetik alana maruz kalan deney gruplarına ait haftalık kan glukoz (mg/dL) ölçümleri ve yüzde değişim değerleri.

Şekil 4.5'te, K+PTS, DM+PTS, K+PTS+PMA ve DM+PTS+PMA deney gruplarının haftalık kan glukoz (mg/dL) değerleri ve ilk haftaki ile son haftaki kan glukoz değerleri arasındaki artış ve azalış yüzde olarak gösterildi.

K+PTS, DM+PTS, K+PTS+PMA ve DM+PTS+PMA deney gruplarındaki sıçanların deney sürecince kan glukoz (mg/dL) değerlerindeki artış ve azalış değerleri arasında anlamlılık olup olmadığı İkili Karşılaştırma (Pairwise Comparisons) yöntemi kullanılarak yapıldı.

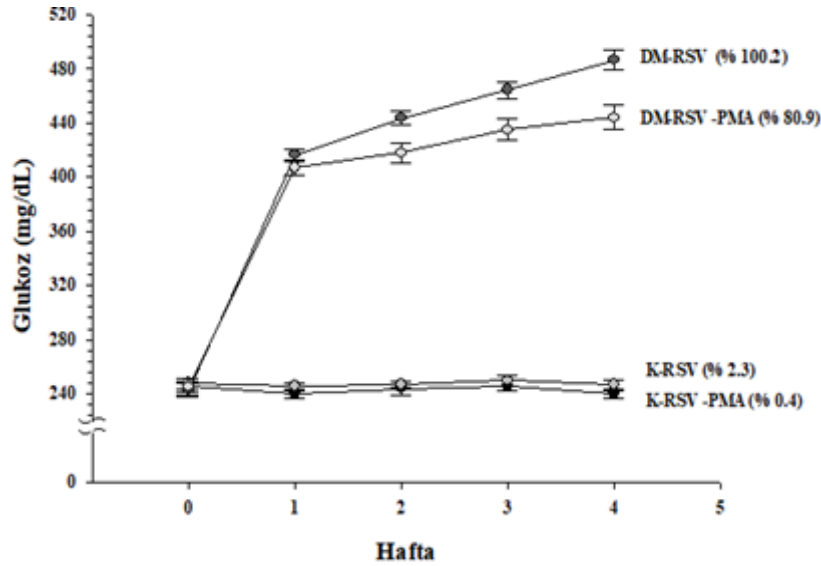
Haftalar arası yapılan ikili karşılatırmalar doğrultusunda kan glukoz seviyesinde kontrol grupları üzerine PMA'nın belirgin bir etkisi gözlenmezken pterostilbene ile beraber uygulanan manyetik alanın, diyabet gruplarına kan glukoz seviyesindeki artışın yavaşlamasına yol açtığı gözlemlendi.

K+RSV ve K+RSV+PMA gruplarında bulunan sıçanların kan glukoz değerleri deney sonucunda sırasıyla % 2,3 ve % 0,4 oranlarında iken DM+RSV ve DM+ RSV+PMA gruplarındaki sıçanların kan glukoz seviyelerinde sırasıyla % 100,2 ve % 80,9 oranlarında artış gözlemlendi (Şekil 4.6). Sonuçlar ortalama $\pm$ standart hata olarak Çizelge 4.6'da gösterildi.

Çizelge 4.6. K+RSV, DM+RSV, K+RSV+PMA ve DM+RSV+PMA gruplarının deney sürecince haftada 1 kez ölçülen kan glukoz değerleri (ortalama $\pm$ standart hata)

KAN GLUKOZ (mg/dL)				
Hafta	K+RSV	K+RSV+PMA	DM+RSV	DM+RSV+PMA
0	245,2 $\pm$ 2,5	246,0 $\pm$ 2,5	243,0 $\pm$ 1,8	244,8 $\pm$ 1,8
1	239,4 $\pm$ 1,3	245,6 $\pm$ 1,3	415,8 $\pm$ 0,9	406,4 $\pm$ 0,9
2	242,4 $\pm$ 1,4	245,4 $\pm$ 1,4	443,9 $\pm$ 1,0	417,3 $\pm$ 1,0
3	247,0 $\pm$ 1,9	247,8 $\pm$ 1,9	464,9 $\pm$ 1,3	435,0 $\pm$ 1,3
4	241,0 $\pm$ 1,2	246,8 $\pm$ 1,2	486,4 $\pm$ 0,8	444,4 $\pm$ 0,8

*p<0.05 değeri esas alınarak yapılan istatistiksel analize göre DM+RSV ve DM+RSV+PMA gruplarının kontrolüne ve kendi aralarındaki kıyaslamaya göre değerlendirilmesinde anlamlı bir fark bulundu.



Şekil 4.6. Resveratrol uygulanmış kontrol, diyabet ve manyetik alana maruz kalan deney gruplarına ait haftalık kan glukoz ölçümleri ve yüzde değişim değerleri.

Şekil 4.6’da, K+RSV, DM+RSV, K+RSV+PMA ve DM+RSV+PMA deney gruplarının haftalık kan glukoz (mg/dL) değerleri ve ilk haftaki ile son haftaki kan glukoz değerleri arasındaki artış ve azalış yüzde olarak gösterildi.

K+RSV, DM+RSV, K+RSV+PMA ve DM+RSV+PMA deney gruplarındaki sıçanların deney sürecince kan glukoz değerlerindeki artış ve azalış değerleri arasında anlamlılık olup olmadığı İkili Karşılaştırma (Pairwise Comparisons) yöntemi kullanılarak yapıldı.

Haftalar arası yapılan ikili karşılaştırmalar doğrultusunda kan glukoz seviyesinde kontrol grupları üzerine PMA’nın belirgin bir etkisi gözlenmezken resveratrol ile beraber uygulanan manyetik alanın, diyabet gruplarında kan glukoz seviyesindeki artışın yavaşlamasına yol açtığı gözlemlendi.

4.3. Sıçanların Aort Kasının Kasılma Parametrelerinin Ölçülmesi

Kontrol, diyabet, pulslu manyetik alana maruz bırakılmış ve antioksidan uygulanmış tüm deney gruplarından sıçanlar dekapite edildikten sonra elde edilen

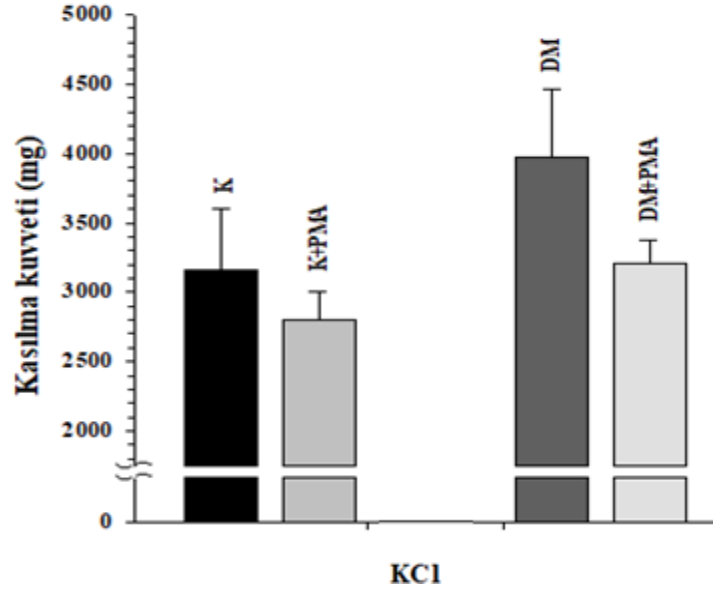
aort kasında kasılma parametreleri; 40 mM KCl çözeltisi ile kasılma kuvveti (mg) ve 10^{-6} M ACh ve SNP ajanları ile gevşeme yüzdesi (%) ölçüldü ve BIOPAC MP35 kayıt sistemi ile kayıtları.

K, K+PMA, DM ve DM+PMA gruplarında bulunan sıçanların kasılma kuvvetleri sırasıyla 3157,0g, 2805,0g, 3978,0g ve 3207,0g olarak ölçüldü (Şekil 4.7). Sonuçlar ortalama $\pm$ standart hata olarak Çizelge 4.7’de gösterildi.

Çizelge 4.7. K, DM, K +PMA ve DM +PMA gruplarda bulunan sıçanların deney sonunda sıçanlardan elde edilen aorta kasının kasılma kuvvetleri (ortalama $\pm$ standart hata).

KASILMA KUVVETİ (mg)				
40 mM KCl	K	K+PMA	DM	DM+PMA
	3157,0 $\pm$ 447,0	2805,0 $\pm$ 200,3	3978,0 $\pm$ 481,5	3207,0 $\pm$ 171,7

*p<0,05 değeri dikkate alındığında yapılan istatistiksel analize göre, DM ve DM+PMA gruplarında bulunan sıçanların kontrolüne ve kendi aralarında karşılaştırıldığı zaman anlamlı bir fark bulundu.



Şekil 4.7. Kontrol, diyabet ve pulslu manyetik alana maruz kalan deney gruplarındaki sıçanların torasik aorta kaslarının 40 mM KCl çözeltisi ile elde edilen kasılma kuvvetleri (mg) değerleri.

Şekil 4.7’de, K, DM, K+PMA ve DM+PMA deney gruplarda bulunan sıçanların aort kasının kasılma kuvveti (mg) cinsinden gösterildi.

K, DM, K+PMA ve DM+PMA deney gruplarındaki sıçanların deney sonucunda elde edilen aorta kasının kasılma kuvvetindeki değişim değerleri arasında anlamlılık olup olmadığı İkili Karşılaştırma (Pairwise Comparisons) yöntemi kullanılarak yapıldı.

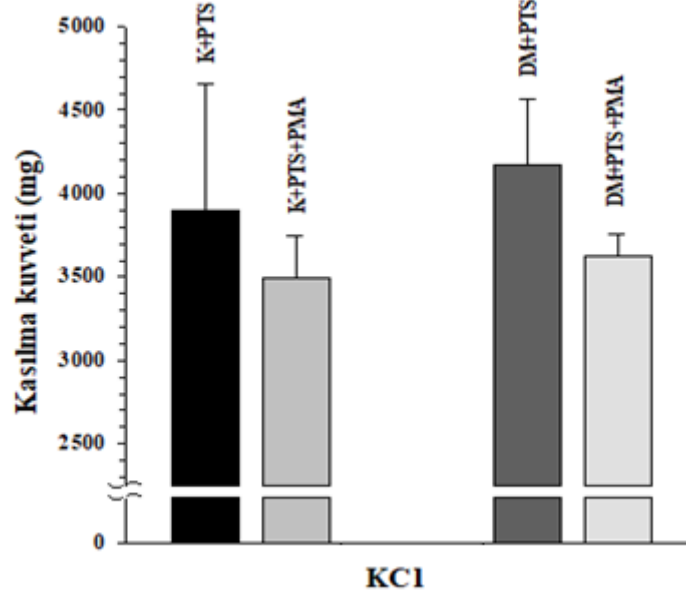
Haftalar arası yapılan ikili karşılaştırmalar yapıldığında pulslu manyetik alan uygulamaları kasılma kuvveti üzerinde K grubunda belirgin bir değişikliğe sebep olmazken DM gruplarında kasılma kuvvetinin azalışına yol açtığı gözlemlendi. Diyabetin etkisi ile artış gösteren kasılma kuvvetinin, uygulanan pulslu manyetik alan tedavisinden kaynaklı olarak azalışa geçerek kontrol değerlerine yakınlaştığı düşüncesi ile ilişkilendirildi.

K+PTS, K+PTS+PMA, DM+PTS ve DM+PTS+PMA gruplarında bulunan sıçanların kasılma kuvvetleri sırasıyla 3895,0, 3494,0, 4171,0 ve 3624,0 değerlerinde gözlemlendi (Şekil 4.8). Sonuçlar ortalama $\pm$ standart hata olarak Çizelge 4.8’de gösterildi.

Çizelge 4.8. K+PTS, K+PTS+PMA, DM+PTS ve DM+PTS+PMA gruplarda bulunan sıçanların deney sonunda sıçanlardan elde edilen aorta kasının kasılma kuvvetleri (ortalama $\pm$ standart hata).

KASILMA KUVVETİ (mg)				
40 mM KCl	K+PTS	K+PTS+PMA	DM+PTS	DM+PTS+PMA
	3895,0 $\pm$ 757,0	3494,0 $\pm$ 249,3	4171,0 $\pm$ 397,5	3624,0 $\pm$ 127,7

*p<0,05 değeri dikkate alındığında yapılan istatistiksel analize göre DM+PTS ve DM+PTS+PMA gruplarında bulunan sıçanların kontrolüne ve kendi aralarında karşılaştırıldığı zaman anlamlı bir fark bulundu.



Şekil 4.8. Pterostilbene uygulanan kontrol, diyabet ve pulslu manyetik alana maruz kalan deney gruplarındaki sıçanların aorta kaslarının 40 mM KCl ile elde edilen kasılma kuvvetleri (mg) değerleri.

Şekil 4.8’de K+PTS, K+PTS+PMA, DM+PTS ve DM+PTS+PMA deney gruplarında bulunan sıçanların aort kasının kasılma kuvveti (mg) cinsinden gösterildi.

K+PTS, K+PTS+PMA, DM+PTS ve DM+PTS+PMA deney gruplarındaki sıçanların deney sonucunda elde edilen aorta kasının kasılma kuvvetindeki değişim değerleri arasında anlamlılık olup olmadığı İkili Karşılaştırma (Pairwise Comparisons) yöntemi kullanılarak yapıldı.

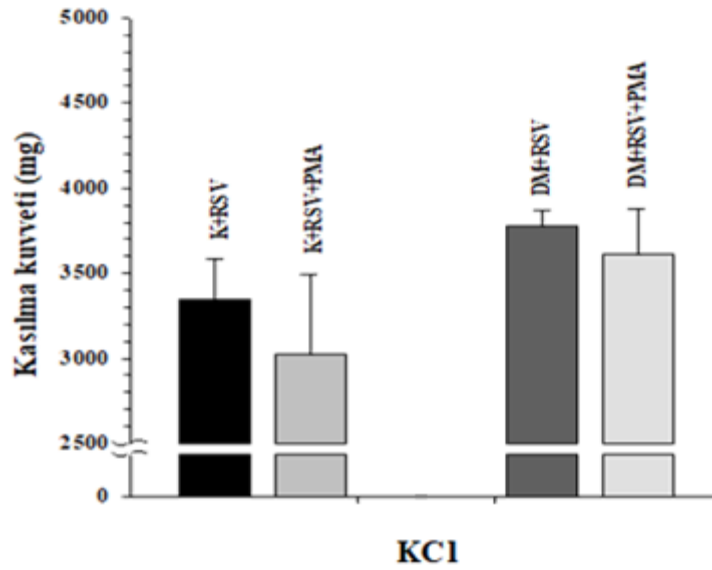
Haftalar arası yapılan ikili karşılatırmalar doğrultusunda pulslu manyetik alan uygulamaları kasılma kuvveti üzerinde K grubunda belirgin bir değişikliğe sebep olmazken DM gruplarında kasılma kuvvetinin azalışına yol açtığı gözlemlendi. Diyabetin etkisi ile artış gösteren kasılma kuvvetinin, uygulanan manyetik alan ve pterostilbene antioksidan tedavisinden kaynaklı olarak azalışa geçerek kontrol değerlerine yakınlığı düşüncesi ile ilişkilendirildi.

