

**STREPTOZOTOZİN İLE DİYABET OLUŞTURULAN
SIÇANLARDA PAPATYA (*Matricaria chamomilla* L.)
EKSTRESİNİN ANTİDİABETİK VE
ANTİOKSİDATİF ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Sadık KAĞA

**Danışman
Yrd. Doç. Dr. Mustafa CEMEK**

**KİMYA ANABİLİM DALI
EKİM 2006**

T.C.
AFYONKARAHİSAR KOÇATEPE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

STREPTOZOTOZİN İLE DİYABET OLUŞTURULAN SIÇANLARDA
PAPATYA (*Matricaria chamomilla* L.) EKSTRESİNİN ANTİDİABETİK VE
ANTİOKSİDATİF ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Sadık KAĞA

YÜKSEK LİSANS TEZİ
Kimya Anabilim Dalı
Danışman
Yrd. Doç. Dr. Mustafa CEMEK

AFYONKARAHİSAR
2006

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

STREPTOZOTOZİN İLE DİYABET OLUŞTURULAN SIÇANLARDA PAPATYA (*Matricaria chamomilla* L.) EKSTRESİNİN ANTİDİABETİK VE ANTİOKSİDATİF ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Sadık KAĞA

Afyonkarahisar Kocatepe Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Yrd. Doç. Dr. Mustafa CEMEK

Sunulan çalışmada papatya (*Matricaria chamomilla* L.) etanol ekstresinin (MCE) muhtemel antidiabetik ve antioksidan etkisi araştırıldı. Bunun için sıçanlarda streptozotozin (STZ, 70 mg/kg) ile diyabet oluşturuldu. Çalışma grupları ise; Kontrol (hiçbir madde verilmeyen), STZ + serum fizyolojik, STZ + glibenclamide (5 mg/kg), STZ + 20 mg/kg MCE, STZ + 50 mg/kg MCE, STZ + 100 mg/kg MCE olarak belirlendi ve diyabet oluşturulan sıçanlar 14 gün süreyle gavaj ile tedavi edildi. Çalışma başlangıcında ve sonunda glukoz değerleri ve ratların ağırlıkları ölçüldü. Ayrıca ratlardan alınan kan örneklerinde malondialdehit (MDA) ve redükte glutasyon (GSH) değerleri ölçüldü. Analizler sonucu elde edilen bulgulara göre; STZ verilen gruplarda yoğun bir oksidatif stresin olduğu ve bununla birlikte antioksidanların da etkilendiği görüldü. Farklı dozlarda uygulanan MCE'nin oksidatif stresi azalttığı, antioksidan sistemi desteklediği ve tokluk kan glukoz düzeylerini azalttığı bulundu. Bununla beraber kan örnekleri incelendiğinde MCE'nin MDA değerlerini azalttığı ve GSH değerlerini arttırdığı tespit edildi.

Sonuç olarak, MCE doza bağlı tarzda sıçanlarda STZ ile oluşturulan hiperglisemiyi ve buna bağlı oksidatif stresi azalttığı ve antioksidan sistemi olumlu yönde desteklediği görülmüştür.

2006, 86 sayfa

Anahtar Kelimeler: Oksidatif stres, Diabetes mellitus, Streptozotolin, Antioksidan, Papatya (*Matricaria chamomilla* L.)

ABSTRACT

Master Thesis

INVESTIGATION ON ANTIDIABETIC AND ANTIOKSIDATIVE EFFECT OF CAMOMILE EXTRACT (*Matricaria chamomilla* L.) IN STREPTOZOTOCIN- INDUCED DIABETIC RATS

Sadık KAĞA

University of Afyonkarahisar Kocatepe

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Department of Chemistry

Supervisor: Asst. Prof. Dr. Mustafa CEMEK

In the present study, we investigated possible antihyperglycemic and antioxidative activities of extract obtained from aerial part of the camomile (*Matricaria chamomilla* L.) (MCE) in streptozotocin (STZ)-induced (70 mg/kg) diabetic rats. Groups; control (no received any substance), STZ + saline, STZ + 20 mg/kg MCE, STZ + 50 mg/kg MCE, STZ + 100 mg/kg MCE were assigned. Diabetic rats were treated for 14 days by gavage. At the beginning and end of the study, postprandial blood glucose levels and weights of rats were measured. Additionally, malondialdehyde (MDA), reduced glutathione (GSH) levels were determined. Obtained data showed that STZ resulted in oxidative stress and affected antioxidant activity. Treatment with different doses of MCE significantly reduced postprandial hyperglycemia and oxidative stress, and augmented antioxidant system. When blood samples controlled, it has been shown that MCE decreased MDA values and increased GSH levels.

In conclusion, MCE exhibited significant antihyperglycemic and antioxidative effect in STZ-induced diabetes and augmented the antioxidant system in a positive manner.

2006, 86 pages

Key Words: Oksidative stress, Diabetes mellitus, Streptozotocin, Antioxidant, Camomile (*Matricaria chamomilla* L.).

İÇİNDEKİLER

	Sayfa no
ÖZET	i
ABSTRACT	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Diabetes mellitus	4
2.2. Tip 1 Diabetes mellitus	8
2.3. Tip 2 Diabetes mellitus	9
2.4. Diabetes Mellitusun Komplikasyonları	11
2.4.1. Poliol yolunun aktivasyonu	11
2.4.2. İleri glikasyon son ürün (AGE) oluşumunun artması	12
2.4.3. Protein kinaz C aktivasyon	12
2.4.4. Heksozamin yolu aktivasyonu	12
2.5. Diabetes Mellitusun Tanısı	17
2.6. Diabetes Mellitusun Tedavisi	18
2.6.1. İnsülin Tedavisi	18
2.6.2. Oral Antihiperglisemik İlaçlar	19
2.6.3. Deneysel Tedaviler	19
2.7. Diabet ve Oksidatif Stres	20

2.7.1. Serbest Radikal	20
2.7.1.1. Süperoksit Anyon Radikali ($O_2^{\cdot-}$)	22
2.7.1.2. Hidrojen Peroksit (H_2O_2)	23
2.7.1.3. Hidroksil Radikali ($\cdot OH$)	23
2.7.1.4. Singlet Oksijen (1O_2)	25
2.7.2. Serbest Radikallerin Biyolojik Etkileri	25
2.7.2.1. Membran Lipitleri Üzerine Etkileri	26
2.7.2.2. Proteinler Üzerine Etkileri	27
2.7.2.3. Karbonhidratlar Üzerine Etkileri	27
2.7.2.4. DNA Üzerine Etkileri	28
2.7.3. Oksidatif Stresin Diabetes Mellitusla Bağlantısı	28
2.7.4. Lipit Peroksidasyon Ürünleri	32
2.7.5. Antioksidanlar	34
2.7.5.1. Süperoksit dismutaz (SOD)	36
2.7.5.2. Glutasyon peroksidaz (GPx)	37
2.7.5.3. Glutasyon S-Transferazlar (GST)	38
2.7.5.4. Glutasyon redüktaz	39
2.7.5.5. Katalaz (CAT)	39
2.7.5.6. Mitokondriyal sitokrom oksidaz	40
2.7.5.7. Vitamin C (askorbik asit)	41
2.7.5.8. Vitamin E (α - tokoferol)	42
2.7.5.9. Melatonin (MLT)	42
2.7.5.10. Glutasyon (GSH)	43
2.8. Deneysel Diabet Oluşturulması	45

2.9. Papatya	46
3. MATERYAL VE METOT	51
3.1. Materyal	51
3.1.1. Hayvan materyali	51
3.1.2. Papatya ekstresinin hazırlanması	51
3.1.3. Streptozotolin temini ve uygulaması	52
3.2. Metot	53
3.2.1. Kan örneklerinin alınması ve hazırlanması	54
3.2.2. Biyokimyasal analizler	54
3.2.2.1. Kan glukoz değerlerinin ölçülmesi	54
3.2.2.2. MDA Tayini	54
3.2.2.3. GSH Tayini	54
3.2.3. Deneysel Tedavi	55
3.2.4. İstatistik Analizler	55
3.2.5. Hayvan Etik Kurulu	55
4. BULGULAR	56
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	63
6. KAYNAKLAR	74
6.1. İnternet Kaynakları	86
TEŞEKKÜR	
ÖZGEÇMİŞ	

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa no</u>
Şekil 2.1. Proinsülinin yapısı	6
Şekil 2.2. İnsülinin başlıca görevleri	7
Şekil 2.3. Serbest radikal oluşumu (Stahl ve ark. 2002)	20
Şekil 2.4. Serbest oksijen radikallerinin oluşumu	21
Şekil 2.5. Diyabette oksidatif stresin artış metabolizması	29
Şekil 2.6. Oksidatif stresin hiperglisemi ile bağlantısı	31
Şekil 2.7. Lipit peroksidasyonu ve MDA'nın oluşumu	33
Şekil 2.8. Melatoninin biyosentezi	43
Şekil 2.9. GSH ve GSSG'nin yapısı	44
Şekil 3.1. Soxhlet ekstraksiyon düzeneği	52

TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa no</u>
Tablo 2.1. Reaktif oksijen türleri (Onat vd. 2002)	22
Tablo 2.2. Antioksidanların sınıflandırılması	36
Tablo 4.1. Tüm gruplara ait tedavi süresince elde edilen rat ağırlık değerleri	56
Tablo 4.2. Tüm gruplara ait tedavi süresince elde edilen glukoz değerleri	58
Tablo 4.3. Tüm gruplara ait elde edilen MDA ve GSH değerleri	61

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<u>Simgeler</u>	<u>Açıklama</u>
CO ₂	Karbondioksit
HO•	Hidroksil radikali
HO ₂ •	Hidroperoksi radikali
H ₂ O ₂	Hidrojen peroksit
LOO•	Lipit peroksit
O ₂	Moleküler oksijen gazı
O ₂ ^{-•}	Süperoksit radikali
¹ O ₂	Singlet oksijen
ONOO ⁻	Peroksinitrit
NO•	Nitrik oksit radikali
NO ₂ •	Azot dioksit radikali
NO _x	Azot oksit bileşikleri
ROO [•]	Peroksi Radikali
Fe	Demir
Cu	Bakır
Zn	Çinko