K+RSV, K+RSV+PMA, DM+RSV ve DM+RSV+PMA gruplarında bulunan sıçanların kasılma kuvvetleri sırasıyla 3342,0, 3020,0, 3779,0 ve 3614,0 değerlerinde gözlemlendi (Şekil 4.9). Sonuçlar ortalama $\pm$ standart hata olarak Çizelge 4.9'da gösterildi.

Çizelge 4.9. K+RSV, K+RSV+PMA, DM+RSV ve DM+RSV+PMA gruplarda bulunan sıçanların deney sonunda sıçanlardan elde edilen aorta kasının kasılma kuvvetleri (mg) (ortalama $\pm$ standart hata).

KASILMA KUVVETİ (mg)				
40 mM KCl	K+RSV	K+RSV+PMA	DM+RSV	DM+RSV+PMA
	3342,0 $\pm$ 245,0	3020,0 $\pm$ 471,3	3779,0 $\pm$ 93,5	3614,0 $\pm$ 267,7

*p<0,05 değeri ve % 95 güvenirlilik aralığı dikkate alındığında yapılan istatistiksel analize göre DM+RSV ve DM+RSV+PMA gruplarda bulunan sıçanların kontrolüne ve kendi aralarında karşılaştırıldığı zaman anlamlı bir fark bulundu.



Şekil 4.9. Resveratrol uygulanan kontrol, diyabet ve pulslu manyetik alana maruz kalan deney gruplarındaki sıçanların aorta kaslarının 40 mM KCl ile elde edilen kasılma kuvvetleri (mg) değerleri.

Şekil 4.9’da K+RSV, K+RSV+PMA, DM+RSV ve DM+RSV+PMA deney gruplarında bulunan sıçanların aort kasının kasılma kuvveti (mg) cinsinden gösterildi.

K+RSV, K+RSV+PMA, DM+RSV ve DM+RSV+PMA deney gruplarındaki sıçanların deney sonucunda elde edilen aorta kasının kasılma kuvvetindeki değişim değerleri arasında anlamlılık olup olmadığı İkili Karşılaştırma (Pairwise Comparations) yöntemi kullanılarak yapıldı.

Haftalara göre ikili karşılaştırma yapıldığı zaman pulslu manyetik alan uygulamaları kasılma kuvveti üzerinde K grubunda belirgin bir değişikliğe sebep olmazken reveratrol uygulanmış DM gruplarında kasılma kuvvetinin azalışına yol açtığı gözlemlendi. Diyabetin etkisi ile artış gösteren kasılma kuvvetinin, uygulanan manyetik alan ve resveratrol antioksidan tedavisinden kaynaklı olarak azalışa geçerek kontrol değerlerine yakınlığı düşüncesi ile ilişkilendirildi.

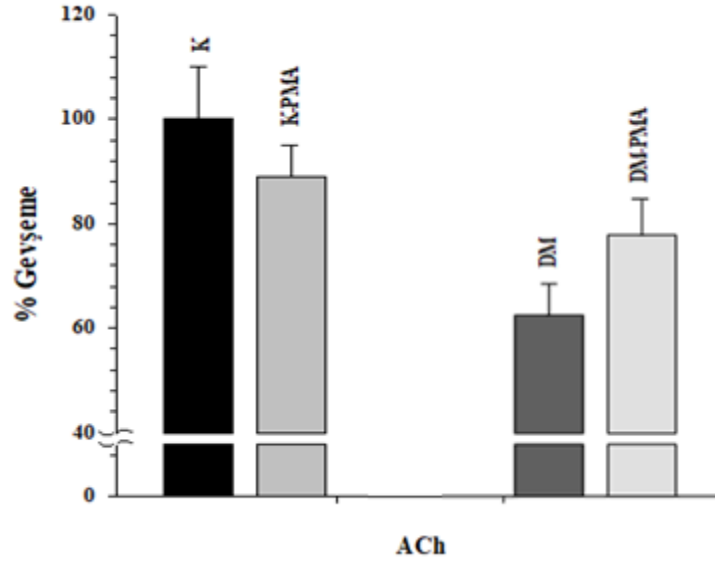
10⁻⁶ M ACh (Asetilkolin) ile Elde Edilen % Gevşeme: Kontrol, diyabet, pulslu manyetik alana maruz bırakılmış ve antioksidan uygulanmış tüm deney gruplarından sıçanlar dekapite edildikten sonra elde edilen aort kasının 10⁻⁶ M ACh ile oluşturulan gevşeme BIOPAC MP35 kayıt sistemi ile kayıtları.

K, K+PMA, DM ve DM+PMA gruplarında bulunan sıçanların kas gevşeme yüzdeleri kontrol grubunun gevşemesi % 100 alındığında sırasıyla 89,0, 62,5 ve 77,7 oranlarında gözlemlendi (Şekil 4.10). Sonuçlar ortalama $\pm$ standart hata olarak Çizelge 4.10’da gösterildi.

Çizelge 4.10. K, DM, K +PMA ve DM +PMA gruplarda bulunan sıçanların deney sonunda sıçanlardan elde edilen aorta kasının gevşeme yüzdeleri (ortalama ve standart hata).

% GEVŞEME				
10^{-6} M ACh	K	K+PMA	DM	DM+PMA
	100,0±10,0	89,0±6,3	62,5±6,5	77,7±7,1

* $p < 0,05$ değeri dikkate alındığında yapılan istatistiksel analize göre DM ve DM+PMA gruplarda bulunan sıçanların kontrolüne ve kendi aralarında karşılaştırıldığı zaman anlamlı bir fark bulundu.



Şekil 4.10. Kontrol, diyabet ve pulslu manyetik alana maruz kalan deney gruplarındaki sıçanların aorta kaslarında 10^{-6} M ACh ile elde edilen gevşeme yüzde değerleri.

Şekil 4.10'da, K, DM, K+PMA ve DM+PMA deney gruplarında bulunan sıçanların aort kasının gevşeme değerleri yüzde olarak gösterildi.

K, DM, K+PMA ve DM+PMA deney gruplarındaki sıçanların deney sonucunda elde edilen aorta kasının gevşeme yüzdelerindeki değişim değerleri

arasında anlamlılık olup olmadığı İkili Karşılaştırma (Pairwise Comparisons) yöntemi kullanılarak yapıldı.

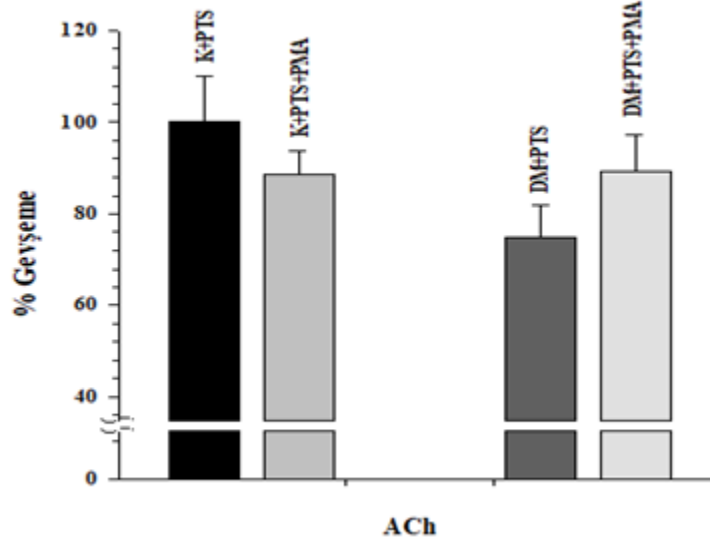
Haftalara göre ikili karşılaştırmalar yapıldığı zaman pulslu manyetik alan uygulamaları gevşeme değerleri üzerinde K grubunda belirgin bir değişikliğe sebep olmazken diyabet gruplarında gevşeme yüzdeleri artışına yol açtığı gözlemlendi. Diyabetin etkisi ile azalış gösteren kas gevşemesi, uygulanan manyetik alan tedavisinden kaynaklı olarak artışa geçerek kontrol değerlerine yaklaştığı düşüncesi ile ilişkilendirildi.

K+PTS, K+PTS+PMA, DM+PTS ve DM+PTS+PMA gruplarında bulunan sıçanların kas gevşeme yüzdeleri kontrol grubunun gevşemesi % 100 alındığında sırasıyla 88,7, 74,9 ve 89,2 oranlarında gözlemlendi (Şekil 4.11). Sonuçlar ortalama $\pm$ standart hata olarak Çizelge 4.11’de gösterildi.

Çizelge 4.11. K+PTS, K+PTS+PMA, DM+PTS ve DM+PTS+PMA gruplarda bulunan sıçanların deney sonunda sıçanlardan elde edilen aorta kasının 10^{-6} M ACh ile elde edilen gevşeme yüzdeleri (ortalama $\pm$ standart hata).

% GEVŞEME				
10^{-6} M ACh	K+PTS	K+PTS+PMA	DM+PTS	DM+PTS+PMA
	100,0 $\pm$ 10,3	88,7 $\pm$ 5,2	74,9 $\pm$ 7,3	89,2 $\pm$ 8,2

*p<0,05 değeri dikkate alındığında yapılan istatistiksel analize göre DM+PTS ve DM+PTS+PMA gruplarda bulunan sıçanların kontrolüne ve kendi aralarında karşılaştırıldığı zaman anlamlı bir fark bulundu.



Şekil 4.11. Pterostilbene uygulanan kontrol, diyabet ve pulslu manyetik alana maruz kalan deney gruplarına ait aorta kaslarının 10^{-6} M ACh ile elde edilen gevşeme yüzde değerleri.

Şekil 4.11’de, K+PTS, K+PTS+PMA, DM+PTS ve DM+PTS+PMA deney gruplarında bulunan sıçanların aort kasının gevşeme değerleri yüzde olarak gösterildi.

K+PTS, K+PTS+PMA, DM+PTS ve DM+PTS+PMA deney gruplarındaki sıçanların deney sonucunda elde edilen aorta kasının gevşeme yüzdelerindeki değişim değerleri arasında anlamlılık olup olmadığı İkili Karşılaştırma (Pairwise Comparisons) yöntemi kullanılarak yapıldı.

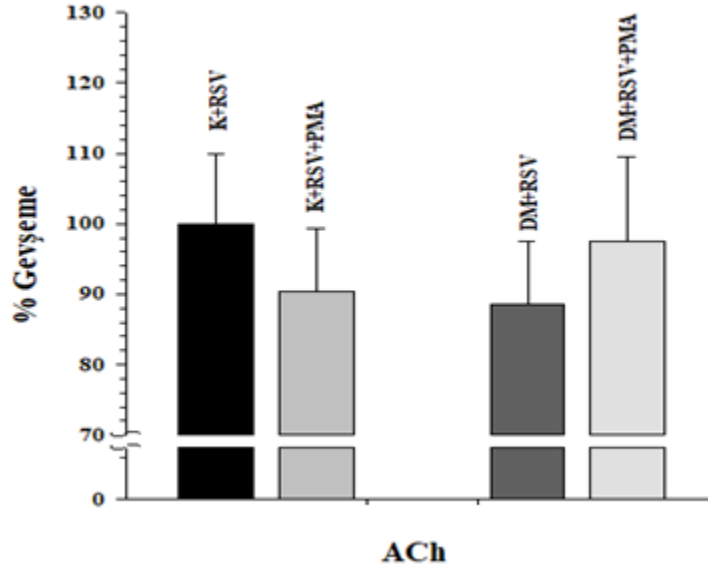
Haftalar arası yapılan ikili karşılaştırmalar doğrultusunda pulslu manyetik alan uygulamaları gevşeme değerleri üzerinde K grubunda belirgin bir değişikliğe sebep olmazken pterostilbene uygulanan diyabet gruplarında gevşeme yüzdeleri artışına yol açtığı gözlemlendi. Diyabetin etkisi ile azalış gösteren kas gevşemesi, uygulanan manyetik alan ve pterostilbene antioksidan tedavisinden kaynaklı olarak artışa geçerek kontrol değerlerine yaklaştığı düşüncesi ile ilişkilendirildi.

K+RSV, K+RSV+PMA, DM+RSV ve DM+RSV+PMA gruplarında bulunan sıçanların kas gevşeme yüzdeleri kontrol grubunun gevşemesi % 100 alındığında sırasıyla 90,39, 88,49 ve 97,3 oranlarında gözlemlendi (Şekil 4.12). Sonuçlar, ortalama $\pm$ standart hata olarak Çizelge 4.12’de gösterildi.

Çizelge 4.12. K+RSV, K+RSV+PMA, DM+RSV ve DM+RSV+PMA gruplarda bulunan sıçanların deney sonunda sıçanlardan elde edilen aorta kasının gevşeme yüzdeleri (ortalama $\pm$ standart hata).

% GEVŞEME				
10^{-6} M ACh	K+RSV	K+RSV+PMA	DM+RSV	DM+RSV+PMA
	100,0 $\pm$ 10,2	90,39 $\pm$ 8,7	88,49 $\pm$ 5,3	97,3 $\pm$ 4,7

* $p < 0,05$ değeri dikkate alındığında yapılan istatistiksel analize göre DM+RSV ve DM+RSV+PMA gruplarda bulunan sıçanların kontrolüne ve kendi aralarında karşılaştırıldığı zaman anlamlı bir fark bulundu.



Şekil 4.12. Resveratrol uygulanan kontrol, diyabet ve pulslu manyetik alana maruz kalan deney gruplarında bulunan sıçanların aorta kaslarının 10^{-6} M ACh ile elde edilen gevşeme yüzde değerleri.

Şekil 4.12’de K+RSV, K+RSV+PMA, DM+RSV ve DM+RSV+PMA deney gruplarda bulunan sıçanların aort kasının gevşeme değerleri yüzde olarak gösterildi.

K+RSV, K+RSV+PMA, DM+RSV ve DM+RSV+PMA deney gruplarındaki sıçanların deney sonucunda elde edilen aorta kasının gevşeme yüzdelerindeki değişim değerleri arasında anlamlılık olup olmadığı İkili Karşılaştırma (Pairwise Comparations) yöntemi kullanılarak yapıldı.