<u>Kısaltmalar</u>	<u>Açıklama</u>
AGE	İleri Glikasyon Son Ürünleri
ALX	Alloxan
ATP	Adenozin trifosfat
CAT	Katalaz
DNA	Deoksiribonükleikasit
DAG	Diaçilgliserol
FTS	Fizyolojik Tuzlu Su

GDP	Guanin difosfat
GFAT	Fruktoz-6-fosfat amidotransferaz
GPx	Glutasyon peroksidaz
GSH	Redükte glutasyon
GSSG	Yükseltgenmiş glutasyon
GST	Glutasyon S-transferaz
GTP	Guanin trifosfat
İ.P.	İntra peritoneal
LDL	Düşük dansiteli lipoproteinler
LPO	Lipit peroksidasyonu
LSD	Lisejik asit dietilamid
MDA	Malon dialdehit
MCE	<i>Matricaria Chamomilla</i> L. Ekstresi
NAD	Nikotinamid adenin dinükleotid
NADP ⁺	Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
OGTT	Oral glukoz tolerans testi
PUFA	Poliansatüre (çoklu doymamış) yağ asitleri
PLGPx	Fosfolipit hidroperoksit glutasyon peroksidaz
RCO	Reaktif dikarbonil bileşiklerinin
RNA	Ribonükleikasit
ROS	Reaktif oksijen türleri
SOD	Süperoksit dismutaz
STZ	Streptozotozin
TBA	Tiobarbitürik asit

1. GİRİŞ

Çağımızda önceleri tedavisi mümkün olmayan birçok hastalığa tıbbın ilerlemesiyle tedavi yöntemleri bulunmuştur. Bu yöntemlerin bulunması ve geliştirilmesinde teknolojinin gelişmesinin payı oldukça büyüktür. Fakat teknoloji gelişimi yeni ve daha etkili ilaçların yapılması için tek başına yeterli değildir. Bu noktada bilimsel araştırmalar ihmal edilemeyecek düzeyde önemlidir. İlaç üretimi konusunda söz konusu bilimsel araştırmaların yönü ise günümüzde daha çok bitki araştırmalarına doğru kaymaktadır. Bu sayede henüz kesin tedavi yöntemi geliştirilememiş hastalıklara çareler aranmaktadır. Bu hastalıklardan başta gelenlerden biri, toplum sağlığını tehdit eden şeker hastalığıdır.

Tıptaki adıyla “diabetes mellitus”, günlük dildeki adıyla “şeker hastalığı”, çağlardan beri bilinen bir hastalıktır. Bazı eski kaynaklarda, tam anlamıyla olmasa bile, sürekli idrara çıkma, çok susama gibi bazı belirtilerine ilişkin doğru tanımlar yer almaktadır. Örneğin, M.Ö. 1500’lerden kalma Ebers papirüsünde ve eski Hint uygarlığının ünlü hekimleri Bharadvaj ve Atreya’nın öğretilerinin derlendiği “Çarak Samhita”da, daha M.Ö. 600 yıllarında sürekli idrara çıkmadan söz ediliyor. Yine Hintli bir hekim olan Dhanvantari M.Ö. 400’lerde, tatlı idrar anlamına gelen “madhumeh” hastalığını tanımlamaktadır. Uzakdoğu’daki öncü ise, “susuz hastalığı”na M.Ö. 200’de dikkat çeken Çinli hekim Tehang Tehong King olmuştur (İnternet kaynağı 1). İdrarın vücutta tutulamaması, sürekli atılması belirtileriyle seyreden bu hastalığın isim babasının Yunan-Roma dünyasının ünlü hekimi Kapadokyalı Areteus olduğu bilinmektedir. Areteus, bu tür hastalıkları genel olarak, Yunanca’da “aradan geçen” anlamına gelen “diabetes” adı altında toplamıştı. Diabet adıyla anılan hastalıklar arasından “diabetes mellitus” ya da “şekerli diabet” in ayrılması, 1664’te İngiliz Thomas Willis’in çalışmalarıyla gerçekleşmiştir. Diabet olarak tanımlanan diğer hastalıklar ise, “şekersiz diabet” (diabetes insipidus) ile “renal diabet” (diabetes innocens, renal glukozüri) terimleriyle tanımlanır (İnternet kaynağı 1).

Diabetes mellitus, görülme sıklığının fazla olması ve komplikasyonlarının sebep olduğu morbiditeler nedeniyle çok önemli bir sağlık sorunudur (Demir ve Demir

2002). Bütün dünyada ve bütün yaş gruplarında en sık görülen endokrin bir hastalık olan diabetes mellitus (Mandrup–Poulsen 1988) önemli bir tehdit oluşturmaya devam etmektedir. Şu anda dünyada 140 milyon diabet hastası vardır ve 2025 yılında bu sayının 300 milyona yükseleceği düşünülmektedir (Hopkins 2001).

Diabetes mellitus hastalığında birçok faktör etkilidir. Bunlar arasında genetik sebepler, obezite, aşırı protein içerikli diyet ve son zamanlarda üzerinde sıkça durulan oksidatif stres gibi değişik faktörler vardır. Oksidatif stres vücuttaki oksidan/antioksidan dengenin oksidanlar yönünde artması olarak nitelendirilebilir. Bu durum serbest radikaller olarak bilinen türlerin, hücre içi veya hücreler arası sistemlerde, biyomolekülleri indirgemesinden kaynaklanır. Serbest radikallerin bu etkileri sadece şeker hastalığı değil yaşlanma ve kanser gibi bir çok hastalığın ve/veya bu hastalıkların komplikasyonlarının patogeneğinde rol oynamaktadır. Vücutta serbest radikallerin bu etkilerini engellemek amacıyla antioksidan sistemler gelişmiştir. Fakat bu sistemler vücudun korunmasını tamamen sağlayamadıkları için oksidatif stres kaynaklı veya etkili bazı hastalıklarda dışarıdan antioksidan ilavesi gerekebilmektedir. Bu sebeple antioksidanlar endojen ve eksojen kaynaklı olmak üzere ikiye ayrılabilir. Antioksidanlar günümüzde başta kanser olmak üzere bir çok hastalığın tedavisinde ve yaşlanmanın geciktirilmesi için yapılan bazı araştırmalarda sıkça kullanılır hale gelmiştir.

Diabetes mellitusun görülme sıklığının ve tedavi masraflarının fazla olması, bunun yanında kesin tedavi yönteminin henüz geliştirilememiş olması onu çekici bir araştırma konusu yapmaktadır. Bu sebeple bu hastalığın tedavisi için bir çok araştırma yapılmakta yeni tedavi yöntemleri aranmaktadır. Bazı araştırmacılar bu hastalığın tedavisinde cerrahi işlemler üzerinde dururken bazıları da yüksek antioksidan içerikli bitkilerin ekstraktlarını denemişler ve oksidatif stresi baskılamaya çalışmışlardır. Bitkilerin bir çok ilacın hammadde kaynağı olduğunu düşünecek olursak, diabetes mellitusun tedavisinde de bitkilerle yapılan çalışmaların ileride çok olumlu sonuçlar verebileceğini düşünebiliriz (Wang and Ng 1999). Diyabetin tedavisi için bitkilerle yapılan mevcut çalışmaların bir çoğunda olumlu sonuçlar

alınrsa da bu çalışmaların geliştirilmesi gerekmektedir. Zengin bir bitki florasına sahip olan ülkemiz bu tür çalışmaların yapılması için ideal bir zemin oluşturmaktadır. Bunun yanında ülkemizde halk arasında bir çok hastalığın tedavisinde bitkilerin kullanılıyor olması dikkat çekicidir. Örneğin halk arasında soğuk algınlığı, astım, bağırsak bozuklukları, nefes darlığı, tansiyon ve daha birçok rahatsızlık için kullanılan papatyanın diyabetin tedavisi için de kullanıldığını bilmekteyiz (Simşek vd. 2002). Fitoterapi olarak da adlandırılan bu bitkisel tedavi yöntemlerinin araştırılması ve bu yöntemlere bir bilimsel nitelik kazandırılması bir çok hastalığın tedavisinde yeni yaklaşımlar getirebilir.

Sunulan çalışmada streptozotozin ile diyabet oluşturulan sıçanlarda papatya (*Matricaria chamomilla* L.) ekstresinin antidiabetik ve antioksidatif etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus insulinin tamamen veya kısmi eksikliğine bağlı olarak gelişen ve yüksek kan şekeri (hiperglisemi) ile karakterize bir hastalıktır. İnsülin eksikliğinin yanı sıra insüline karşı gelişen direnç, diabetes mellitus gelişiminde rol oynamakta ve karbohidrat, lipid ve protein metabolizmasını da etkilemekte (Hasselbaink et al. 2003; Abou-Seif and Youssef 2004) ve böylelikle diabetes mellituslu hastalarda doku ve organlarda biyokimyasal, morfolojik ve fonksiyonel bir takım değişiklikler meydana gelmektedir (Yedigün 1995; Aksoy 1988).

ABD’de 1980 yılından 1996 yılına kadar diğer multifaktöriyel hastalıklardan; yaşa göre düzeltilmiş mortalite hızları düşme eğilimi sergilerken veya en azından artış gözlenmezken, aynı yıllar arasında diabete bağlı ölümler %30 oranında bir artış göstermiş ve ölüm sebepleri arasında yedinci sırada yer almıştır (Mc Kinlay and Marceau 1992; Rimm et al. 1995). Bu hastalığın tanısı, tedavisi ve komplikasyonlarının önlenmesi için sarfedilen bütün çabalara ve harcamalara rağmen, mortalite hızının düştüğünü gösterecek hiçbir veri bulunmamaktadır (Mandrup–Poulsen 1988).