Haftalar arası yapılan ikili karşılatırmalar doğrultusunda pulslu manyetik alan uygulamaları gevşeme değerleri üzerinde K grubunda belirgin bir değişikliğe sebep olmazken resveratrol uygulanan diyabet gruplarında gevşeme yüzdelerinin artışına yol açtığı gözlemlendi. Diyabetin etkisi ile azalış gösteren kas gevşemesi, uygulanan manyetik alan ve resveratrol antioksidan tedavisinden kaynaklı olarak artışa geçerek kontrol değerlerine yakınlığı düşüncesi ile ilişkilendirildi.

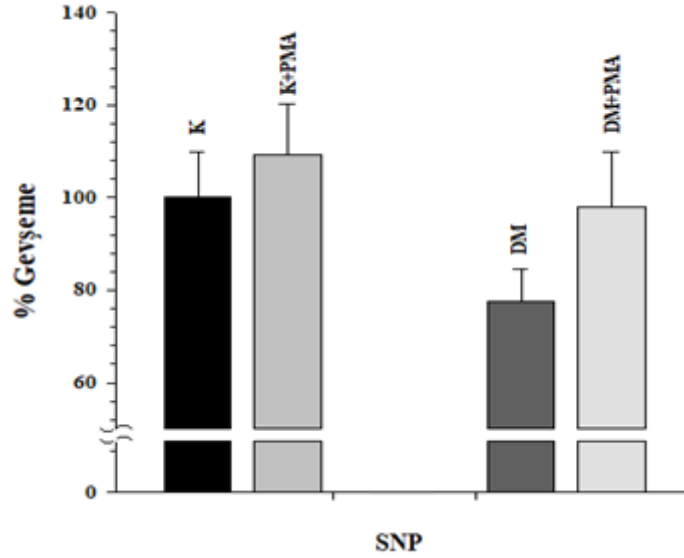
Sıçanların Aorta Kasında 10^{-6} M SNP (Sodyum nitroprussit) ile elde edilen % Gevşeme: Kontrol, diyabet, pulslu manyetik alana maruz bırakılmış ve antioksidan uygulanmış tüm deney gruplarından sıçanlar dekapite edildikten sonra elde edilen aort kasının 10^{-6} M SNP ile kasılması BIOPAC MP35 kayıt sistemi ile kayıtlılandı.

K, K+PMA, DM ve DM+PMA gruplarında bulunan sıçanların kas gevşeme yüzdeleri kontrol grubunun gevşemesi % 100 alındığında sırasıyla 109,0, 78,6 ve 98,6 oranlarında gözlemlendi (Şekil 4.13). Sonuçlar ortalama $\pm$ standart hata olarak Çizelge 4.13’te gösterildi.

Çizelge 4.13. K, DM, K +PMA ve DM +PMA gruplarda bulunan sıçanların deney sonunda sıçanlardan elde edilen aorta kasının gevşeme yüzdeleri (ortalama $\pm$ standart hata).

% GEVŞEME				
10^{-6} M SNP	K	K+PMA	DM	DM+PMA
	100,0 $\pm$ 10,0	109,0 $\pm$ 3,6	78,6 $\pm$ 6,4	98,6 $\pm$ 7,8

* $p < 0,05$ değeri dikkate alındığında yapılan istatistiksel analize göre DM ve DM +PMA gruplarda bulunan sıçanların kontrolüne ve kendi aralarında karşılaştırıldığı zaman anlamlı bir fark bulundu.



Şekil 4.13. Kontrol, diyabet ve pulslu manyetik alana maruz kalan deney gruplarında bulunan sıçanların aorta kaslarında 10^{-6} M SNP ile elde edilen gevşeme yüzdeleri.

Şekil 4.31’de, K, DM, K+PMA ve DM+PMA deney gruplarında bulunan sıçanların aort kasının gevşeme değerleri yüzde olarak gösterildi.

K, DM, K+PMA ve DM+PMA deney gruplarındaki sıçanların deney sonucunda elde edilen aorta kasının gevşeme yüzdelerindeki değişimler arasında anlamlılık olup olmadığı İkili Karşılaştırma (Pairwise Comparisons) yöntemi kullanılarak yapıldı.

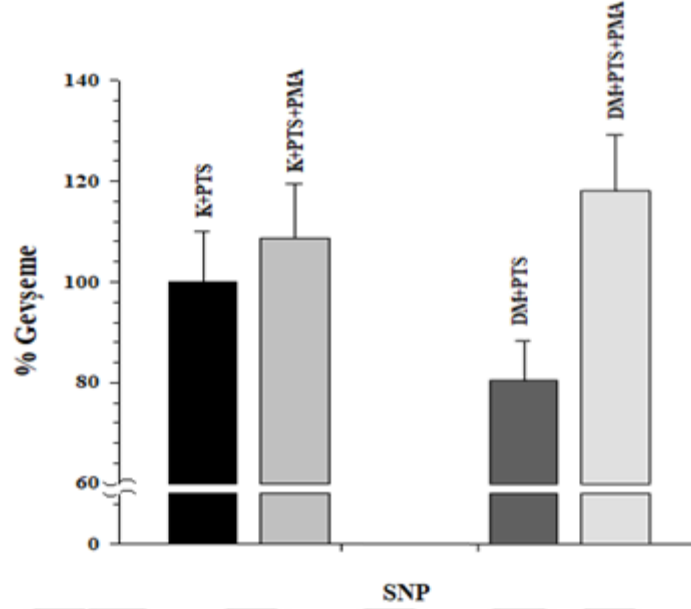
Haftalar arası yapılan ikili karşılatırmalar sonucunda pulslu manyetik alan uygulamaları K grubunda bulunan sıçanların % gevşeme değerlerinde belirgin bir değişikliğe sebep olmazken DM gruplarında gevşeme yüzdeleri artışına yol açtığı gözlemlendi. Diyabetin etkisi ile azalış gösteren kas gevşemesi, uygulanan manyetik alan tedavisinden kaynaklı olarak artışa geçerek kontrol değerlerine yakınlaştığı düşüncesi ile ilişkilendirildi.

K+PTS, K+PTS+PMA, DM+PTS ve DM+PTS+PMA gruplarında bulunan sıçanların kas gevşeme yüzdeleri kontrol grubunun gevşemesi % 100 alındığında sırasıyla % 108,7, % 80,4 ve % 118,1 oranlarında gözlemlendi (Şekil 4.14). Sonuçlar ortalama $\pm$ standart hata olarak Çizelge 4.14'te gösterildi.

Çizelge 4.14. K+PTS, K+PTS+PMA, DM+PTS ve DM+PTS+PMA gruplarda bulunan sıçanların deney sonunda sıçanlardan elde edilen aorta kasının 10^{-6} M SNP ile elde edilen gevşeme yüzdeleri (ortalama $\pm$ standart hata).

% GEVŞEME				
10^{-6} M SNP	K+PTS	K+PTS+PMA	DM+PTS	DM+PTS+PMA
	100,0 $\pm$ 9,3	108,7 $\pm$ 4,8	80,4 $\pm$ 7,8	118,1 $\pm$ 5,7

*p<0,05 değeri ve % 95 güvenirlilik aralığı dikkate alındığında yapılan istatistiksel analize göre DM+PTS ve DM+PTS+PMA gruplarda bulunan sıçanların kontrolüne ve kendi aralarında karşılaştırıldığı zaman anlamlı bir fark bulundu.



Şekil 4.14. Pterostilbene uygulanan kontrol, diyabet ve pulslu manyetik alana maruz kalan deney gruplarına ait aorta kaslarının 10^{-6} M SNP ile elde edilen gevşeme yüzde değerleri.

Şekil 4.14'te, K+PTS, K+PTS+PMA, DM+PTS ve DM+PTS+PMA deney gruplarında bulunan sıçanların aort kasının gevşeme değerleri yüzde olarak gösterildi.

K+PTS, K+PTS+PMA, DM+PTS ve DM+PTS+PMA deney gruplarındaki sıçanların deney sonucunda elde edilen aorta kasının gevşeme yüzdelerindeki değişim değerleri arasında anlamlılık olup olmadığı İkili Karşılaştırma (Pairwise Comparisons) yöntemi kullanılarak yapıldı.

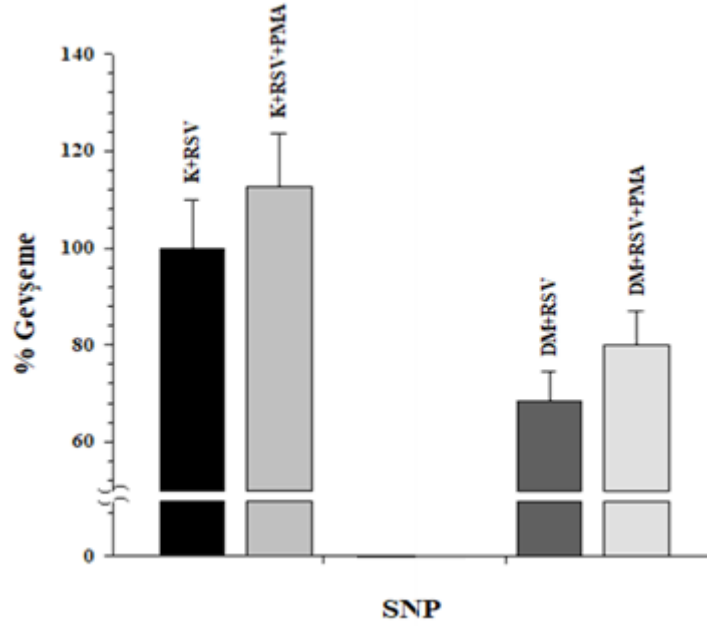
Haftalar arası yapılan ikili karşılatırmalar doğrultusunda pulslu manyetik alan uygulamaları gevşeme değerleri üzerinde K grubunda belirgin bir değişikliğe sebep olmazken pterostilbene uygulanan DM gruplarında gevşeme yüzdeleri artışına yol açtığı gözlemlendi. Diyabetin etkisi ile azalış gösteren kas gevşemesi, uygulanan manyetik alan ve pterostilbene antioksidan tedavisinden kaynaklı olarak artışa geçerek kontrol değerlerine yakınlığı düşüncesi ile ilişkilendirildi.

K+RSV, K+RSV+PMA, DM+RSV ve DM+RSV+PMA gruplarında bulunan sıçanların SNP ile kas gevşeme yüzdeleri kontrol grubunun gevşemesi % 100 alındığında sırasıyla 112,39, 68,48 ve 80,4 oranlarında gözlemlendi (Şekil 4.15). Sonuçlar ortalama $\pm$ standart hata olarak Çizelge 4.15'te gösterildi.

Çizelge 4.15. K+RSV, K+RSV+PMA, DM+RSV ve DM+RSV+PMA gruplarda bulunan sıçanların deney sonunda sıçanlardan elde edilen aorta kasının 10^{-6} M SNP ile gevşeme yüzdeleri (ortalama $\pm$ standart hata).

% GEVŞEME				
10^{-6} M SNP	K+RSV	K+RSV+PMA	DM+RSV	DM+RSV+PMA
	100,0 $\pm$ 10,9	112,39 $\pm$ 8,8	68,48 $\pm$ 6,2	80,4 $\pm$ 7,4

* $p < 0,05$ değeri dikkate alındığında yapılan istatistiksel analize göre DM+RSV ve DM+RSV+PMA gruplarda bulunan sıçanların kontrolüne ve kendi aralarında karşılaştırıldığı zaman anlamlı bir fark bulundu.



Şekil 4.15. Resveratrol uygulanan kontrol, diyabet ve pulslu manyetik alana maruz kalan deney gruplarına ait aorta kaslarında 10^{-6} M SNP ile oluşan gevşeme yüzdeleri.

Şekil 4.15'te K+RSV, K+RSV+PMA, DM+RSV ve DM+RSV+PMA deney gruplarında bulunan sıçanların aort kasının gevşeme değerleri yüzde olarak gösterildi.

K+RSV, K+RSV+PMA, DM+RSV ve DM+RSV+PMA deney gruplarındaki sıçanların deney sonucunda elde edilen aorta kasının gevşeme yüzdelerindeki değişim değerleri arasında anlamlılık olup olmadığı İkili Karşılaştırma (Pairwise Comparisons) yöntemi kullanılarak yapıldı.

Haftalar arası yapılan ikili karşılatırmalar doğrultusunda pulslu manyetik alan uygulamaları gevşeme değerleri üzerinde K grubunda belirgin bir değişikliğe sebep olmazken resveratrol uygulanan DM gruplarında gevşeme yüzdeleri artışına yol açtığı gözlemlendi. Diyabetin etkisi ile azalış gösteren kas gevşemesi, uygulanan manyetik alan ve resveratrol antioksidan tedavisinden kaynaklı olarak artışa geçerek kontrol değerlerine yakınlaştığı düşüncesi ile ilişkilendirildi.

4.4. ELISA Yöntemi ile Protein Analizleri

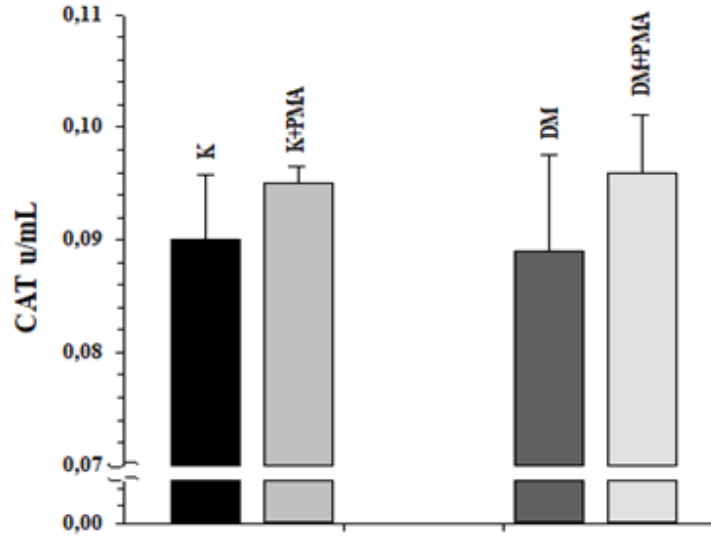
Katalaz Enziminin Ölçümü (CAT): Kontrol, diyabet, pulslu manyetik alana maruz bırakılmış ve antioksidan uygulanmış tüm deney gruplarından sıçanlar dekapite edildikten sonra elde edilen kan serumundan CAT protein analizi ELISA yöntemi ile gerçekleştirildi.

K, K+PMA, DM ve DM+PMA gruplarında bulunan sıçanların CAT seviyeleri (u/mL) sırasıyla 0,09, 0,09, 0,08 ve 0,10 oranlarında gözlemlendi (Şekil 4.16). Sonuçlar ortalama $\pm$ standart hata olarak Çizelge 4.16'da gösterildi.

Çizelge 4.16. K, DM, K +PMA ve DM +PMA gruplarda bulunan sıçanların deney sonunda sıçanlardan elde edilen aortadan ölçülen CAT seviyeleri (ortalama $\pm$ standart hata).

KATALAZ (u/mL)				
CAT	Kontrol	K+PMA	DM	DM+PMA
	0,09 $\pm$ 0,01	0,09 $\pm$ 0,00	0,08 $\pm$ 0,01	0,10 $\pm$ 0,01

*p<0,05 değeri dikkate alındığında yapılan istatistiksel analize göre DM ve DM +PMA gruplarda bulunan sıçanların kontrolüne ve kendi aralarında karşılaştırıldığı zaman anlamlı bir fark bulundu.



Şekil 4.16. Kontrol, diyabet ve pulslu manyetik alana maruz kalan deney gruplarına ait CAT seviyelerindeki değişim değerleri.

Şekil 4.16'da, K, DM, K+PMA ve DM+PMA deney gruplarda bulunan sıçanların CAT seviyelerindeki değişimler u/mL cinsinden gösterildi.

K, DM, K+PMA ve DM+PMA deney gruplarındaki sıçanların deney sürecince CAT seviyelerindeki (u/mL) değerlerin değişim değerleri arasında anlamlılık olup olmadığı İkili Karşılaştırma (Pairwise Comparisons) yöntemi kullanılarak yapıldı.

Haftalar arası yapılan ikili karşılatırmalar doğrultusunda CAT seviyesinde K grubu üzerine PMA'nın belirgin bir etkisi gözlenmezken DM gruplarına CAT

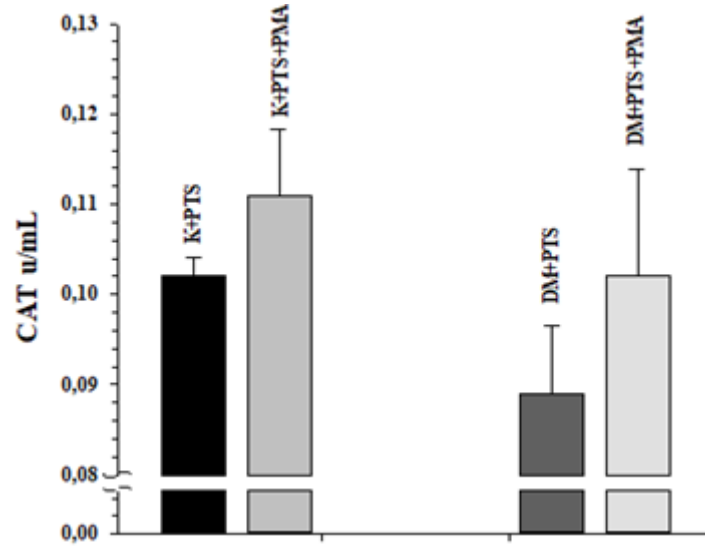
seviyesinde azalışa yol açtığı gözlemlendi. Diyabetin etkisi ile azalış gösteren antioksidan enzimlerden olan katalaz enzimi seviyesinin, uygulanan manyetik alan tedavisinden kaynaklı olarak artışa geçerek normal seviyelere dönmeye başladığı ile ilişkili olduğu düşünüldü.

K+PTS, K+PTS+PMA, DM+PTS ve DM+PTS+PMA gruplarında bulunan sıçanların CAT seviyeleri (u/mL) sırasıyla 0,10, 0,11, 0,09 ve 0,10 oranlarında gözlemlendi (Şekil 4.17). Sonuçlar ortalama $\pm$ standart hata olarak Çizelge 4.17’de gösterildi.

Çizelge 4.17. K+PTS, K+PTS+PMA, DM+PTS ve DM+PTS+PMA gruplarda bulunan sıçanların deney sonunda sıçanlardan elde edilen kan serumundan ölçülen CAT seviyeleri (ortalama $\pm$ standart hata).

KATALAZ (u/mL)				
CAT	K+PTS	K+PTS+PMA	DM+PTS	DM+PTS+PMA
	0,10 $\pm$ 0,00	0,11 $\pm$ 0,01	0,09 $\pm$ 0,02	0,10 $\pm$ 0,03

* $p < 0,05$ değeri dikkate alındığında yapılan istatistiksel analize göre DM+PTS ve DM+PTS+PMA gruplarda bulunan sıçanların kontrolüne ve kendi aralarında karşılaştırıldığı zaman anlamlı bir fark bulundu.



Şekil 4.17. Pterostilbene uygulanmış kontrol, diyabet ve pulslu manyetik alana maruz kalan deney gruplarına ait CAT seviyelerindeki değişimler.

Şekil 4.17’de, K+PTS, K+PTS+PMA, DM+PTS ve DM+PTS+PMA deney gruplarında bulunan sıçanların CAT (u/mL) seviyelerindeki değişimler gösterildi.

K+PTS, K+PTS+PMA, DM+PTS ve DM+PTS+PMA deney gruplarındaki sıçanların deney sürecince CAT (u/mL) seviyelerindeki değerlerindeki değişim değerleri arasında anlamlılık olup olmadığı İkili Karşılaştırma (Pairwise Comparations) yöntemi kullanılarak yapıldı.

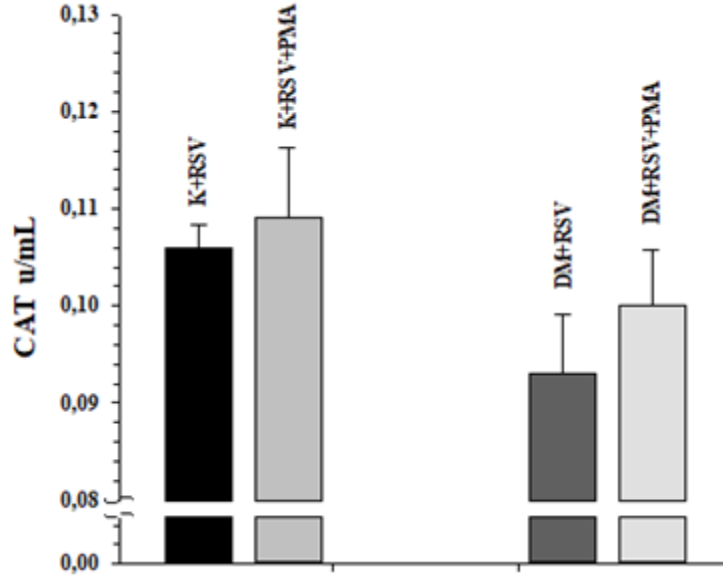
Haftalar arası yapılan ikili karşılatırmalar doğrultusunda CAT seviyesinde K grubu üzerine PMA ve PTS’nin belirgin bir etkisi gözlenmezken DM gruplarına CAT seviyesinde artışa yol açtığı gözlemlendi. Diyabetin etkisi ile azalış gösteren antioksidan enzimlerden olan katalaz enzimi seviyesinin, uygulanan manyetik alan ve pterostilbene antioksidan tedavisinden kaynaklı olarak artışa geçerek normal seviyelere dönmeye başladığı ile ilişkili olduğu düşünüldü.

K+RSV, K+RSV+PMA, DM+RSV ve DM+RSV+PMA gruplarında bulunan sıçanların CAT seviyeleri sırasıyla 0,10, 0,11, 0,08 ve 0,10 oranlarında gözlemlendi (Şekil 4.18). Sonuçlar ortalama $\pm$ standart hata olarak Çizelge 4.18’de gösterildi.

Çizelge 4.18. K+RSV, K+RSV+PMA, DM+RSV ve DM+RSV+PMA gruplarında bulunan sıçanların deney sonunda sıçanlardan elde edilen kan serumundan ölçülen CAT seviyeleri(ortalama $\pm$ standart hata).

KATALAZ (u/mL)				
CAT	K+RSV	K+RSV+PMA	DM+RSV	DM+RSV+PMA
	0,10 $\pm$ 0,01	0,11 $\pm$ 0,01	0,08 $\pm$ 0,01	0,10 $\pm$ 0,01

*p<0,05 değeri dikkate alındığında yapılan istatistiksel analize göre DM+RSV ve DM+RSV+PMA gruplarda bulunan sıçanların kontrolüne ve kendi aralarında karşılaştırıldığı zaman anlamlı bir fark bulundu.



Şekil 4.18. Resveratrol uygulanmış kontrol (K), diyabet (DM) ve pulslu manyetik alana (PMA) maruz kalan deney gruplarına ait CAT seviyelerindeki değişimler.

Şekil 4.18’de, K+RSV, K+RSV+PMA, DM+RSV ve DM+RSV+PMA deney gruplarında bulunan sıçanların CAT seviyelerindeki (u/mL) değişimler gösterildi.

K+RSV, K+RSV+PMA, DM+RSV ve DM+RSV+PMA deney gruplarındaki sıçanların deney sürecince CAT seviyelerindeki (u/mL) değerlerindeki değişim değerleri arasında anlamlılık olup olmadığı İkili Karşılaştırma (Pairwise Comparations) yöntemi kullanılarak yapıldı.

Haftalar arası yapılan ikili karşılaştırmalar doğrultusunda CAT seviyesinde K grubu üzerine PMA ve RSV’nin belirgin bir etkisi gözlenmezken DM gruplarına CAT seviyesinde azalışa yol açtığı gözlemlendi. Diyabetin etkisi ile azalış gösteren antioksidan enzimlerden olan katalaz enzimi seviyesinin, uygulanan manyetik alan ve resveratrol tedavisinden kaynaklı olarak artışa geçerek normal seviyelere dönmeye başladığı ile ilişkili olduğu düşünüldü.

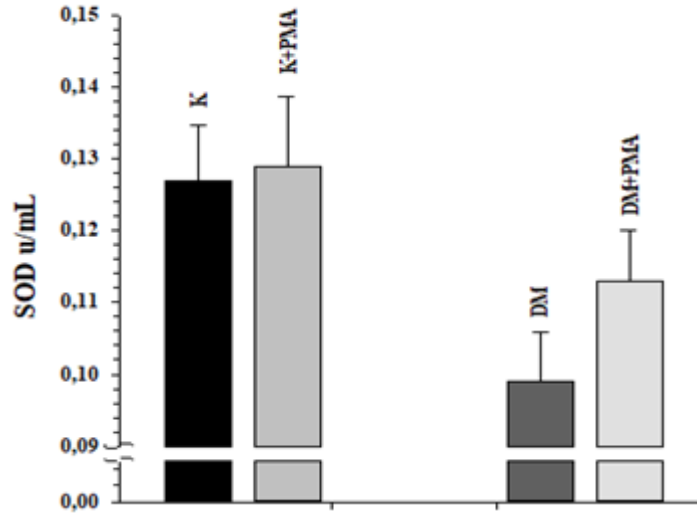
Süperoksit Dismutaz Ölçümü (SOD): Kontrol(K), diyabet (DM), pulslu manyetik alana(PMA) maruz bırakılmış ve antioksidan uygulanmış tüm deney gruplarından sıçanlar dekapite edildikten sonra elde edilen kan serumundan SOD protein analizi ELISA yöntemi ile gerçekleştirildi.

K, K+PMA, DM ve DM+PMA gruplarında bulunan sıçanların SOD seviyeleri (u/mL) sırasıyla 0,13, 0,12, 0,10 ve 0,12 oranlarında gözlemlendi (Şekil 4.19). Sonuçlar ortalama $\pm$ standart hata olarak Çizelge 4.19'da gösterildi.

Çizelge 4.19. K, DM, K +PMA ve DM +PMA gruplarda bulunan sıçanların deney sonunda sıçanlardan elde edilen aortadan ölçülen SOD seviyeleri (ortalama $\pm$ standart hata)

SÜPEROKSİT DİSMUTAZ (u/mL)				
SOD	Kontrol	K+PMA	DM	DM+PMA
	0,13 $\pm$ 0,01	0,12 $\pm$ 0,02	0,10 $\pm$ 0,01	0,12 $\pm$ 0,02

*p<0,05 değeri dikkate alındığında yapılan istatistiksel analize göre DM ve DM +PMA gruplarda bulunan sıçanların kontrolüne ve kendi aralarında karşılaştırıldığı zaman anlamlı bir fark bulundu.



Şekil 4.19. Kontrol (K), diyabet (DM) ve pulslu manyetik alana (PMA) maruz kalan deney gruplarındaki sıçanların SOD seviyeleri.

Şekil 4.19’da, K, DM, K+PMA ve DM+PMA deney gruplarda bulunan sıçanların SOD seviyelerindeki (u/mL) değişimler gösterildi.

K, DM, K+PMA ve DM+PMA deney gruplarındaki sıçanların deney sürecince SOD seviyelerindeki (u/mL) değerlerindeki değişim değerleri arasında anlamlılık olup olmadığı İkili Karşılaştırma (Pairwise Comparations) yöntemi kullanılarak yapıldı.

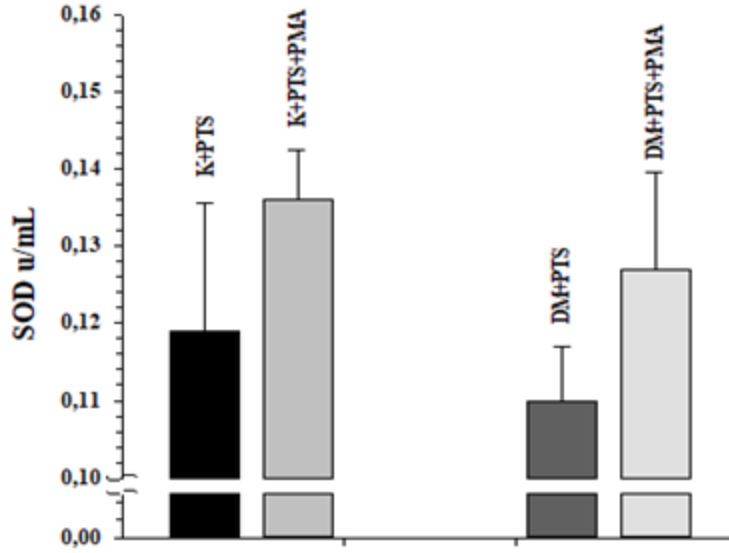
Haftalar arası yapılan ikili karşılaştırmalar doğrultusunda SOD seviyesinde K grubu üzerine PMA’nın belirgin bir etkisi gözlenmezken DM gruplarına SOD seviyesinde azalışa yol açtığı gözlemlendi. Diyabetin etkisi ile azalış gösteren antioksidan enzimlerden olan süperoksit dismutaz enzimi seviyesinin, uygulanan manyetik alan tedavisinden kaynaklı olarak artışa geçerek normal seviyelere dönmeye başladığı ile ilişkili olduğu düşünüldü.