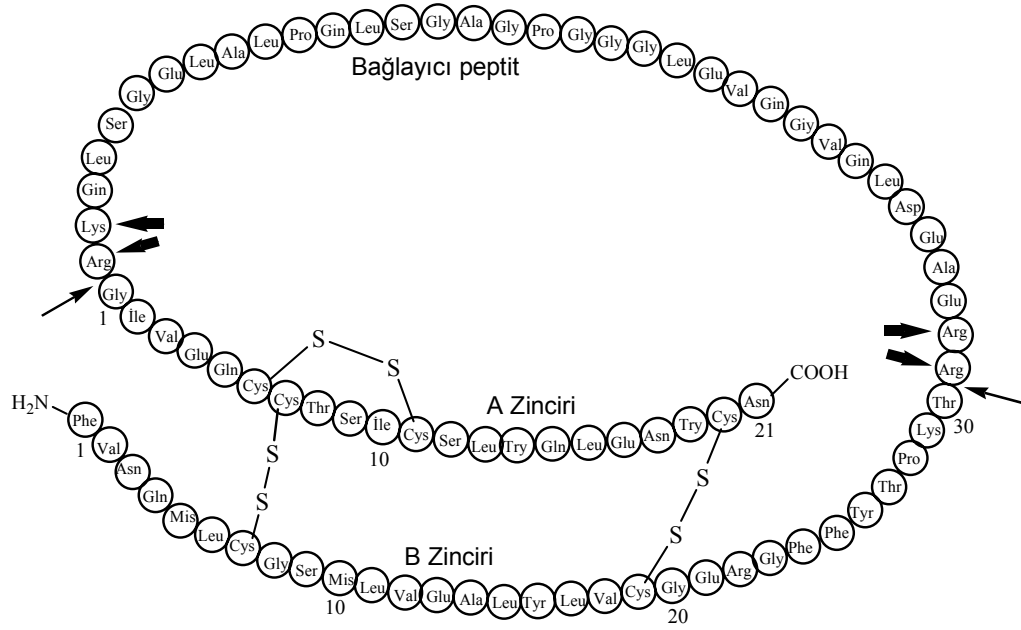
Pek çok bilinen ve bazı bilinmeyen nedenler olmasına karşın, diabetes mellitusu başlatan asıl neden, insülin salınımının azalması ya da tamamen sona ermesidir. Ancak diabetes mellitusun gelişiminde doğrudan ya da dolaylı olarak pankreas dışındaki faktörlerin etkisi de bulunmaktadır. Nörolojik bozukluklar, örselenmeler, zorlanımlar, sağlıksız beslenme, yağlılık, kalıtsal etmenler, karaciğer, enfeksiyon, böbrek üstü bezleri, tiroit ve hipofizdeki patolojik değişimler bu hastalığın nedenleri arasında yer alır. Ayrıca, kortikosteroidlerin doğal olarak yüksek düzeyde bulunması ya da dışarıdan uzun süre kortikosteroid verilmesi şeker hastalığını başlatabilir. Akut şeker hastalığına

çok seyrek rastlanılır. Uygun bir tedavi uygulanmadığında birkaç hafta içerisinde ölümlerle sonuçlanabilir (Yılmaz 1999).

Etiyolojide, genetik sebepler, immünolojik faktörler, çevresel faktörler rol almaktadır. Günümüzde diabetes mellitus; Tip 1 diabetes mellitus, Tip 2 diabetes mellitus, Gestasyonel diabetes mellitus ve diğer spesifik tipler olmak üzere dört ana başlıkta sınıflandırılmaktadır. Spesifik tiplere; beta hücre fonksiyonel bozukluğu, insülin fonksiyon bozukluğu, egzokrin pankreas hastalığı, ilaçlar, enfeksiyonlar ve genetik sendromlar örnek olarak gösterilebilir. Fakat bu dört ana başlıktan görülme sıklığı en fazla olan Tip 1 diabetes mellitus ve Tip 2 diabetes mellitustur (Bennet 1991).

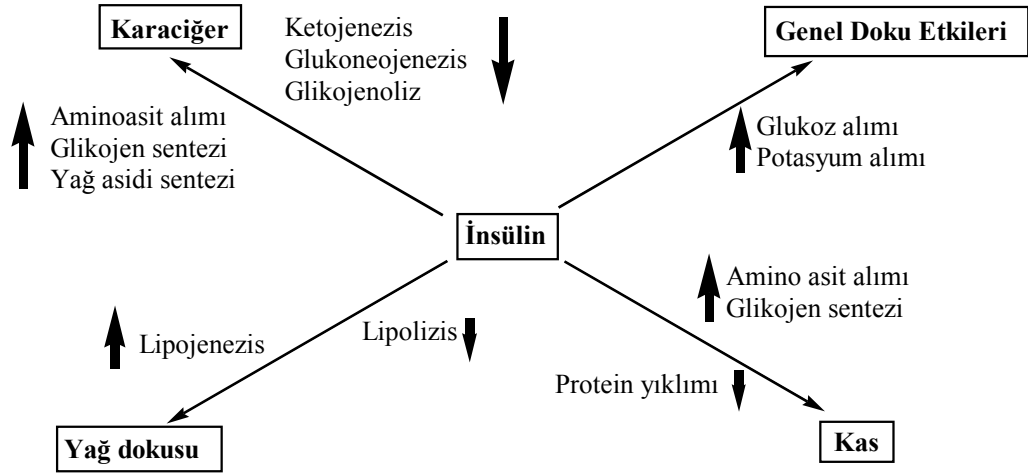
Tip 1 diabetes mellitus, insülin salgılayan pankreatik β hücrelerinin azalmasına bağlı oluşur. Ciddi ve mutlak insülin yetmezliği bulunur. Tip 2 diabetes mellitusta ise glukoz yüklemesine karşın göreceli insülin yetmezliği ve buna eklenen periferik dokularda insüline yanıt yetersizliği vardır (Öztürk vd. 2005).

Başlıca hipoglisemik hormon insülinidir. İnsülinin etkisini antogonize eden ve glikojenik etkiye sahip olan diğer hormonlar ise glukagon, büyüme hormonu, kortizol ve adrenalin karşı düzenleyici hormonlardır. İnsülin, 51 amino asitli, üç adet disülfid köprüsü ile bağlanmış iki zincirden oluşan peptid yapıda bir hormondur. Aktif hormon A zinciri 21 ve B zinciri 30 amino asitten oluşur. Başlangıçta bir ön-prohormon olarak, daha sonra bir peptidin atılması ile proinsüline dönüştürülerek pankreasın Langerhans adacıklarındaki β hücrelerinde sentez edilir (Onat vd. 2002). Şekil 2.1 de proinsülinin yapısı görülmektedir.



Şekil 2.1. Proinsülinin Yapısı

Bir peptit ile bağlı olan iki insülin zincirinden oluşan bu proinsülin daha sonra eşit molar miktarlarda aktif insülin ve C-peptide bölünür. Bunlar ekzositozis ile salgılanmak üzere hücre granüllerinde depo edilirler. Ağızdan alınan damardan alınana göre fazla olmak üzere, glukoz insülin salgılanmasını uyarır. Bunun sebebi yemek sonrası salgılanan gastrointestinal hormonların, özellikle gastrik inhibitör peptidin (GIP, glukoz bağımlı insülinotropik peptit) glukozun etkisini potansiyalize etmesidir. Glukagon ve amino asitlerden, özellikle arginin ve lösin de, insülin salgılanmasını uyarır. Vagal uyarılma insülin salgılanmasını artırırken, sempatik uyarılma ve somastatin azaltır. İnsülin bir yandan kas ve yağ dokusunda glukoz alınmasını uyarırken diğer yandan da protein ve glikojen sentezi ile lipojenezisi arttıran anabolik bir hormondur. Ayrıca ketojenesis, glikojenezis ve glikojenolizi ise inhibe eder (Laker 1996). Şekil 2.2 de İnsülinin başlıca görevleri görülmektedir.



Şekil 2. 2. İnsülinin Başlıca Görevleri

Glukagon, pankreasın α hücrelerinde sentez edilir. Salgılanması hipoglisemi ve glikoneojenik amino asitlerce uyarılırken; glukoz, insülin ve somastatin tarafından azaltılır. Glukagon glikojenoliz ve glikoneojenezisi uyararak kan glukoz seviyesini yükseltir. Büyüme hormonu, hipoglisemi sonucu uyarılır ve karaciğerin glukoz üretiminde artma ve bazı dokuların glukoz alımında azalmaya yol açar. Doku glukoz alımında azalma artmış lipolizis sonucu plazma serbest yağ asitlerinin seviyesinin yükselmesinden dolayı olabilir. Bazı dokular glukoz yerine serbest yağ asitlerini kullanmayı tercih eder. Adrenalin, hipoglisemi tarafından uyarılır. Katekolaminler glikojenolize yol açarken adrenalin insülin salgılanmasını inhibe eder, böylece kan glukoz seviyesini yükseltirler. Ayrıca, adrenalin yağ dokuda lipolizisi uyararak serbest yağ asitleri üretimini artırır. Kortizol, hepatik glikojenolizi inhibe ederken glikoneojenezisi uyarır. Yağ dokusunda lipolizisi ve böylece serbest yağ asitlerinin salıverilmesini artırır (Laker 1996).

Diabetes mellitusta, pirüvat kinaz aktivitesinde azalma muhtemelen pirüvat kinaz sentezindeki azalmadan kaynaklanmaktadır. Ayrıca, kontrol edilmeyen diabetes mellitusta insülin yokluğunun veya insülin sentezindeki anormalliklerin de pirüvat kinaz aktivitesi ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (Saxena et al. 1992).

Açlıkta ve diabetes mellitusta insülinin düzeyinin düşmesi, karaciğerde pirüvat kinaz miktarında bir azalmaya sebep olmaktadır. Enzim miktarındaki değişikliğin, primer olarak gen transkripsiyon düzeyindeki düşüşe de bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu enzimin düşük aktivitesi, diabetes mellitusta glukozun pirüvata dönüşme eğilimini azaltmaktadır (Valera et al. 1993).

2.2. Tip 1 Diabetes Mellitus

Bu tip diabetes mellitusa, genç tipi diabetes mellitus, primer (birincil) diabetes mellitus ve ketoza yatkın diabetes mellitus gibi adlar da verilir. Bu tip diabetes mellitusta Langerhans adacıklarındaki beta hücreleri yıkıma uğradığından sayıları azalır ve insülin salınımı düşer ya da durur. İnsülinin yetersiz olmasının başlıca nedeni beta hücrelerindeki yıkımdır. Bu sebeple kanda insülin düzeyi düşer ve insüline gereksinim duyulur. Bundan ötürü bu tip diabetes mellitusa insüline bağımlı diabetes mellitus adı da verilmektedir. Hastalığın ilk evrelerinde beta hücrelerine karşı antikorlar gelişir, pankreasın insülin yedeği çok azdır ya da hiç yoktur ve kanda insülin düzeyi çok azalmıştır. Vücutta yağların yıkımı ile birlikte protein yıkımı da arttığından bu hastalar genellikle fazla yedikleri halde zayıflar (Yılmaz 1999; Champe and Harvey 1997).

Tip 1 diabetes mellitus, insülin salgılayan pankreas beta hücrelerinin hücre sel aracılı otoimmün harabiyeti sonucu oluşur. Diğer adacık hücreleri korunabilir. Adacık hücreleri, mononükleer hücrelerce oluşturulan immün saldırıya maruz kalırlar ki; bu saldırının beta hücrelerindeki patolojik görünümü insülitis olarak adlandırılmaktadır. Tip 1 diabete öncülük eden otoimmün olay klinik belirtilerin ortaya çıkmasından yıllar önce başlar. Semptomatik tip 1 diabetesin ortaya çıkması için beta hücreleri hacminde %80-90 kadar azalma olması gereklidir (Sacks 1994).

Tip 1 diabetes mellitusta hastalarında hastalık genellikle ani başlar. Hızla diabetik ketoasidoz olarak adlandırılan tablo gelişebilir. Aşırı susama ve idrar yapma, kilo kaybı, bulantı, kusma, yorgunluk ve özellikle çocuklarda karın ağrısı diabetik ketoasidozun ilk belirtileri arasındadır. Solunum sayısı ve derinliği giderek artma

eğilimi gösterir ve hastanın nefesi aseton kokmaya başlar. Diabetik ketoasidoz, tedavi edilmediği takdirde birkaç saat içinde koma hali gelişebilir ve ölümlle sonuçlanabilir (İnternet kaynağı 2).

Tip 1 diabetes mellitusta kalıtım faktörlerinin fazla bir önemi yoktur. Yıllar boyu yürütülen çalışmalar çevresel faktörlerin (virüs ya da bakteri etkenli hastalıklar, ruhsal ya da fiziksel travmalar, aşırı stres vb.) ön plana çıktığını göstermiştir. Bunu kanıtlayan verilerin en önemlisi ise, virüs hastalıklarının (nezle, grip vb.) çok yaygın görüldüğü sonbahar ve kış aylarında Tip 1 diabetes mellitus vakalarının çok fazla sayıda görülmesidir (İnternet kaynağı 1).

2.3. Tip 2 Diabetes Mellitus

Bu tip diabetes mellitusa ergin tipi diabetes mellitus, sekonder (ikincil) diabetes mellitus, insüline bağımlı olmayan diabetes mellitus da denir. Genellikle orta yaşın üzerindeki yaşlarda görülmeye başlar. Fakat son dönemlerde genç erişkinlerde ve çocukluk çağında da görülmeye başlamıştır (Campagna 2001) .

Tip 2 diyabetli bireylerde en azından 2 ana tanımlanabilir patolojik defekt vardır. Bunlardan bir tanesi insülinin periferik dokuları etkileme yeteneğindeki azalmadır. Bu bozukluk insülin direnci olarak isimlendirilir ve bazı araştırmacılar tarafından primer patolojik olay olarak düşünülmektedir. Diğer beta hücre disfonksiyonudur. Bu, insülin direncini kompanse etmek için yeterli insülin üretmede pankreasın yetersizliğidir. Böylece hastalıkta önce insülinin göreceli yetersizliği oluşur ve sonra mutlak insülin eksikliği gelişir. İnsülin direnci ve insülin sekresyonundaki temel moleküler defektler çevresel ve genetik faktörlerin kombinasyonundan kaynaklanmaktadır (Sacks 1994).

Bu tip diabetes mellitusta beta hücrelerinde insülin oluşumu, salınımı, depo edilmesi ve beta hücrelerinin sayısı normaldir. Kandaki insülin düzeyi biraz azalmış, normal ya da yüksek olabilir. Asıl bozukluk, insülinin etkilediği hedef hücrelerde insülin

reseptörlerinin sayıca az olması ya da hücre içinde postreseptör düzeyde insülin etkinliğinin azalması ve insüline karşı direnç gelişmesinden kaynaklanmaktadır. Bunun sonucu olarak glukoz hücrelere yeterince giremez ve dolayısıyla hücrelerde glukoz kullanılmadığından bu tür diabetes mellitus gelişir. Bu tür diabetes mellitusta az miktarda olan insülin, kan glukozunu normal düzeyde tutamamakta ise de, yağları depo edecek düzeydedir. Bu nedenle genellikle kilo artışı vardır. Ağır bir enfeksiyon ya da hastalık durumunda hastalar komaya girebilir (Yılmaz 1999; Champe and Harvey 1997).

Tip 2 diabetes mellitusun nedenlerinden biri progesterondur. Seksüel siklusların hormonal denetimi ya da başka bir deyişle kızgınlığın bastırılması için kullanılan progesteron üç türlü etki ile insülin salınımını azaltır. Progesteron ilk olarak büyüme hormonu salınımını artırır. İkinci olarak hipotalamustaki reseptör-hormon bağlantısı ile vücutta besin ve su alımı artırılır, böylece karbonhidrat metabolizması yükselir. Üçüncü olarak, progesteron insülin etkinliği için zıt etki gösterir ve çevresel insülin direncine neden olur. İştahsızlık, güçsüzlük, hızlı solunum, kusma, sinirsel işlevlerdeki şiddetli çökkünlük (depresyon) sonucunda gözlemlenir (Yılmaz 1999).

Hastalığın başlangıcı ve tanı koyulması arasında yaklaşık ortalama 4-7 yıl gibi bir zaman olduğu düşünüldüğünde, toplumda tanı koyulmamış diabet hastalarının mevcut olduğu kolayca anlaşılabilir. Diabet tanısı konulduğu esnada bu hastalarda bazı diabetik komplikasyonlar gelişmiş olabilir (Mc Kinlay and Marceau 1992, Wareham and O'Rhailly 1998).

Kontrol altına alınmamış ve yüksek seyreden kan glukozu uzun vadede çeşitli komplikasyonların ortaya çıkmasına yol açmaktadır. Lipit, protein ve karbonhidrat metabolizma bozuklukları ile seyreden kompleks metabolik bir hastalık olan tip 2 diabetes mellitus, sıkça şişmanlıkla (obezite) birlikte gelişip, kalp-damar hastalıkları, böbrek yetmezliği ile sonuçlanan nefropati, sinir sistemi hastalığı nöropati, körlüğe kadar götüren retinopati ve ayak ülserleri gibi uzun vade komplikasyonları sonucu

felç, gangren veya koroner hastalıkların meydana gelmesi riskini artırmaktadır (Sacks 1994; Mc Kinlay and Marceau 1992).

2.4. Diabetes Mellitusun Komplikasyonları

Hiperglisemi dört ana mekanizma ile diyabetik komplikasyonlara yol açmaktadır. Bu mekanizmalar; poliol yolunun aktivasyonu, hücre içinde ileri glikasyon son ürün (AGE) oluşumunun artması, protein kinaz C aktivasyonu (PKC) ve heksozamin yolunun aktivasyonudur.

2.4.1. Poliol Yolunun Aktivasyonu

Aldoz redüktaz oksidoredüktazdır. Glukoz da dahil olmak üzere çeşitli karbonil bileşiklerini indirgeyen NAD(P) bağımlı bir enzimdir. Glukoza ilgisi az olduğundan diyabetli olmayan hastalarda normal glukoz konsantrasyonlarında glukozun bu metabolizma ile kullanımı azdır. Hiperglisemide hücre içi glukoz konsantrasyonun artması bir polialkol olan sorbitolün oluşumunu artırır. Bu sırada NADPH da azalır. Sorbitol, sorbitol dehidrogenazın etkisiyle fruktoza oksitlenirken NAD de NADH'a indirgenir. Sorbitolün NAD⁺ ile oksidasyonu sonucunda sitozolde NADH/NAD oranı yükselir. Gliseraldehit 3-fosfat dehidrogenaz inhibe olur, trioz fosfatların da konsantrasyonları artar (Baynes et al. 1999, Dunlop 2000).

Trioz fosfat artışı AGE'lerin öncülü olan metil glioksal ve protein kinaz C aktivatörü, diaçil gliserol (DAG) oluşumlarını artırır. Glukozun sorbitole dönüşümünde NADPH harcandığından NAD(P) bağımlı bir enzim olan glutatyon redüktaz aktivitesi azalır bu da glutatyon rejenarasyonunun azalmasına sebep olur. Oksidatif stres böylelikle indüklenir ya da şiddetlenir (Giugliano et al. 1996; Nishikawa et al. 2000).