K+PTS, K+PTS+PMA, DM+PTS ve DM+PTS+PMA gruplarında bulunan sıçanların SOD seviyeleri (u/mL) sırasıyla 0,12, 0,13, 0,10 ve 0,13 oranlarında gözlemlendi (Şekil 4.20). Sonuçlar ortalama $\pm$ standart hata olarak Çizelge 4.20’de gösterildi.

Çizelge 4.20. K+PTS, K+PTS+PMA, DM+PTS ve DM+PTS+PMA gruplarda bulunan sıçanların deney sonunda sıçanlardan elde edilen kan serumundan ölçülen SOD seviyeleri (ortalama $\pm$ standart hata)

SÜPEROKSİT DİSMUTAZ (u/mL)				
SOD	K+PTS	K+PTS+PMA	DM+PTS	DM+PTS+PMA
	0,12 $\pm$ 0,01	0,13 $\pm$ 0,03	0,10 $\pm$ 0,01	0,13 $\pm$ 0,02

*p<0,05 değeri dikkate alındığında yapılan istatistiksel analize göre DM+PTS ve DM+PTS+PMA gruplarda bulunan sıçanların kontrolüne ve kendi aralarında karşılaştırıldığı zaman anlamlı bir fark bulundu.



Şekil 4.20. Pterostilbene uygulanmış kontrol (K), diyabet (DM) ve pulslu manyetik alana (PMA) maruz kalan deney gruplarında bulunan sıçanlara ait SOD seviyeleri.

Şekil 4.20’de, K+PTS, K+PTS+PMA, DM+PTS ve DM+PTS+PMA deney gruplarında bulunan sıçanların SOD seviyelerindeki (u/mL) değişimler gösterildi.

K+PTS, K+PTS+PMA, DM+PTS ve DM+PTS+PMA deney gruplarındaki sıçanların deney sürecince SOD seviyelerindeki (u/mL) değerlerindeki değişim değerleri arasında anlamlılık olup olmadığı İkili Karşılaştırma (Pairwise Comparisons) yöntemi kullanılarak yapıldı.

Haftalar arası yapılan ikili karşılatırmalar doğrultusunda SOD seviyesinde K grubu üzerine PMA ve PTS’nin belirgin bir etkisi gözlenmezken DM gruplarına SOD seviyesinde artışa yol açtığı gözlemlendi. Diyabetin etkisi ile azalış gösteren antioksidan enzimlerden olan katalaz enzimi seviyesinin, uygulanan manyetik alan ve pterostilbene tedavisinden kaynaklı olarak artışa geçerek normal seviyelere dönmeye başladığı ile ilişkili olduğu düşünüldü.

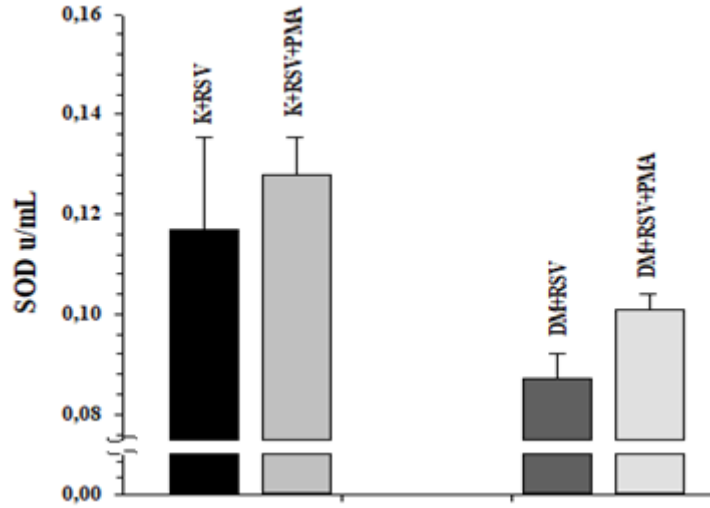
K+RSV, K+RSV+PMA, DM+RSV ve DM+RSV+PMA gruplarında bulunan sıçanların SOD seviyeleri sırasıyla 0,12, 0,13, 0,09 ve 0,10 oranlarında

gözlendi (Şekil 4.21). Sonuçlar ortalama $\pm$ standart hata olarak Çizelge 4.21’de gösterildi.

Çizelge 4.21. K+RSV, K+RSV+PMA, DM+RSV ve DM+RSV+PMA gruplarda bulunan sıçanların deney sonunda sıçanlardan elde edilen kan serumundan ölçülen SOD seviyeleri (ortalama $\pm$ standart hata)

SÜPEROKSİT DİSMUTAZ (u/mL)				
SOD	K+RSV	K+RSV+PMA	DM+RSV	DM+RSV+PMA
	0,12 $\pm$ 0,03	0,13 $\pm$ 0,01	0,09 $\pm$ 0,01	0,10 $\pm$ 0,01

*p<0,05 değeri dikkate alındığında yapılan istatistiksel analize göre DM+RSV ve DM+RSV+PMA gruplarda bulunan sıçanların kontrolüne ve kendi aralarında karşılaştırıldığı zaman anlamlı bir fark bulundu.



Şekil 4.21. Resveratrol uygulanmış kontrol (K+RSV), diyabet (DM+RSV) ve pulslu manyetik alana (RSV+PMA) maruz kalan deney gruplarındaki sıçanların SOD seviyeleri.

Şekil 4.21’de, K+RSV, K+RSV+PMA, DM+RSV ve DM+RSV+PMA deney gruplarında bulunan sıçanların SOD seviyelerindeki (u/mL) değişimler gösterildi.

K+RSV, K+RSV+PMA, DM+RSV ve DM+RSV+PMA deney gruplarındaki sıçanların deney sürecince SOD seviyelerindeki (u/mL) değerlerindeki değişim değerleri arasında anlamlılık olup olmadığı İkili Karşılaştırma (Pairwise Comparations) yöntemi kullanılarak yapıldı.

Haftalar arası yapılan ikili karşılaştırmalar yapıldığı zaman SOD seviyesinde K grubunda PMA ve RSV'nin belirgin bir etkisi gözlenmezken DM gruplarına SOD seviyesinde azalışa yol açtığı gözlemlendi. Diyabetin etkisi ile azalış gösteren antioksidan enzimlerden olan katalaz enzimi seviyesinin, uygulanan manyetik alan ve resveratrol tedavisinden kaynaklı olarak artışa geçerek normal seviyelere dönmeye başladığı ile ilişkili olduğu düşünüldü.

Isı Şok Proteinlerinin Ölçülmesi

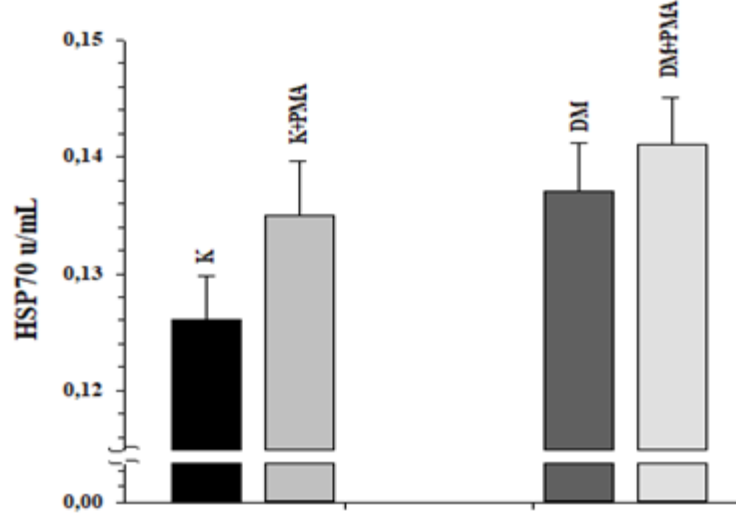
Isı Şok Proteini 70 (HSP70) Ölçümü: Kontrol, diyabet, pulslu manyetik alana maruz bırakılmış ve antioksidan uygulanmış tüm deney gruplarından sıçanlar dekapite edildikten sonra elde edilen kan serumundan ısı şok proteini HSP70 analizi ELISA yöntemi ile gerçekleştirildi.

K, K+PMA, DM ve DM+PMA gruplarında bulunan sıçanların HSP70 seviyeleri (u/mL) sırasıyla 0,12, 0,13, 0,13 ve 0,14 oranlarında gözlemlendi (Şekil 4.22). Sonuçlar ortalama $\pm$ standart hata olarak Çizelge 4.22'de gösterildi.

Çizelge 4.22. K, DM, K +PMA ve DM +PMA gruplarda bulunan sıçanların deney sonunda sıçanlardan elde edilen aortadan ölçülen HSP70 seviyeleri (ortalama $\pm$ standart hata).

ISI ŞOK PROTEİNİ HSP70 (u/mL)				
HSP70	Kontrol	K+PMA	DM	DM+PMA
	0,12 $\pm$ 0,01	0,13 $\pm$ 0,01	0,13 $\pm$ 0,01	0,14 $\pm$ 0,01

*p<0,05 değeri dikkate alındığında yapılan istatistiksel analize göre DM ve DM +PMA gruplarda bulunan sıçanların kontrolüne ve kendi aralarında karşılaştırıldığı zaman anlamlı bir fark bulundu.



Şekil 4.22. Kontrol (K), diyabet (DM) ve pulslu manyetik alana (PMA) maruz kalan deney gruplarında bulunan sıçanların HSP70 seviyeleri.

Şekil 4.22’de, K, DM, K+PMA ve DM+PMA deney gruplarında bulunan sıçanların HSP70 seviyelerindeki (u/mL) değişimler gösterildi.

K, DM, K+PMA ve DM+PMA deney gruplarındaki sıçanların deney sürecince HSP70 seviyelerindeki (u/mL) değerlerindeki değişim değerleri arasında anlamlılık olup olmadığı İkili Karşılaştırma (Pairwise Comparisons) yöntemi kullanılarak yapıldı.

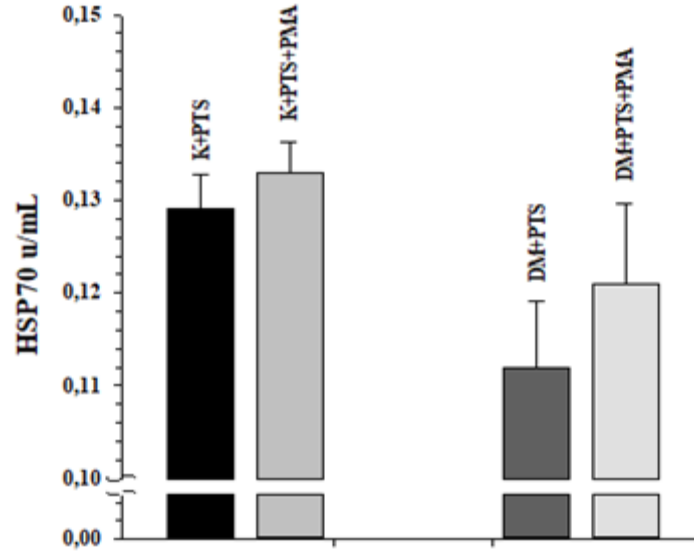
Haftalar arası yapılan ikili karşıtırmalar doğrultusunda pulslu manyetik alanın, K ve DM gruplarında HSP70 seviyesinde artışa yol açtığı gözlemlendi. Diyabetin etkisi ile artış gösteren stres faktörü HSP70 enzimi seviyesinin, uygulanan manyetik alan tedavisinden kaynaklı olarak artışa geçerek biyolojik sistemlerde hücresel strese yol açtığı düşüncesi ile ilişkilendirildi.

K+PTS, K+PTS+PMA, DM+PTS ve DM+PTS+PMA gruplarında bulunan sıçanların HSP70 seviyeleri (u/mL) sırasıyla 0,13, 0,13, 0,11 ve 0,12 oranlarında gözlemlendi (Şekil 4.23). Sonuçlar ortalama $\pm$ standart hata olarak Çizelge 4.23’te gösterildi.

Çizelge 4.23. K+PTS, K+PTS+PMA, DM+PTS ve DM+PTS+PMA gruplarda bulunan sıçanların deney sonunda sıçanlardan elde edilen kan serumundan ölçülen HSP70 seviyeleri (ortalama $\pm$ standart hata)

ISI ŞOK PROTEİNİ HSP70 (u/mL)				
HSP70	K+PTS	K+PTS+PMA	DM+PTS	DM+PTS+PMA
	0,13 $\pm$ 0,01	0,13 $\pm$ 0,01	0,11 $\pm$ 0,01	0,12 $\pm$ 0,01

*p<0,05 değeri dikkate alındığında yapılan istatistiksel analize göre DM+PTS ve DM+PTS+PMA gruplarda bulunan sıçanların kontrolüne ve kendi aralarında karşılaştırıldığı zaman anlamlı bir fark bulundu.



Şekil 4.23. Pterostilbene uygulanmış kontrol, diyabet ve pulslu manyetik alana maruz kalan deney gruplarındaki sıçanların HSP70 seviyeleri.

Şekil 4.23'te, K+PTS, K+PTS+PMA, DM+PTS ve DM+PTS+PMA deney gruplarında bulunan sıçanların HSP70 seviyelerindeki (u/mL) değişimler gösterildi.

K+PTS, K+PTS+PMA, DM+PTS ve DM+PTS+PMA deney gruplarındaki sıçanların deney sürecince HSP70 seviyelerindeki (u/mL) değerlerindeki değişim değerleri arasında anlamlılık olup olmadığı İkili Karşılaştırma (Pairwise Comparations) yöntemi kullanılarak yapıldı.

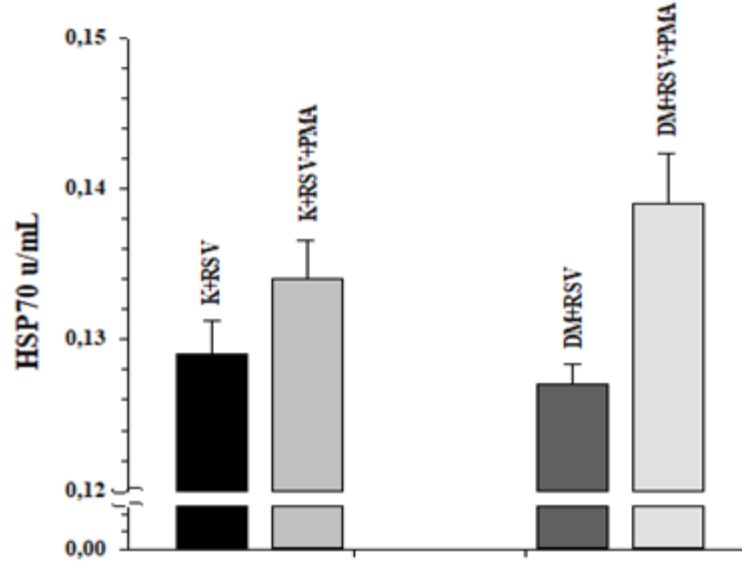
Haftalar arası yapılan ikili karşılaştırmalar yapıldığında pulslu manyetik alanın pterostilbene ile birlikte uygulanması K ve DM gruplarında HSP70 seviyesinde artışa yol açtığı gözlemlendi. Diyabetin etkisi ile artış gösteren stres faktörü HSP70 enzimi seviyesinin, uygulanan manyetik alan ve pterostilbene tedavisinden kaynaklı olarak artışa geçerek biyolojik sistemlerde hücresel strese yol açtığı düşüncesi ile ilişkilendirildi.