2.4.2. İleri Glikasyon Son Ürün (AGE) Oluşumunun Artması

Glikasyon, serbest karbonil grubu taşıyan bileşikler ile protein, nükleik asit ve lipitlerin serbest amino gruplarının nonenzimatik reaksiyonları ile başlar. Amadori ürünü olarak da bilinen erken glikasyon ürünleri aralarında oksidasyonun da yer aldığı ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) olduğu bir seri geri dönüşümsüz reaksiyonla ileri glikasyon son ürünlerine (AGE) dönüşür (Baynes and Thorpe 2000).

Yapılan araştırmalar, hücre içi ve hücre dışı AGE'leri reaktif dikarbonil bileşiklerinin (RCO) başlattıklarını ortaya koymuştur. İntrasellüler hiperglisemi görülen dokularda glukozun otooksidasyonu ile glioksal, Amadori ürününün bozunması ile 3-deoksiglukozon ve gliseraldehitin fragmentasyonu ile metil glioksal oluşumları önemlidir. Diyabette hiperglisemi glikasyonu hızlandırır. Yaşlanma ile glukoz toleransında meydana gelen kısa süreli bozulma bile dönüşümsüz ileri glikasyon sürecini hızlandırmaktadır. İleri glikasyon inhibisyonunun, diyabetik nefropati, retinopati ve nöropati komplikasyonları üzerine etkili olduğu saptanmıştır (Hudsen et al. 2002).

2.4.3. Protein Kinaz C Aktivasyonu

Hiperglisemide glikoliz ara ürünlerinden olan gliseraldehit 3- fosfat, gliserol 3-fosfata indirgenir ve açillenir. Diaçilgliserol (DAG), protein kinaz C nin aktivatörü olduğundan konsantrasyonunun artması enzimin aktivasyonuna sebep olur. DAG primer olarak protein kinaz C'nin beta ve alfa izoformlarını aktive eder. Protein kinaz C aktivasyonu sonucunda damar permeabilitesi artar, vazoaaktif hormonlar, kan akımı değişiklikleri olur ve bazal membran sentezi artar (Bursel and King 1999).

2.4.4. Heksozamin Yolu Aktivasyonu

İntrasellüler hiperglisemide fruktoz 6-fosfat, glikoliz ile metabolize olmaz ve glukozamin 6-fosfata dönüşür. Bu dönüşümü glutamin: fruktoz-6-fosfat

amidotransferaz (GFAT) katalize eder. Hiperglisemi ile heksozamin yolu aktivasyonunun gen ekspresyonunda ve protein fonksiyonunda değişikliklere neden olarak diyabetik komplikasyonlarının patogeneğinde katkıda bulunduğu düşünölmektedir (Hart 1997).

Mitokondride oluşın reaktif oksijen türlerinin mitokondriyal DNA da hasara neden olduğu gösterilmiştir. Mitokondriyel elektron transport sistem komponentlerinden bazılarını kodlayan mitokondriyel DNA'nın hasar görmesi bu komponentlerin yapılarının ve fonksiyonlarının bozulmasına neden olur. Defektif komponentlerin oluşması normoglisemide bile süperoksit oluşumu artırır. Hiperglisemik hafızanın mitokondriyel DNA daki oksidatif hasar ile açıklanabileceği öne sürölmektedir (Manna et al. 1998).

Diabetes mellitus hakkında yıllardır pek çok araştırma yapılmış olmasına ve bildiklerimizin gün geçtikçe artmasına karşın bilmediğimiz hususlar da günden güne artmaktadır. İnsölin ile tedaviye başlanmasından bu yana yaklaşık 85 yıl geçmesine rağmen diabetes mellitus sağlığını tehdit etmeye devam etmekte ve birçok komplikasyonlara sebep olmaktadır. Ölömlerin ve bağlı diğer hastalıkların çoğu, diabetes mellitusun kronik komplikasyonları olarak adlandırılan diyabetik retinopati, nefropati, nöropati ve çeşitli damar hastalıklarından ileri gelmektedir. Bu komplikasyonların bazıları ilk aylarda gelişse de çoğu birkaç yıl geçtikten sonra ortaya çıkmaktadır (Türkmen vd. 1990).

Yapılan çalışmalar ile, oluşumunda bir çok değişik etkenin rol oynadığı gösterilmiş olan gerek kendiliğinden gelişen, gerekse deneysel olarak streptozotolin veya alloksan gibi diabetojenik etkenler ile oluşturulan diabetes mellitusun özellikle damarsal yapılar üzerinde yoğunlaşın komplikasyonları ile daha çok göz, böbrek, sinir ve arterlerde olmak üzere organizmada pek çok bozukluklara neden olduğu gözlenmiştir (McLennan 1988).

Komplikasyonların çoğu ilerleyici yapıdadır. Yüksek kan glukozu ve kan dolaşımının yetersizliği zaman içinde kalbe, beyine, gözlere, bacaklara, böbreklere ve sinirlere zarar vererek iskemik kalp hastalığına, kalp yetmezliğine, felçlere, bacak kramplarına, görme bozukluğuna, böbrek yetmezliğine, sinirlerin harabiyetine (nöropati) ve deri lezyonlarına sebep olur. Ateroskleroz diabetes mellituslu hastalarda 2-6 kat daha fazla sıklıkta görülmekte ve daha erken yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Felç ve kalp krizi de diyabet hastalarında daha sık görülmektedir. Kan dolaşımının azalması sonucu deride enfeksiyonlar ve ülserler oluşur, yaralar daha geç iyileşir. Göz damarlarının diabetes mellitusa bağlı olarak hasar görmesi sonucu görme kaybı (diabetik retinopati) ve göz bozuklukları oluşabilir. Diabetes mellituslu kişilerde böbrek işlevleri bozulabilir, böbrek yetmezliği oluşup dializ veya böbrek nakli gibi durumlara ihtiyaç olabilir (İnternet kaynağı 2). Diabetes mellitusun sinirlere verdiği zarar birkaç şekilde ortaya çıkabilir. Bacaklarda birden veya yavaş başlayan güçsüzlük, his kusuru, karıncalanma, ellerde ve ayaklarda ağrı görülebilir. Diabetes mellitusun diğer organ komplikasyonlarının yanı sıra akciğerler üzerine de olumsuz etkileri mevcuttur. Diabetes mellituslu hastalarda en sık görülen pulmoner komplikasyon enfeksiyonlardır. Ayrıca solunum fonksiyonlarında anormallikler ve uyku-apne sendromu da görülebilir (Erdoğan vd. 2005).

Her iki tip diyabetes mellitusta da hastaların kanında yüksek seviyelere ulaşan glukoz proteinlerle birleşerek kimyasal olarak geri dönüşebilen glukozilasyon ürünlerine dönüşmektedir. Glukozun kan damarlarının duvarlarında veya interstisyel dokularda kollajenle ve diğer uzun ömürlü proteinlerle oluşturduğu glukozilasyon, bir seri kimyasal reaksiyon sonrası geri dönüşümü olmayan glukozilasyon son ürünlerine dönüşmektedir. Hiperglisemi sürdükçe bu birikim artmaktadır (Crawford et al. 1999).

Diabetes mellitus dünyada en sık ayak amputasyonu sebebidir. Alt ekstremitte amputasyonu uygulanan hastaların %51'ini diabete bağlı amputasyonlar oluşturur. Amputasyon oranı ilerleyen yaşla artış gösterir ve erkeklerde daha fazladır. Diabetik hastaların %9-13'ünde ilk amputasyon sonrası ilk 1 yıl içerisinde yeni bir ipsilateral veya kontralateral amputasyon uygulanır. İlk amputasyon sonrası 5 yıl içerisinde ise

%28-51'i yeni bir amputasyona gider ve bu hastaların yaklaşık %40-66'sı 5 yıl içerisinde ölürlür (Rayber 2001, Slovenkai 1998).

Diabetik ayak ülserleri majör ekstremite amputasyonuna kadar gidebilen ciddi sorunlar yaratabilmesi bakımından üzerinde önemle durulması gereken konulardandır. Yapılan araştırmalarda diabetes mellituslu hastaların yaklaşık %15'inde hastalıklarının bir döneminde ayaklarında ülser geliştiği gösterilmiştir (Gren et al. 2003). Amerika'da yapılan bir araştırmada hospitalize edilen diabetik hastaların %6'sının ayak ülserleri nedeniyle hastaneye yatırıldığı tespit edilmiştir. Bu tür hastaların hastanede yatış süresi, yatış nedeni ayak ülseri olmayan diabetik hastalara oranla %59 daha fazladır (Slovenkai 1998). Ayak ülserleri yüksek oranda morbidite ve mortalite oranının yanısıra hasta ve ailesi için ciddi problemler yaratmaktadır. Hastaların tedavi süresince başkalarına bağımlı yaşamaları ve tedavinin çok yüksek maliyetli oluşu sosyo-ekonomik sorunları beraberinde getirir. Amerika'da diabetik ayak nedeniyle yatan bir hastanın tedavi maliyeti ortalaması 36.000 dolar olarak bildirilmiştir (Temple and Nahata 2000).

Günümüzde hastaların yaklaşık %30-40'ında izlenen nefropati, diabetes mellitusun en önemli komplikasyonları arasında gösterilmektedir. Glomeruler, tubuler ve tubulointerstitiyel yapı değişikliklerini içeren diyabetik böbrek hasarının gelişim mekanizması henüz tam olarak anlaşılamamıştır (Carl-David et al. 2002). Böbrekler diyabette önemli hedef organlardandır. Diyabetes mellitusa bağlı oluşan ölümlerde böbrek yetmezliği, miyokard infarktüsünden sonra ikinci sırada yer almaktadır. Diyabetes mellitus böbreklerde, glomerüler lezyonlar, renal damarlarda ateroskleroz ve piyelonefrit oluşturmaktadır (Crawford et al. 1999; Sanai et al. 2000).

Aşağıdaki risk faktörlerini taşıyan diyabetik hastalarda başta diyabetik nefropati olmak üzere bir çok diyabetik komplikasyonun görölme olasılığı yüksektir.

Risk faktörleri:

- Hipertansiyon
- Kontrolsüz uzun süreli diyabet
- Obezite
- Yüksek protein içerikli diyet
- Genetik faktörler
- Hiperlipidemi
- Sigara, stres

Ancak hipergliseminin (glukoz otooksidasyonu ve protein glukozilasyonu ile) serbest oksijen radikallerinin oluşum hızını arttırması ve koruyucu antioksidan kapasiteyi düşürmesiyle ortaya çıkan oksidatif stresin diğer diyabetik komplikasyonlar gibi böbrek üzerinde de etkisi olabileceği bildirilmektedir (Vural vd. 2001; Baydaş vd. 2002).

İnsülin, 1922 yılında Frederick Grant Banting ile Charles Herbert Best tarafından bulunup ve ilk kez 1925'te Best tarafından kullanılmıştır. İnsülini izleyen diğer antidiyabetik ilaçların keşfi, diyabet hastalarının ömürlerinde belirgin bir uzamaya neden olmuştur. Bu uzama sonucu, diyabetin diğer komplikasyonlarının görülme sıklığı da artmıştır. Örneğin diyabetin majör komplikasyonlarından olan diyabetik retinopatinin görülme sıklığında da büyük bir artış ortaya çıkmıştır. Günümüzde, gelişmiş batılı ülkelerdeki 40-65 yaş grubunda, diyabetik retinopatinin en sık körlük nedeni olduğu belirtilmektedir (Leibowitz et al. 1980).

2.5. Diabetes Mellitusun Tanısı

Kan glukozu deyince akla kanda bulunan glukoz miktarı gelir. Bu değer eskiden kalma bir alışkanlıkla 100 ml kanda bulunan mg cinsinden glukoz olarak ifade edilmektedir. Değişen terminoloji ile birlikte bu değerin mmol/L olarak yazılışına da rastlamaktayız. Normal kan glukoz düzeyi;12 saatlik açlıktan sonra % 60-70 mg (3.3-3.9 mmol/L), rutin bir yemekten sonra % 80-100 mg (4.5-5.5 mmol/L), karbonidrat yemeğinden sonra % 120-130 mg (6.6-7.2 mmol/L) dır. % mg-mmol/L dönüşümü $\text{mmol/L} = \% \text{ mg değeri} / 18$ formülü ile hesaplanır. Bildirilen glukoz değerleri, spesifik glukoz yöntemleri ile elde edilen değerlerdir. Ölçümlerin redüksiyon esasına dayalı yöntemlerle yapılması halinde sonuçlara 20 mg (1.1 mmol/L) daha eklenmesi gerekir. Kan glukozunun normal düzeylerine normoglisemi, normalden yüksek oluşuna hiperglisemi, normalden düşük oluşuna da hipoglisemi denir (İnternet kaynağı 6).

Diabetes mellitus tanısında ilk olarak hiperglisemi ile karakterize diğer nedenlerin (akromegali, cushing sendromu, glukagonoma, feokromasitoma) ayırt edici tanısına gidilmesi gerekmektedir. Tüm bu hiperglisemi sebepleri dışlandıktan sonra da Tip 1 ve Tip 2 diabetes mellitus ayırımı yapılabilir. Diabetes mellitus taramalarında açlık ve tokluk plazma glukoz değerleri normal ile diabetes mellitus değerleri arasında ise tanıyı kesinleştirmek için OGTT (Oral Glukoz Tolerans Testi) uygulanması gerekir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından tanımlanan OGTT de, 300 ml suda 75 gram anhidre glukoz çözülerek uygulanmalıdır. OGTT sırasında insulin, C-peptid ve glukoz düzeylerinin birlikte değerlendirilmesi için eş zamanlı kan örnekleri alınmalıdır. WHO kriterlerine göre 2. saatteki plazma glukoz konsantrasyonunun ≥ 200 mg/dl, Amerikan Ulusal Diabet Veri Grubu kriterine göre ise 0. ile 2. saat arasındaki (30, 60, 90 dakika ölçümleri) en az bir değerin ≥ 200 mg/dl bulunması durumunda diabetes mellitus tanısı konmaktadır. Açlık plazma glukoz düzeyleri ≥ 110 mg/dl - < 126 mg/dl olan kişilere bozulmuş açlık glukozu tanısı konur. Bu kişiler periodik olarak izlenmeli ve ek testler yapılmalıdır. Birinci dereceden diabetik akrabaları bulunanlar, 45 yaş ve üstündekiler, yüksek riskli etnik grupta yer alanlar, obezler, yüksek doğum ağırlıklı çocuk sahibi olmuş kadınlar, gestasyonel diabeti olan kadınlar ile hipertansiyonu, anormal lipit düzeyleri, rekürren cilt, genital, üriner

traktus enfeksiyonları ve önceden bozuk glukoz toleransı bulunan kişilere OGTT testi uygulanmalıdır (Onat vd. 2002).

Diabetes mellitus tanısı için kanda Hemoglobin A₁C isimli bir proteinin düzeyi de ölçülür. Bu test, kan glukozu hafif yüksek olan erişkinlerde diabetes mellitus tanısının doğrulanması için çok yararlıdır. Diğer bir tanı yöntemi de özellikle hamilelikte gestasyonel diabetes mellitustan şüphelenilmesi, yaşlı kişilerde diabetes mellitus belirtileri olmasına rağmen kan glukozunun normal bulunması gibi durumlarda yapılan glukoz tolerans testidir (İnternet kaynağı 1).

2.6. Diabetes Mellitusun Tedavisi

2.6.1. İnsülin Tedavisi

Tip 1 diabetes mellituslu hastaların hemen hepsinde ve Tip 2 diabetes mellituslu kişilerin de birçoğunda insülin tedavisi gerekir. İnsülin midede etkisiz hale geldiği için ağız yoluyla alınması mümkün değildir, sadece deri altı yağ dokusuna enjekte edilerek kullanılmaktadır. Enjeksiyon bölgesi olarak genellikle kollar, bacaklar veya karın ön duvarı tercih edilir. İnsülinin çabuk etkili insülin, orta etkili insülin ve uzun etkili insülin olarak adlandırılan ve herbirinin etkisinin başlama hızı ile etki süreleri farklı olan 3 temel formu bulunmaktadır. İnsülin oda sıcaklığında aylarca stabil kalabildiğinden evde bulundurulmasında, işyerine veya seyahate giderken taşınmasında pek sorun yoktur ancak aşırı sıcaktan korunması gerekir (İnternet kaynağı 2).

Uygun insülinin seçimi oldukça karmaşık bir konudur. En kolay uygulama günde tek doz orta etkili insülin enjeksiyonu olmakla birlikte bu uygulamanın kan şekeri kontrolü zayıf olduğundan ancak nadir durumlarda uygun yaklaşım olabilir. Daha etkin kan şekeri kontrolü genellikle farklı insülin türlerinin kombinasyonu ile sağlanır. Örneğin sabah ve akşam çabuk etkili insülin ve orta etkili insülin kombinasyonu, gün içinde aralıklarla birkaç kez çabuk etkili insülin enjeksiyonu ile

en sıkı kan glukozu kontrolu sağlanabilir. Bu tedaviyi uygulayacak kişilerin mutlaka hastalık ve uygulanan tedavi konusunda yeterli bilgiye sahip olmaları ve gereken özeni göstermeleri gereklidir (İnternet kaynağı 2).

Zaman içerisinde bazı kişilerde insüline karşı direnç gelişebilir. Bu durumlarda çok yüksek insülin dozlarına çıkılması gerekebilir. Bazı kişilerde insülin enjeksiyonu deri ve derialtı dokularını olumsuz etkileyebilir, enjeksiyon bölgesinde birkaç saat süren kızarıklık, kaşıntı ve şişkinlik görülebilir. Sık olarak enjeksiyon yapılan bölgede ciltaltı yağ dokusunun zarar görmesi nedeniyle ciltte çeşitli izler oluşabilir. Bu problemlerle karşılaşmamak için hastalara hergün vücutlarının farklı bir bölgesine enjeksiyon yapmaları önerilmektedir (İnternet kaynağı 2).

2.6.2. Oral Antihiperглиsemik İlaçlar

Oral antihiperглиsemik ilaçlar çoğu Tip 2 diabetes mellitus hastasında kan glukozunun düşürülmesinde yeterli olurlar. Ancak bu ilaçlar Tip 1 diabetes mellitus tedavisinde etkili değildirler. Oral antihiperглиsemik ilaçların birkaç türü bulunmaktadır. Biguanidler ve tiazolidinedionlar vücut dokularının insüline cevabını artırırılar. Sülfonilüreler ve meglitinidler pankreası uyararak insülin yapımını artırırılar. Glukozidaz inhibitörü ilaçlar ise barsaklardan glukoz emilimini yavaşlatarak etki göstermektedir. Oral antihiperглиsemik ilaçlar daha çok diyet ve egzersizle kan glukozu yeterince düşürülemeyen Tip 2 diabet hastalarında kullanılır. Tek ilaç yeterli etki göstermezse birden fazla tür oral antihiperглиsemik ilaç birlikte kullanılabilir. Tip 2 diabet hastalarında oral antihiperглиsemik ilaç tedavisi ile kan glukoz düzeyi yeterince kontrol edilemediği takdirde tek başına insülin tedavisi veya oral ilaçlarla kombine insülin tedavisi gerekebilir (İnternet kaynağı 2).