K+RSV, K+RSV+PMA, DM+RSV ve DM+RSV+PMA gruplarında bulunan sıçanların HSP70 seviyeleri (u/mL) sırasıyla 0,13, 0,14, 0,13 ve 0,14 oranlarında gözlemlendi (Şekil 4.24). Sonuçlar ortalama $\pm$ standart hata olarak Çizelge 4.24’de gösterildi.

Çizelge 4.24. K+RSV, K+RSV+PMA, DM+RSV ve DM+RSV+PMA gruplarda bulunan sıçanların deney sonunda sıçanlardan elde edilen kan serumundan ölçülen HSP70 seviyeleri (ortalama $\pm$ standart hata).

ISI ŞOK PROTEİNİ HSP70 (u/mL)				
HSP70	K+RSV	K+RSV+PMA	DM+RSV	DM+RSV+PMA
	0,13 $\pm$ 0,01	0,14 $\pm$ 0,00	0,13 $\pm$ 0,00	0,14 $\pm$ 0,02

*p<0,05 değeri dikkate alındığında yapılan istatistiksel analize göre DM+RSV ve DM+RSV+PMA gruplarda bulunan sıçanların kontrolüne ve kendi aralarında karşılaştırıldığı zaman anlamlı bir fark bulundu.



Şekil 4.24. Resveratrol uygulanmış kontrol, diyabet ve pulslu manyetik alana maruz kalan deney gruplarında bulunan sıçanların HSP70 seviyeleri.

Şekil 4.24'te, K+RSV, K+RSV+PMA, DM+RSV ve DM+RSV+PMA deney gruplarında bulunan sıçanların HSP70 seviyelerindeki (u/mL) değişimler gösterildi.

K+RSV, K+RSV+PMA, DM+RSV ve DM+RSV+PMA deney gruplarındaki sıçanların deney sürecince HSP70 seviyelerindeki (u/mL) değerlerindeki değişim değerleri arasında anlamlılık olup olmadığı İkili Karşılaştırma (Pairwise Comparations) yöntemi kullanılarak yapıldı.

Haftalar arası yapılan ikili karşılaştırmalar yapıldığında PMA'nın K ve DM gruplarında HSP70 seviyesinde artışa yol açtığı gözlemlendi. Diyabetin etkisi ile artış gösteren stres faktörü HSP70 enzimi seviyesinin, uygulanan manyetik alan ve resveratrol tedavisinden kaynaklı olarak artışa geçerek biyolojik sistemlerde hücresel strese yol açtığı düşüncesi ile ilişkilendirildi.

HSP72 (Isı Şok Proteini 72) Ölçümü: Kontrol, diyabet, pulslu manyetik alana maruz bırakılmış ve antioksidan uygulanmış tüm deney gruplarından sıçanlar

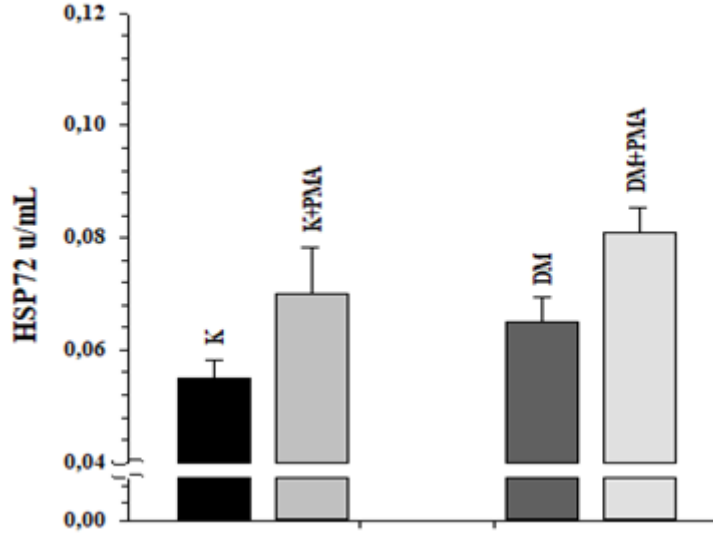
dekapite edildikten sonra elde edilen kan serumundan HSP72 protein (u/mL) analizi ELISA yöntemi ile gerçekleştirildi.

K, K+PMA, DM ve DM+PMA gruplarında bulunan sıçanların HSP72 seviyeleri (u/mL) sırasıyla 0,06, 0,08, 0,07 ve 0,08 oranlarında gözlemlendi (Şekil 4.25). Sonuçlar ortalama $\pm$ standart hata olarak Çizelge 4.25'te gösterildi.

Çizelge 4.25. K, DM, K +PMA ve DM +PMA gruplarda bulunan sıçanların deney sonunda sıçanlardan elde edilen aortadan ölçülen HSP72 seviyeleri (ortalama $\pm$ standart hata).

ISI ŞOK PROTEİNİ HSP72 (u/mL)				
HSP72	Kontrol	K+PMA	DM	DM+PMA
	0,06 $\pm$ 0,01	0,08 $\pm$ 0,01	0,07 $\pm$ 0,01	0,08 $\pm$ 0,01

*p<0,05 değeri dikkate alındığında yapılan istatistiksel analize göre DM ve DM+PMA gruplarda bulunan sıçanların kontrolüne ve kendi aralarında karşılaştırıldığı zaman anlamlı bir fark bulundu.



Şekil 4.25. Kontrol(K), diyabet (DM)ve pulslu manyetik alana(PMA) maruz kalan deney gruplarındaki sıçanların HSP72 seviyeleri.

Şekil 4.25'te, K, DM, K+PMA ve DM+PMA deney gruplarda bulunan sıçanların HSP72 seviyelerindeki (u/mL) değişimler gösterildi.

K, DM, K+PMA ve DM+PMA deney gruplarındaki sıçanların deney sürecince HSP72 seviyelerindeki seviyelerindeki (u/mL) değerlerindeki değişim değerleri arasında anlamlılık olup olmadığı İkili Karşılaştırma (Pairwise Comparations) yöntemi kullanılarak yapıldı.

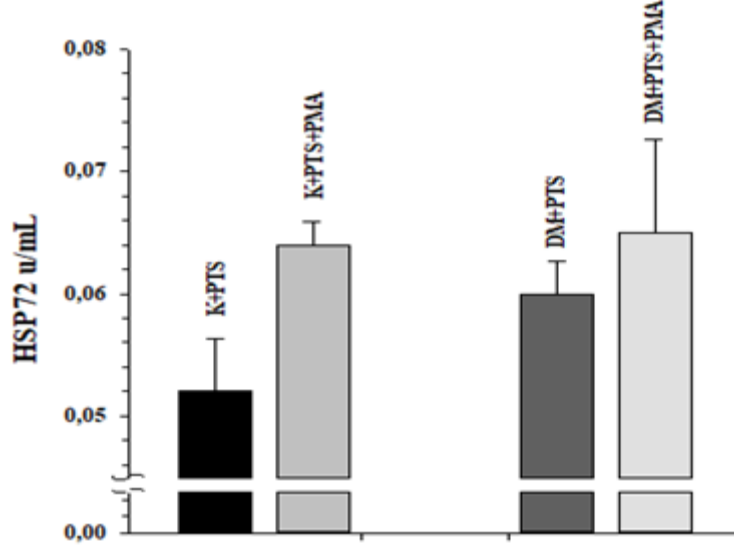
Haftalar arası yapılan ikili karşılaştırmalar yapıldığında pulslu manyetik alanın K ve DM gruplarında HSP72 seviyesinde artışa yol açtığı gözlemlendi. Diyabetin etkisi ile artış gösteren stres faktörü HSP72 enzimi seviyesinin, uygulanan manyetik alan tedavisinden kaynaklı olarak artışa geçerek biyolojik sistemlerde hücresel strese yol açtığı düşüncesi ile ilişkilendirildi.

K+PTS, K+PTS+PMA, DM+PTS ve DM+PTS+PMA gruplarında bulunan sıçanların HSP72 seviyeleri sırasıyla 0,05, 0,06, 0,06 ve 0,07 oranlarında gözlemlendi (Şekil 4.26). Sonuçlar ortalama $\pm$ standart hata olarak Çizelge 4.26'da gösterildi.

Çizelge 4.26. K+PTS, K+PTS+PMA, DM+PTS ve DM+PTS+PMA gruplarda bulunan sıçanların deney sonunda sıçanlardan elde edilen kan serumundan ölçülen HSP72 seviyeleri (ortalama $\pm$ standart hata)

ISI ŞOK PROTEİNİ HSP72 (u/mL)				
HSP72	K+PTS	K+PTS+PMA	DM+PTS	DM+PTS+PMA
	0,05 $\pm$ 0,01	0,06 $\pm$ 0,00	0,06 $\pm$ 0,00	0,07 $\pm$ 0,02

*p<0,05 değeri dikkate alındığında yapılan istatistiksel analize göre DM+PTS ve DM+PTS+PMA gruplarda bulunan sıçanların kontrolüne ve kendi aralarında karşılaştırıldığı zaman göre anlamlı bir fark bulundu.



Şekil 4.26. Pterostilbene uygulanmış kontrol, diyabet ve pulslu manyetik alana maruz kalan deney gruplarında bulunan sıçanların HSP72 seviyeleri.

Şekil 4.26’da, K+PTS, K+PTS+PMA, DM+PTS ve DM+PTS+PMA deney gruplarında bulunan sıçanların HSP72 seviyelerindeki (u/mL) değişimler gösterildi.

K+PTS, K+PTS+PMA, DM+PTS ve DM+PTS+PMA deney gruplarındaki sıçanların deney sürecince HSP72 seviyelerindeki (u/mL) değerlerindeki değişim değerleri arasında anlamlılık olup olmadığı İkili Karşılaştırma (Pairwise Comparisons) yöntemi kullanılarak yapıldı.

Haftalar arası yapılan ikili karşılaştırmalar yapıldığında PMA’nın K ve DM gruplarında HSP72 seviyesinde artışa yol açtığı gözlemlendi. Diyabetin etkisi ile artış gösteren stres faktörü HSP72 enzimi seviyesinin, uygulanan manyetik alan ve pterestilbene tedavisinden kaynaklı olarak artışa geçerek biyolojik sistemlerde hücrel strese yol açtığı düşüncesi ile ilişkilendirildi.

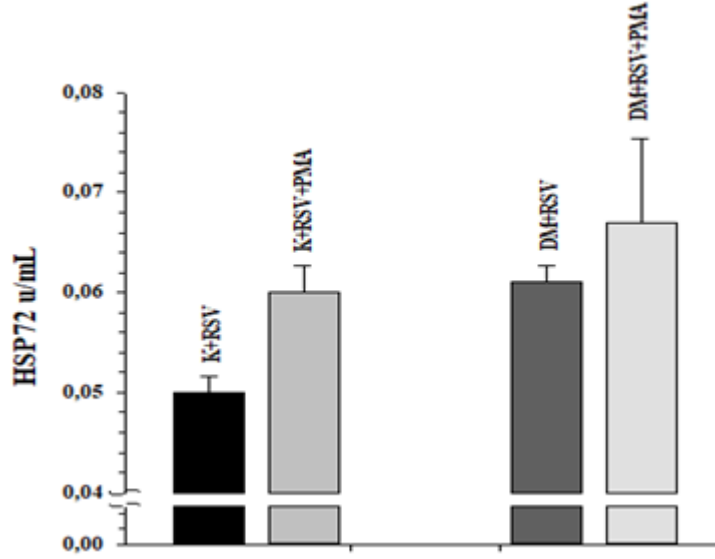
K+RSV, K+RSV+PMA, DM+RSV ve DM+RSV+PMA gruplarında bulunan sıçanların HSP72 seviyeleri (u/mL) sırasıyla 0,13, 0,14, 0,13 ve 0,14

oranlarında gözlemlendi (Şekil 4.27). Sonuçlar, ortalama $\pm$ standart hata olarak Çizelge 4.27’de gösterildi.

Çizelge 4.27. K+RSV, K+RSV+PMA, DM+RSV ve DM+RSV+PMA gruplarda bulunan sıçanların deney sonunda sıçanlardan elde edilen kan serumundan ölçülen HSP72 seviyeleri (ortalama $\pm$ standart hata).

ISI ŞOK PROTEİNİ HSP72 (u/mL)				
HSP72	K+RSV	K+RSV+PMA	DM+RSV	DM+RSV+PMA
	0,06 $\pm$ 0,00	0,06 $\pm$ 0,00	0,07 $\pm$ 0,01	0,05 $\pm$ 0,00

*p<0,05 değeri dikkate alındığında DM+RSV ve DM+RSV+PMA gruplarda bulunan sıçanların kontrol değere ve kendi aralarında karşılaştırıldığı zaman anlamlı bir fark bulundu.



Şekil 4.27. Resveratrol uygulanmış kontrol, diyabet ve pulslu manyetik alana maruz kalan deney gruplarında bulunan sıçanların HSP72 seviyeleri.

Şekil 4.27’de, K+RSV, K+RSV+PMA, DM+RSV ve DM+RSV+PMA deney gruplarında bulunan sıçanların HSP72 seviyelerindeki (u/mL) değişimler gösterildi.

K+RSV, K+RSV+PMA, DM+RSV ve DM+RSV+PMA deney gruplarındaki sıçanların deney sürecince HSP72 seviyelerindeki (u/mL) değerlerindeki değişim değerleri arasında anlamlılık olup olmadığı İkili Karşılaştırma (Pairwise Comparations) yöntemi kullanılarak yapıldı.

Haftalar arası yapılan ikili karşılatırmalar doğrultusunda pulslu manyetik alan K ve DM gruplarında HSP72 seviyesinde artışa yol açtığı gözlemlendi. Diyabetin etkisi ile artış gösteren stres faktörü HSP72 enzimi seviyesinin, uygulanan manyetik alan ve resveratrol tedavisinden kaynaklı olarak artışa geçerek biyolojik sistemlerde hücresele strese yol açtığı düşüncesi ile ilişkilendirildi.

4.5. Tartışma

Çalışmamızda pulslu manyetik alan ve antioksidanların diyabetik sıçanların aorta kasının kasılma parametrelerine etkileri incelendi. Bunun yanı sıra sıçanlardan elde edilen kan serumlarından antioksidan enzimlerin (SOD ve CAT) ve stres faktörleri olarak bilinen Isı Şok Proteinlerinin (HSP70 ve HSP72) seviyeleri analiz edildi. Deney boyunca (1 ay) tüm deney gruplarındaki sıçanların ağırlık ve kan glukoz ölçümleri değerlendirildi.

Deney sonucunda diyabetin en temel belirtilerinden olan hiperglisemide, uygulanan pulslu manyetik alanın ve antioksidanların etkisi ile diyabetik ratlardaki hızlı kan şekeri artışının yavaşlamasına katkı sağlayabileceği gözlenmiştir. Wang ve arkadaşlarının 2018 yılında yapmış olduğu çalışmada, çalışmamızda kullanılan her iki antioksidanın metabolizması ve farmakinetiği incelenmiş ve her iki antioksidanın da antidiyabetik olduğu bildirilmiştir (Wang P., Sang S., 2018).

PMA ve Antioksidanların Sıçanların Vücut Ağırlıklarına Etkisi:

Yapılan tez çalışması sonucunda, pulsu manyetik alan ve antioksidan tedavilerinin beraber uygulanmasının, diyabetik sıçan gruplarında diyabetten kaynaklı olarak gerçekleşen hızlı kilo azalışlarını yavaşlatabileceği gözlenmiştir. Elde edilen veriler doğrultusunda pulslu manyetik alana ek olarak uygulanan pterostilbene antioksidanının resvratrol antioksidanına göre kilo azalışındaki yavaşlamaya daha

çok katkısının olabileceği varsayılmıştır. Mert ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada diyabetik sıçanlara düşük frekanslı pulslu manyetik alan uygulamış ancak bizim çalışmamızda olduğu gibi tek başına manyetik alanın sıçan ağırlıklarına belirgin bir etki göstermediğini gözlemlemişlerdir (Mert T. ve ark., 2010).

PMA ve Antioksidanların Sıçanların Kan Glukoz Değerlerine Etkisi:

Çalışmamızda uygulanan antioksidanların yanı sıra teröpatik etkisi henüz netleşmemiş olan düşük frekanslı pulslu manyetik alana maruziyetin, diyabetik sıçanlarda kan şekeri seviyesinin azalmasına yardımcı olabileceği düşünülmüştür. Ancak yalnızca pulslu manyetik alan veya antioksidan maruziyetinin etkisi yetersiz kalmıştır. Pulslu manyetik alanın antioksidanlarla beraber uygulanması, deney gruplarında daha belirgin bir etki göstererek kan glukoz değerlerinin artışında yavaşlamaya yol açmıştır. Yapılan literatür araştırmaları doğrultusunda diyabet hastalığının tedavisi olarak düşük frekanslı pulslu manyetik alanla beraber uygulanmış pterostilbene veya resveratrol antioksidanlarını içeren yeteri kadar çalışmaya rastlanmamıştır. Ancak Kapetonovic ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada pterostilbene ve resveratrol antioksidanları metabolik olarak karşılaştırılmıştır. Karşılaştırma sonucu bizim tez çalışmamızı destekler nitelikte olup, sıçanlar üzerinde uygulanan her iki antioksidandan pterostilbene maddesinin daha etkili olduğu sonucuna varılmıştır (Kapetonovic I.M. ve ark., 2011).

PMA ve Antioksidanların Torasik Aorta Kasılma Parametrelerine

Etkisi: Deney gruplarına uygulanan pulslu manyetik alanın ve antioksidan enzim seviyelerinin kasılma parametreleri üzerine etkilerine bakıldığında, diyabetten kaynaklanan kasılma kuvvetindeki artış ve gevşeme yüzdelerindeki azalış bireylerde kalp hastalıkları riskini artırabilmektedir. Uygulanan düşük frekanslı manyetik alan ve kombine uygulanan antioksidanların kasılma kuvveti üzerinde azaltıcı ve gevşeme yüzdelerinde artırıcı etkisinin olabileceği düşünülmüştür. Keser ve arkadaşlarının yaptığı tez çalışmasında beraber uygulanan pterostilbene antioksidanı ve düşük frekanslı (50 Hz) manyetik alanın sıçanlarda iskemik

durumların ortadan kaldırılmasında yardımcı olabileceğini bildirmişlerdir (Keser H., 2016).

Uygulanan PMA ve Antioksidanların Isı Şok Proteinlerine Etkisi:

Yapılan deneyler sonucunda sıçanların kan serumundan ölçülen Isı Şok Proteinleri (HSP70 ve HSP72) seviyelerinde hem diyabetten kaynaklı hem de uygulanan pulslu manyetik alandan kaynaklı olduğunu düşündüğümüz bir artış gözlenmiştir. Özellikle antioksidanlarla beraber uygulanan düşük frekanslı pulslu manyetik alanlardan kaynaklı olarak diyabetik sıçanlarda stres faktörlerinde artışa sebep olmuştur. Elde edilen veriler doğrultusunda bu iki yöntemin beraber uygulanması bireylerde yüksek miktarda strese sebep olabilmektedir. Yapılan literatür çalışmalarında uygulanan yüksek frekanslı ve şiddetli manyetik alanların biyolojik organizmalar üzerinde çeşitli olumsuz etkilerinin olabileceği öngörüldürken düşük frekanslı pulslu manyetik alanın doğrudan olumsuz etkisinin tartışıldığı yeterli sayıda çalışmaya rastlanmamıştır (Türkkan A., Pala K., 2009).

Uygulanan PMA ve Antioksidanların Antioksidan Enzimlere Etkisi:

Diyabetten kaynaklanan ve biyolojik sistemlerin hasarında büyük rol oynayan oksidatif stres, vücutta antoksidan enzimler tarafından baskılanmaktadır. Yine diyabetin etkisi ile azalan antioksidan enzim seviyeleri yeteri kadar oksidatif stresi elimine edemediği için vücutta önü alınamayan hasarlar oluşturabilmektedir. Bu tez çalışmasında uygulanan düşük frekanslı pulslu manyetik alan ve antioksidanların azalan antioksidan enzim seviyelerinde pozitif yönde bir etki sağladığı düşünülmektedir. Diyabetik sıçanlardan elde edilen kan serumundan ELISA yöntemi ile bakılan antioksidan enzim seviyeleri tek başına uygulanan pulslu manyetik alandan ve tek başına uygulanan antioksidanlardan daha efektif bir etki göstermiştir. Öcal ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada uygulanan düşük frekanslı pulslu manyetik alanın sıçanlarda antioksidan enzim seviyelerinde (SOD ve CAT) artışa sebep olduğu ve bu sayede oksidatif stresin baskılanabileceğinin düşünülebileceğini göstermişlerdir (Öcal I. ve ark., 2018). Gözen ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada da pulslu elektromanyetik alana maruz bırakılan tip 1

diyabetik ratların antioksidan enzim seviyelerinin kontrole yakın değerlerde olduğunu gözlemlemişlerdir (Gözen H. ve ark., 2017).

Bu tez çalışması gösterdi ki diyabetik sıçanlar üzerinde düşük frekanslı pulslu manyetik alan ile beraber uygulanan antioksidanların (PTS>RSV) tek başına uygulanan antioksidan tedavisi ve düşük frekanslı manyetik alan uygulamasının etkinliğine göre daha fazla etkili olabilmektedir. Bu tez çalışmasından beklenen etkiler pulslu manyetik alan ve birlikte uygulanan antioksidanların hiperglisemi seviyelerinde azaltıcı, kilo azalışında yavaşlatıcı, kasılma kuvvetinde azaltıcı, gevşeme yüzdelerinde artırıcı, antioksidan enzim seviyelerinde artırıcı ve stres faktörlerinde azaltıcı etki göstermesiydi. Stres faktörlerinin seviyelerindeki beklenen etkinin artırıcı yönde olması dışında diğer tüm parametrelerde hemen hemen beklenen etkilerin gözlemlendiği varsayılabilir. Stres faktörlerinin seviyelerinin beklenenden yüksek çıkmasının uygulanan düşük frekanslı pulslu manyetik alanın sıçanlarda anksiyete etkisi yaratarak moleküler olarak strese sebep olabileceği veya intraperitoneal olarak uygulanan antioksidanların sıçanlarda oral uygulamalara göre daha büyük strese yol açabileceği düşünceleri oluşturmaktadır. İleride diyabet üzerine yapılabilecek farklı çalışmalarda bu konunun araştırılmasının gerekliliği yeni bir çalışma konusunu dağurmaktadır.



5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

5.1. Sonuçlar

Yapılan çalışmada, 1,5 mT şiddetinde ve 50 Hz frekansında düşük frekanslı pulslu manyetik alanın ve iki çeşit antioksidan türünün (pterostilbene ve resveratrol) diyabetik sıçanlardaki tedavi edici etkisi tespit edilmeye çalışıldı. Çalışmada elde edilen bulgulara göre;

1. Düşük frekanslı pulslu manyetik alanın tek başına ve antioksidanlarla (PTS>RSV) beraber uygulandığı deney gruplarındaki sıçanlar kıyaslandığında, kontrol gruplarında ağırlık (g) değerlerinde belirgin bir etki gözlenmezken diyabetik gruplarda kilo azalışında yavaşlamaya,
2. Düşük frekanslı pulslu manyetik alanın tek başına ve antioksidanlarla (PTS>RSV) beraber uygulandığı deney gruplarındaki sıçanlar kıyaslandığında, diyabetik gruplarda kan glukoz seviyelerinin (mg/dL) artışında yavaşlamaya,
3. Düşük frekanslı pulslu manyetik alanın tek başına ve antioksidanlarla (PTS>RSV) beraber uygulandığı deney gruplarındaki sıçanlar kıyaslandığında, 40 mM KCl ile torasik aortada kasılma yanıtı oluşturulan diyabetik sıçanlarda kasılma kuvvetinin azalmasına,
4. Düşük frekanslı pulslu manyetik alanın tek başına ve antioksidanlarla (PTS>RSV) beraber uygulandığı deney gruplarındaki sıçanlar kıyaslandığında, 10^{-6} M ACh ile torasik aortada gevşeme yanıtı oluşturulan diyabetik sıçanlarda yüzde gevşemenin artmasına,
5. Düşük frekanslı pulslu manyetik alanın tek başına ve antioksidanlarla (PTS>RSV) beraber uygulandığı deney gruplarındaki sıçanlar kıyaslandığında, 10^{-6} M SNP ile torasik aortada gevşeme yanıtı oluşturulan diyabetik sıçanlarda yüzde gevşemenin artmasına,

6. Düşük frekanslı pulslu manyetik alanın tek başına ve antioksidanlarla (PTS>RSV) beraber uygulandığı deney gruplarındaki sıçanlar kıyaslandığında, ELISA yöntemi ile kan serumundan ölçülen antioksidan enzimler CAT (u/mL) ve SOD (u/mL) seviyelerinin artışına,
7. Düşük frekanslı pulslu manyetik alanın tek başına ve antioksidanlarla (PTS>RSV) beraber uygulandığı deney gruplarındaki sıçanlar kıyaslandığında, ELISA yöntemi ile kan serumundan ölçülen stres faktörleri olarak bilinen Isı Şok Proteinleri HSP70 (u/mL) ve HSP72 (u/mL) seviyelerinin artışına yol açtığı gözlemlendi ve yapılan istatistiksel analizlerce desteklendi.

5.2. Öneriler

Gelişen teknoloji ile günümüzde manyetik alanlara maruz kalma sürelerinin artması ve edinilen sedanter yaşam, hasta ve sağlıklı bireylerde stres faktörlerini (HSP70 ve HSP72) artırmakta ve diyabet gibi birçok metabolik hastalığın oluşmasına sebep olmaktadır. Diyabetik bireylerde stres faktörlerinin artışı ve antioksidan enzim (SOD ve CAT) seviyelerini etkilemektedir. Uygulanan düşük frekanslı pulslu manyetik alan ve antioksidan beslenmenin Tip-1 diyabetli bireylerde son yıllarda kullanılan farmakolojik, non-farmakolojik ve bitkisel ilaçlara alternatif olarak kullanılıp kullanılamayacağı gösterilmek amaçlandı. Tıpta görüntüleme amaçlı kullanılan manyetik alanların yanı sıra düşük frekanslı pulslu manyetik alan uygulanmalarının alternatif tedavide kullanıldığı, bazı literatür çalışmalarında gözlenmiştir. Fakat yeteri kadar bilimsel çalışma yer almamaktadır. Bu nedenle Tip-1 diyabetle birlikte artan stres faktörlerinin (HSP70 ve HSP72) buna bağlı olarak düşen antioksidan enzim (SOD ve CAT) seviyelerinin alternatif tedavisinde düşük frekanslı manyetik alanların kolay ulaşılabilir ve maliyetinin düşük olması, ulusal ekonomiye ve toplumsal refaha yapılabilecek katkı sağlayabileceği kanaatindeyiz. Ayrıca Tip-1diyabetin tedavisinde kullanılabilecek alternatif tedavi yöntemleri ile ilgili yapılan literatür çalışmalarındaki boşluğu dolduracağımızı düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

- Acharjee S., Ghosh B., Al-Dhubiab B.E., Nair A.B., 2013. Understanding Type 1 Diabetes: Etiology and Models. *Can J Diabetes*, 37: 269-276
- Akinwumi B.C., Bordun K.A.M., Anderson H.D., 2018. Biological Activities of Stilbenoid. *Int. J. Mol. Sci.*, 19(792): 1-25
- American Diabetes Association, 2019. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*, 42(1): 13-28
- American Diabetes Association, 2008. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 31(1): 562-56
- Ashcroft F.M., Rorsman P., 2012. Diabetes Mellitus and The β -cell: The Last Ten Years. *Cell*, 148(6): 1160-1171
- Aşkar T.K., Ergün N., Turunç V., 2007. Isı Şok Proteinler ve Fizyolojik Roller. *Kafkas Üniv Vet Fak Dergisi*, 109-114.
- Atkinson M.A., Eisenbarth G.S., Michels A.W., 2014. Type 1 Diabetes. *Lancet*, 383(9911): 69-82
- Barrett, K.E., Barman, S.M., Boitano, S., Brooks, H., 2010, *Ganong's Review of Medical Physiology*, 23. Baskı, New York: McGraw-Hill Higher Education, 110-112, 544, 563, 564.
- Baykal Y., Gök F., Kocabalkan F., 2000. Isı Şok Proteinleri ve Hastalıklardaki Rolü. *Türkiye Klinikleri J Med Sci.*, 20: 187-195.
- Bayram E.H., Elçioğlu H.K., 2016. Diyabetik Nöropatiye Güncel Tedavi Yaklaşımları. *Marmara Pharmaceutical Journal*, 20: 252-262
- Behrendt D., Ganz P., 2002. Endothelial function. *The American Journal of Cardiology*, 90(10): 40-48.
- Berne, R.M., Levy, M.N., Koeppen, B.M., Stanton, B.A., 2008, *Fizyoloji (Çeviri. Türk Fizyolojik Bilimler Derneği)*, Beşinci baskı, Güneş Kitabevi, İstanbul, s. 223-358.