2.6.3. Deneysel Tedaviler

Tip 1 diabetes mellitusta tıbbın gerçekleştirdiği bir başka ilerleme de organ naklidir. Pankreas adacıkların nakli, umut veren bir çalışmadır. Nakil işlemi, oldukça kolay bir

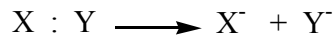
ameliyatla yapılmaktadır. Fakat, asıl güçlük ameliyat sonrasında ortaya çıkar. Bugüne kadar tüm dünyada 5.000'in üzerinde pankreas adacık nakli yapılmıştır. Ama ne yazık ki bunların yarısında, bir yıl içinde nakledilen adacıkların işlevlerini yitirdiği saptanmış ve nakil yapılan hastalar tekrar insülin kullanmaya başlamışlardır. Bunun en önemli nedeni, nakledilen pankreas adacıklarına karşı vücudun savunmaya geçerek antikor oluşturması ve yabancı saydığı bu dokuları reddetmesidir. Araştırmalar halen sürmekte beraber bu konudaki en yoğun çalışmalar ABD'de Minnesota'da ve İtalya'da Milano'da yapılmaktadır (İnternet kaynağı 1).

2.7. Diabet ve Oksidatif Stres

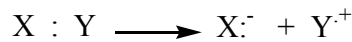
2.7.1. Serbest Radikal

Serbest radikal; birçok fizyolojik veya patolojik prosede üretilen, bir veya daha fazla eşlenmemiş elektronu bulunan herhangi bir atom veya molekülden ibarettir. Bir bileşik, bir elektron kaybederek veya bir elektron alarak serbest radikal oluşabilir. Serbest radikaller homolitik bağ yıkımı ile de oluşabilmektedirler. Homolitik parçalanmada kovalent bağ simetrik olarak ayrılır ve ortaya çıkan iki parçada da tek bir elektron kalır ve serbest radikal oluşur. Serbest radikaller pozitif veya negatif yüklü veya nötral olabilirler (Jesberger and Richardson 1991). Serbest radikallerin oluşumu aşağıda Şekil 2.3 de gösterilmiştir.

1. Homolitik ayrılma ile radikal oluşumu



2. Heterolitik ayrılma ile iyon oluşumu

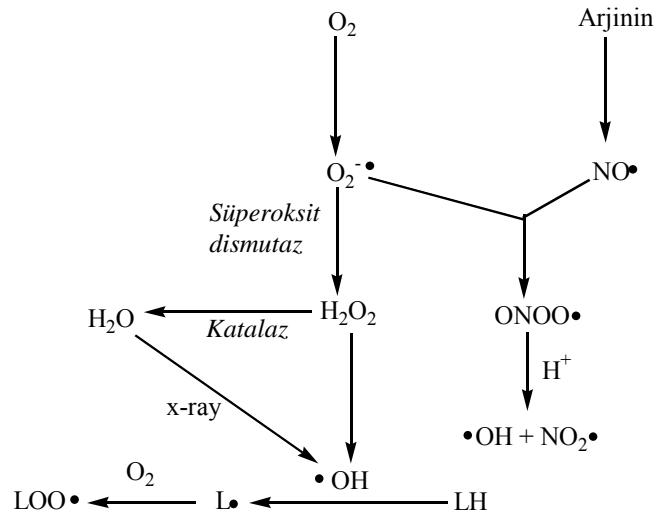


3. Elektron transferi ile radikal oluşumu



Şekil 2.3. Serbest radikal oluşumu (Stahl ve ark. 2002)

Eşlenmiş elektron biyolojik önemi olan bir çok atomda bulunabilir. Sülfür, karbon, hidrojen veya nitrojen merkezli radikaller olabilir. Diatomatik oksijen iki tane eşlenmiş elektronu bulunduğundan kendisi zaten bir radikaldir. Oksijenin suya indirgenmesi ardışık univalent basamaklarda olur. Bu sebeple oksijenin bir elektron redüksiyonu mümkündür. Moleküler oksijen kolayca bir elektron kazanarak, süperoksit anyon radikali (O_2^-) olarak isimlendirilen, bir tane eşlenmemiş elektronu bulunan radikal oluşur (McCord 1993). Biyolojik sistemlerde önemli serbest radikallerin çoğu oksijene dayanır. Hücreler hasta ve yaşlı olduğu zaman fazla miktarda serbest radikal üretirler (McCord 1993). Aşağıda Şekil 2.4 serbest oksijen radikallerinin oluşumunu göstermektedir.



Şekil 2.4. Serbest oksijen radikallerinin oluşumu

Serbest oksijen radikalleri, çok kısa ömürlü ve kuvvetli oksidan nitelikli oksijen radikalleridir. Bu radikaller; süperoksit radikali, hidroksil radikali, singlet oksijen (delta singlet oksijen, sigma singlet oksijen), hidroperoksi radikalidir. Bunlara ilaveten H_2O_2 radikal olmayan bir reaktif oksijen türüdür. Aşağıda Tablo 2.1 de Radikal ve radikal olmayan reaktif oksijen türleri görülmektedir.

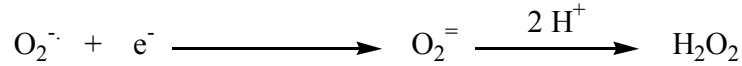
Tablo 2.1. Reaktif oksijen türleri (Onat vd. 2002)

Radikaller	Radikal Olmayanlar
Süperoksit anyon radikali ($O_2^{\cdot-}$)	Hidrojen peroksit (H_2O_2)
Hidroksil radikali (HO^{\cdot})	Lipit hidroperoksit ($LOOH$)
Peroksil radikali (ROO^{\cdot})	Hipohalöz asid (HOX)
Alkoksil radikali (RO^{\cdot})	N-Halojenli aminler ($R-NH-X$)
Semikinon radikali (HQ^{\cdot})	Singlet oksijen (1O_2)
Organik radikaller (R^{\cdot})	Ozon (O_3)
Organik peroksit radikali ($RCOO^{\cdot}$)	Azot dioksit (NO_2)
Nitrik oksid radikali (NO^{\cdot})	Hipokloröz asid ($HOCl$)
Hemoproteine bağlı radikaller	Peroksinitrit ($ONOO^{\cdot}$)

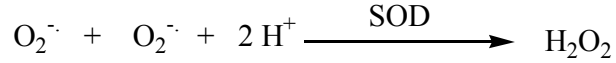
2.7.1.1. Süperoksit Anyon Radikali ($O_2^{\cdot-}$)

Moleküler oksijen dış orbitallerinde paylaşılmamış iki elektron içerir. Bu elektronlar ayrı ayrı orbitallerde bulduklarında, paylaşılmadığında ya da spinleri aynı yönde olduğu zaman en düşük enerji seviyesinde bulunurlar. Bu orbitaller birer elektron daha kabul edebilirler. Bu orbitallerin tek elektron alması ile süperoksit anyonu radikali ($O_2^{\cdot-}$), iki elektron alması ile de peroksi anyonu (O_2^{2-}) oluşur (Fridovich 1975).

Hücrel ortamlarda üretilen süperoksit, indirgeyici ya da oksitleyici olarak davranabilir. Aldığı elektronu metal iyonuna, sitokrom c'ye veya bir radikale verirse tekrar oksijene oksitlenir. Oksijenden daha oksitleyici olan süperoksit anyonu bir elektron daha alırsa peroksi anyonuna indirgenir (Kılınç ve Kılınç 2002).



Bu yukarıda gösterilen tepkime biyolojik moleküllerin oksidasyonuna neden olmaktadır. Aerobik canlılarda süperoksitlerin H_2O_2 'e çevrilmesi katalitik aktivitesi çok yüksek bir enzim olan süperoksit dismutaz (SOD) tarafından katalizlenmektedir (Kılınç ve Kılınç 2002).



Yukarıda gösterilen bu tepkime “dismutasyon tepkimesi” diye adlandırılır. Süperoksit, özellikle hafif asidik ortamlarda SOD olmadan da kendiliğinden dismutasyonla da H₂O₂'e dönüşebilir. Süperoksit, pK'sı 4.8 olan zayıf bir baz olduğundan, pH'nın daha düşük olduğu fagozom içinde daha kolaylıkla kendiliğinden dismutasyonla H₂O₂ oluşturabilir. Nötral pH'da enzimatik dismutasyon 10⁹ kez daha hızlı gerçekleştiğinden SOD enzimi antioksidatif savunma için mutlaka gereklidir (Kılınç ve Kılınç 2002).

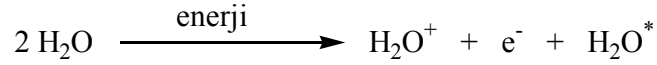
2.7.1.2. Hidrojen Peroksit (H₂O₂)

Moleküler oksijenin enzimatik olarak iki elektron alması ya da süperoksidin bir elektron alması sonucu peroksit meydana gelir. Peroksit molekülü ise iki hidrojen atomu ile birleşerek hidrojen peroksidi (H₂O₂) oluşturur (Akkuş 1995).

H₂O₂, süperoksit dismutaz tarafından katalizlenen bir reaksiyon sonucu oluşur. İki süperoksit molekülü iki proton alarak H₂O₂ ve moleküler oksijeni oluştururlar. Reaksiyon sonucu radikal olmayan ürünler oluşur. Bu sebeple bu reaksiyon bir dismutasyon reaksiyonudur. Hidrojen peroksitin pK'sı 10.6 olduğundan, nötral ve asidik koşullarda net yük taşımaz, biyolojik zarları kolayca geçebilir. Yapısında paylaşılmamış elektron içermediği için radikal özellikte değildir (Kılınç ve Kılınç 2002).

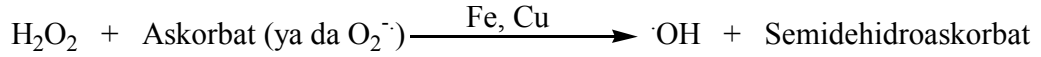
2.7.1.3. Hidroksil Radikali (·OH)

Biyolojik ve kimyasal sistemlerde üretilebilen hidroksil radikali (·OH) canlılarda iyonlaştırıcı radyasyonun etkisiyle sulu ortamda su moleküllerinin iyonlaşması ile oluşabilir.