- Bonnefont-Rousselot D., 2016. Resveratrol and Cardiovascular Diseases. *Nutrients*, 8(5), 250
- Can Z., 2019. Tip I Diyabetli Sıçanlarda Egzersizin Vasküler Cevaba Etkileri. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Yüksek Lisans Tezi, 1-75
- Cankara F.N., 2011. Fenilefrin ile Kasılan İzole Tavşan Aortası Üzerine Levodropropizin'in Etkisi ve Bunun Kalsiyum ile İlişkisi. Yüksek Lisans Tezi, 1-45
- Cherubini A., Ruggiero C., Polidori M.C., Mecocci C., 2005. Potential Markers of Oxidative Stress in Stroke. *Free Radical Biology & Medicine*. 39: 841-852.
- Chatterjee S., Khunti K., Davies M.J., 2017. Type 2 Diabetes. *Seminars in Medicine* Published Online 389(10085): 2239-2251
- Çaylak E., 2011. Hayvan ve Bitkilerde Oksidatif Stres ile Antioksidanlar. *Tıp Araştırmaları Dergisi*: 9 (1): 73-83
- Çınar G. M., Erol A., 2009. Endotoksemik Sıçan Torasik Aortasındaki Damar Yanıtları Üzerine Pentoksifilin'in Etkileri. *Ege Tıp Dergisi /Ege Journal of Medicine* 48(3):159-166
- Daniels L., Bell J.R., Delbridge L.M.D., McDonald F.J., Lamberts R.R., Erickson J.R., 2015. The Role of CaMKII in Diabetic Heart Dysfunction. *Springer Heart Fail Rev*, 20: 589-600
- Davison L. J., 2015. Diabetes Mellitus and Pancreatitis –Cause or Effect? *Journal of Small Animal Practice* 56: 50-59
- Erdoğan M., Şahin E., Dinçel S., 2019. Elektromanyetik Alan Oluşturan Cihazlar Sanıldığı Kadar Masum Mu? *Journal of Human Rhythm* 5(1):41-53
- Ergin K., Yaylalı A., 2013. Resveratrol ve Etkileri Üzerine Bir Gözden Geçirme. *S.D.Ü. Tıp Fak. Derg.*, 20(3): 115-120
- Garrido C., Schmitt E., Cande C., Vahsen N., Parcellier A., Kroemer, G., 2003. HSP27 and HSP70: Potentially Oncogenic Apoptosis Inhibitors. *Cell Cycle*, 579-584.

- Garrido C., Gurbuxani S., Ravagnan L., Kroemer G., 2001. Heat Shock Proteins: Endogenous Modulators of Apoptotic Cell Death. *Biochem Biophys Res Commun*, 286: 433-442.
- Gómez-Zorita S., Fernández-Quintela A., Aguirre L., Macarulla M. T., Rimando A. M., Portillo M. P., 2015. Pterostilbene Improves Glycaemic Control in Rats Fed an Obesogenic Diet: Involvement of Skeletal Muscle and Liver. *Food Funct.*, 6: 1968-1976
- Gözen H., Demirel C., Akan M., Tarakçıoğlu M. 2017. Effects of pulsed electromagnetic fields on lipid peroxidation and antioxidant levels in blood and liver of diabetic rats. *Eur J Ther*, 23: 152-158
- Guthrie R.A., Guthrie D.W., 2004. Pathophysiology of Diabetes Mellitus. *Crit Care Nurs Q*, 27:113–125
- Hegyi B., Bers M.D., Bossuyt J., 2019. CaMKII Signaling in Heart Diseases: Emerging Role in Diabetic Cardiomyopathy. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 127: 246-259
- Hoseini A., Namazi G., Farrokhian A., Reiner Z., Aghadavod E., Bahmani F., Asem Z., 2019. The Effects of Resveratrol on Metabolic Status in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Coronary Heart Disease. *Food Funct.*, 9: 1-31
- Ilonen J., Lempainen J., Veijola R., 2019. The Heterogeneous Pathogenesis of Type 1 Diabetes Mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*, 15(11): 635-650
- İnanç N., Tuna S., 2005. Fitoöstrojenler ve Sağlıkta Etkileri. *Erciyes Univ Vet Fak Derg.*, 2(2): 91-95
- Jia G., Demarco V.G., Sowers J.R., 2016. Insulin Resistance and Hyperinsulinaemia in Diabetic Cardiomyopathy. *Nat Rev Endocrinol.* 12(3): 144-153
- Katsarou A., Gudbjornsdottir S., Rawshani A., Dabelea D., Bonifacio E., Anderson B.J., Jacobsen L.M., Schatz D.A., Lernmark A., 2017. Type 1 Diabetes Mellitus. *Nature Reviews Disease Primers*, 3: 1-17.

- Kaul K., Tarr J.M., Ahmad S.I., Kohner E.M., Chibber R., 2012. Diabetes: An Old Disease, a New Insight. Landes Bioscience and Springer Science+Business Media 1-11
- Kapetanovic I.M., Muzzio M., Huang Z., Thompson T.N., McCormick D.L., 2011. Pharmacokinetics, Oral Bioavailability, and Metabolic Profile of Resveratrol and Its Dimethylether Analog, Pterostilbene, in Rats. *Cancer Chemother Pharmacol* 68: 593-601
- Kaser S. Winhofer-Stöckl Y., Kazemi-Shirazi L., et al., 2019. Andere Spezifische Diabetesformen und Exocrine Pankreasinsuffizienz. *Springer Wien Klin Wochenschr*, 131: 16-26
- Keser H., 2016. Manyetik Alan ve Pterostilbenin Renal İskemi ve Reperfüzyona Etkisi. Yüksek Lisans Tezi, 1-95
- Klabunde R.E., 2019. Vascular Smooth Muscle Contraction and Relaxation. *Cardiovascular Physiology Concepts*
- Kosuru R., Kandula V., Rai U., Prakash S., Xia Z., Singh S., 2018. Pterostilbene Decreases Cardiac Oxidative Stress and Inflammation via Activation of AMPK/Nrf2/HO-1 Pathway in Fructose-Fed Diabetic Rats. *Springer Cardiovascular Drugs and Therapy* 32: 147-163
- Kuo I.Y., Ehrlich B.E., 2015. Signaling in Muscle Contraction. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 7:1-15
- Lappas M., Hiden U., Desoye G., Froehlich J., Mouzon S.H., Jawerbaum A., 2011. The Role of Oxidative Stress in the Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. *Antioxidants & Redox Signaling*, 15(12): 3061-3100
- Li W., Huang E., Gao S., 2017. Type 1 Diabetes Mellitus and Cognitive Impairments: A Systematic Review. *Journal of Alzheimer's Disease*, 57(1): 29-36
- Li Y.R., Li S., Lin C.C., 2017. Effect of Resveratrol and Pterostilbene on Aging and Longevity. *BioFactors*, 1-14

- Luo M., Guan X., Luczak E.D., et all., 2013. Diabetes Increases Mortality after Myocardial Infarction by Oxidizing CaMKII. J Clin Invest, 123(3): 1262-1274
- Maahs D.M., West N.A., Lawrence J.M., Mayer-Davis E.J., 2010. Chapter 1: Epidemiology of Type 1 Diabetes. Endocrinol Metab Clin North Am., 39(3): 481-497
- Memisogullari R., Taysi S., Bakan E., Capoglu I., 2003. Antioxidant Status and Lipid Peroxidation in Type II Diabetes Mellitus. Cell Biochem Func., 21: 291-296
- Memişoğulları R., 2005. Diyabette Serbest Radikallerin Rolü ve Antioksidanların Etkisi. Düzce Tıp Fakültesi Dergisi; 3: 30-39
- Mert T., Gunay I., Ocal I., 2010. Neurobiological Effects of Pulsed Magnetic Field on Diabetes-Induced Neuropathy. Bioelectromagnetics, 31: 39-47
- Ocal I., Yilmaz M.B., Kocaturk-Sel S., Tufan T., Erkoç M.A., Comertpay G. , Oksuz H., Barç E.D., 2018. ATP Sensitive K⁺ Channel Subunits (Kir6.1, Kir6.2) are the Candidate Mediators Regulating Ameliorating Effects of Pulsed Magnetic Field on Aortic Contractility in Diabetic Rats. Bioelectromagnetics 39(4): 299-311
- Öcal I., 2005. AC Manyetik Alanların Deneysel Olarak Oluşturulan Diyabetli Sıçanların Aorta Preparatlarının Mekanik Özellikleri Üzerine Etkilerinin Araştırılması. Çukurova Üniversitesi, Doktora Tezi, 1-133
- Öcal I., Mert T., Yücebilgiç G., 2017. Pulsu Manyetik Alanın λ-Carrageenan'ın İndüklediği Akut Pençe Ödeminde Antioksidan Sistem Üzerine Etkisi. Cukurova Medical Journal 42(4): 682-690.
- Öntürk H., Özbek H., 2007. Deneysel Diyabet Oluşturulması ve Kan Şeker Seviyesinin Ölçülmesi. Genel Tıp Derg, 17(4): 231-236
- Özgüner F., Mollaoğlu H., 2006. Manyetik Alanın Organizma Üzerindeki Biyolojik Etkileri. S.D.Ü. Tıp Fak. Derg. 13(1): 38-41

- Pall M.L., 2013. Electromagnetic Fields Act Via Activation of Voltage-Gated Calcium Channels to Produce Beneficial or Adverse Effects. *J Cell Mol Med.*, 17: 958-965
- Ratz P. H., Berg K.M., Urban N.H., Miner A.S., 2005. Regulation of Smooth Muscle Calcium Sensitivity: KCl as a Calcium-Sensitizing Stimulus. *Am J Physiol Cell Physiol*, 288: 76983
- Roden M., 2012. Diabetes Mellitus-Definition, Klassifikation und Diagnose. *Wien Klin Wochenschr*, 124: 1-3
- Sever O.N., 2006. Koroner Arter Hastalığı Olan Olgularda İnsülin Direnci ve Bozulmuş/Diyabetik Glukoz Toleransı Sıklığının Sağlıklı Populasyonla Karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi
- Schütt K., Müller-Wieland D., Marx N., 2019. Diabetes Mellitus and the Heart. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 127: 102-104
- Szkudelski T., Szkudelska K., 2015. Resveratrol and Diabetes: from Animal to Human Studies. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease* 1852: 1145-1154.
- Spaight C., Gross J., Horsch A., Puder J.J., 2016. Gestational Diabetes Mellitus. *Endocr Dev. Basel*, 31: 163-178
- Tao Z., Shi A., Zhao J., 2015. Epidemiological Perspectives of Diabetes. *Springer Cell Biochem Biophys* 73(1): 181-185.
- Turan B., Zeydanlı E., 2009. Antioxidant Treatments Improve Diabetes Induced Endothelium-Dependent Vascular Dysfunction. *Erciyes Med J.*, 31(3): 193-200
- Türkkan A., Pala K., 2009. Çok Düşük Frekanslı Elektromanyetik Radyasyon ve Sağlık Etkileri. *Uludağ Üniversitesi Mühendislik-Mimarlık Fakültesi Dergisi*, 14 (2): 11-22
- Van Belle T.L., Coppieters K.T., Von Herrath M.G., 2011. Type 1 Diabetes: Etiology, Immunology and Therapeutic Strategies. *American Physiological Society*, 91: 79-119

- Vincent A.M., Russell J.W., Low P., Feldman E.L., 2004. Oxidative Stress in the Pathogenesis of Diabetic Neuropathy. *Endocrine Reviews*. 25: 612-628
- Wallner M., Eaton D.M., Von Lewinski D., Sourij H., 2018. Revisiting the Diabetes-Heart Failure Connection. *Current Diabetes Reports*, 18(134): 1-12
- Wang P., Sang S., 2018. Metabolism and Pharmacokinetics of Resveratrol and Pterostilbene. *Biofactors*, 16-25
- Webb, R, C., 2003, Smooth Muscle Contraction and Relaxion, American Physiological Society, 27 (1-4): 201-206
- Yakıncı Z.D., 2016. Elektromanyetik Alanın İnsan Sağlığı Üzerindeki Etkileri. T.C.İnönü Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Dergisi, 4 (2): 44-54
- Yılmaz M.B., Ocal I., Akbal E., Mert T., Tufan T., Comertpay G., Ilgaz N.S., Turgut O., Uslu N., 2013. Diyabet İndüklenmiş Sıçan Aortası ATP'ye Duyarlı Potasyum Kanallarının, Kir 6.1 ve Kir 6.2, Pulsu Manyetik Alan Tedavisi ile Regülasyonu. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi (Cukurova Medical Journal), 38 (1):15-21
- Yim S., Malhotra A., Veves A., 2007. Antioxidants and CVD in Diabetes: Where Do We Stand Now?. *Current Diabetes Reports*, 7: 8-13
- Yu Z., Wang S., Zhang X., Li Y., Zhao Q., Liu T., 2017. Pterostilbene Protects Against Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury via Suppressing Oxidative/Nitrative Stress and Inflammatory Response. *International Immunopharmacology*, 43: 7-15
- Zheng Y., Ley S.H., Hu F.B., 2017. Global Aetiology and Epidemiology of Type 2 Diabetes Mellitus and Its Complications. *Nature Reviews Endocrinology*, 14: 88-98
- Zügel U., Kaufmann S.H., 1999. Role of Heat Shock Proteins in Protection from and Pathogenesis of Infectious Diseases. *Clin Microbiol Rev*, 12: 19-39.



ÖZGEÇMİŞ

5 Eylül 1995 yılında Adana’da doğdu. İlk, orta ve lise eğitimini Adana’da tamamladı. 2013 yılında İstanbul Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümünde lisans eğitime başladı ve 2017 yılında lisans eğitimini tamamladı. 2018 yılında Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoteknoloji Anabilim Dalında Biyofizik alanında Yüksek Lisans eğitime başladı ve “Diyabetik Sıçan Aorta Kasının Kasılma Parametreleri Üzerine Pulsu Manyetik Alan ve Antioksidanların Etkilerinin Araştırılması” başlıklı Yüksek Lisans Tezini araştırdı.