Uyarılmış su molekülü (H_2O^*) homolitik yıkım ile; H_2O^+ ise bir su molekülü ile tepkimeye girerek başlıca reaktif radikal olarak hidroksil radikallerini oluştururlar. Bu tepkimeler çok kısa bir süre içinde gerçekleşir ve üretilen $\cdot\text{OH}$, radyasyonun canlılardaki zararından sorumlu başlıca kimyasal bileşiktir (Kılınç ve Kılınç 2002).

Hidroksil radikali ayrıca daha çok vücutta hidrojen peroksitin eksik indirgenmesi ile de oluşur. H_2O_2 'in iki elektron ile indirgenmesi ile su oluşurken, tek elektronla indirgenmesi sonucu $\cdot\text{OH}$ oluşur. Bu şekildeki indirgenme Fe, Cu gibi metal iyonları tarafından katalizlenir. Askorbik asit veya süperoksit gibi indirgeyici bileşiklerin bulunduğu ortamda ise, oksitlenen metal iyonu tekrar indirgeneceğinden, H_2O_2 'ten $\cdot\text{OH}$ yapımı sürekli hale gelir (Kılınç ve Kılınç 2002).



Yukarıda gösterilen bu tepkime Haber-Weiss tepkimesi ya da Fenton tepkimesi olarak adlandırılır. Bu tepkime ile oluşan $\cdot\text{OH}$ miktarı, vücutta üretilen H_2O_2 konsantrasyonu ve serbest metal iyonunun varlığı ile doğru orantılıdır. Süperoksit hem H_2O_2 'in öncülü hem de metalleri indirgeyici bir türdür. Süperoksit proteinlere bağlı metallerin serbest kalmasına da neden olabilmektedir. Bu sebeple biyolojik koşullarda süperoksit üretiminin arttığı ortamda $\cdot\text{OH}$ üretimi kaçınılmazdır (Kılınç ve Kılınç 2002).

Biyolojik sistemlerdeki en reaktif tür olan $\cdot\text{OH}$, ortamda rastladığı her biyomolekülle müthiş bir hızla tepkimeye girer. Bu nedenle 10^{-9} saniyeden daha kısa bir ömre sahiptir. Hidroksil radikalının başlıca tepkimeleri elektron transfer tepkimeleri, hidrojen çıkarma tepkimeleri ve katılma tepkimeleridir. $\cdot\text{OH}$ 'nin seçtiği başlıca hedefler elektronca zengin bileşiklerdir. Nükleik asitler, proteinler ve lipidlerde

başlatılan radikalik tepkimelerde binlerce farklı ara ürünler oluşabilir (Kılınç ve Kılınç 2002; Akkuş 1995).

2.7.1.4. Singlet Oksijen (1O_2)

Singlet oksijenin ortaklanmamış elektronu yoktur. Bu sebeple radikal değildir. Oksijenin yüksek enerjili bir formu olan singlet oksijende (1O_2) spin kısıtlaması olmadığından reaktivitesi çok yüksektir. Aldığı enerjiyi çevreye dalga enerjisi şeklinde verip oksijene geri dönüşebildiğinden, oluşumu kemilüminesans ölçümü ile takip edilebilir. Vücutta, pigmentlerin oksijenli ortamda ışığı absorplamasıyla, hidroperoksitlerin metal varlığındaki yıkım tepkimelerinde ya da kendiliğinden dismutasyon tepkimeleri sırasında oluşabilir. Singlet oksijen diğer moleküllerle etkileştiğinde ya içerdiği enerjiyi transfer eder, ya da kovalent tepkimelere girer. Singlet oksijen özellikle karbon-karbon çift bağları ile tepkimeye girer. Doymamış yağ asitleri ile tepkimeye girer ve peroksi radikalini ($ROO\cdot$) oluşturur. Böylelikle hidroksil radikali (OH) kadar etkin bir şekilde lipid peroksidasyonunu başlatabilir. Singlet oksijenin delta ve sigma olmak üzere iki şekli vardır (Kılınç ve Kılınç 2002; Akkuş 1995).

2.7.2. Serbest Radikallerin Biyolojik Etkileri

Serbest radikaller hücresel yapıları etkiler ve hücre hasarına yol açarlar. Protein yapısında bulunan özellikle prolin, histidin, arginin, sistein ve metiyonin amino asitleri serbest radikallerin hasarına açıktır. Memeli hücre membranları peroksidatif hasara karşı çok duyarlı olan büyük miktarda çok doymamış yağ asidi (PUFA) içermektedirler. Herhangi bir nedenle oluşan serbest radikaller özellikle MDA, hücre çekirdeğinde başlıca DNA ile tepkimeye girmektedir. Nükleik asit yapısındaki baz değişimleri veya DNA zincirinin kopması sonucu kromozomal yapıda değişikliklere neden olmaktadır. Bu etkileri sonucu serbest radikallerin pek çok hastalığın oluşmasında zemin oluşturduğu düşünülmektedir (Onat vd. 2002).

MDA düzeyleri yüksek glukoz ile artmakta ve lipit peroksidasyonu hipoglisemik tedavi ile azalmaktadır. Hiperglisemi ise hidroksil radikallerini artırmaktadır. Yaşa bağlı olarak yükselen trigliserid ve kolesterol düzeyleri de hücrel otooksidasyonu artıran unsurlardır. Otooksidasyon sonucu lipit peroksidasyon ürünlerinin ve özellikle hidroksil radikallerinin oluşumu hızlanır. Sonuçta, DNA hasarı oluşmakta ve yaşlanma hızı artmaktadır. Ayrıca hiperglisemi, adezyon moleküllerin salınımını artırmakta, vasküler mikropati gelişimi hızlanmakta ve muhtemelen sitokin kaskadı uyarılarak apoptozise doğru gidiş hızlanmaktadır. Diğer taraftan enzimatik, nonenzimatik antioksidan savunma sistemi zayıflamakta, vitamin C ve E düzeyleri azalmakta ve patolojik hücre değişiklikleri olabilmektedir (Hunt et al. 1988; Ceriello et al. 1998).

2.7.2.1. Membran Lipitleri Üzerine Etkileri

Serbest radikallerin en belirgin etkileri, lipit peroksidasyonuna neden olarak, diyabetin de aralarında bulunduğu bir çok hastalığın komplikasyonlarının ortaya çıkmasında ve progresyonunda rol oynamalarıdır. Tüm büyük biyomoleküller serbest radikaller tarafından etkilenirler, fakat en hassas olanlar lipitlerdir (Yanbeyi 1999).

Hücre zarı su içermediğinden hidroksil radikalının ($\cdot\text{OH}$) başlıca hedefi yağ asitleridir. Zar lipidlerinin peroksidasyonu, zarın yapısını bozar ve geçirgenliğini artırıp hücre ölümüne neden olabilir. Lipit peroksidasyonu ile meydana gelen membran hasarı, geri dönüşümsüzdür. Lipit peroksidasyonu, membranlara yakın bölgelerde ortaya çıkan $\cdot\text{OH}$ radikalının membran fosfolipitlerinin yağ asidi yan zincirlerine saldırmasıyla oluşur (Kılınç ve Kılınç 2002; Yanbeyi 1999).

Reaksiyon sonucu $\cdot\text{OH}$ radikali ortadan kalkar, fakat membranda karbon merkezli lipit radikali oluşur. Oluşan lipit radikali kararlı bir yapıya sahip değildir ve bir takım değişikliklere uğrar. Molekül içi çift bağların pozisyonlarının değişmesiyle konjuge dien yapıları oluşur. Daha sonra da lipit radikallerinin moleküler oksijenle etkileşmesi sonucu lipit peroksil radikali meydana gelir. Lipit peroksil radikalleri, membran yapısındaki diğer poliansatüre yağ asitleri ile reaksiyona girerek yeni karbon merkezli

radikaller oluştururken, kendileri de açığa çıkan H[•] parçacığı ile birleşerek lipit hidroperoksitlerine dönüşürler. Böylece olay kendi kendine katalizlenerek devam eder. Lipit peroksidasyonu ya toplayıcı antioksidan reaksiyonlarla sonlandırılır veya otokatalitik yayılma reaksiyonları ile devam eder (Gutteridge 1995; Dikici 1999).

2.7.2.2. Proteinler Üzerine Etkileri

Proteinler serbest radikallere karşı lipitlere oranla daha az hassastır. İçerdikleri aminoasit kompozisyonuna bağlı olarak etkilenirler. Triptofan, tirozin, fenil alanin, histidin, metiyonin, sistein gibi doymamış bağ ve sülfür içeren amino asitlerden meydana gelmiş proteinler serbest radikallerden kolaylıkla etkilenir. Karbon merkezli radikaller ile sülfür radikalleri oluşur. Bu karbon merkezli radikallerin karbonillerinin ölçülmesi ile proteinlerin oksidatif hasarı ölçülebilir. Serbest radikallerin yarattığı hasar sonucunda proteinlerde fragmentasyon ve çapraz bağlanmalar meydana gelir. Yapıları bozulan proteinler normal fonksiyonlarını yerine getiremezler. Enzimler de protein yapısında olduklarından enzim aktivitelerinde değişiklikler meydana gelir. Hem proteinleri de serbest radikallerden önemli oranda zarar görürler (Akkuş 1995; Dikici 1999).

2.7.2.3. Karbonhidratlar Üzerine Etkileri

Glukoz, mannoz ve deoksi şekerler fizyolojik şartlarda otooksidasyona uğrayarak, süperoksit ve hidrojen peroksiti meydana getirirler. Serbest radikaller, çok çeşitli hastalıkların patogeneğinde önemli rol oynarlar. Diabet ve diabet komplikasyonlarının gelişimi, koroner kalp hastalığı, hipertansiyon, behçet hastalığı, psoriasis, romatoid artrit, deri, kas ve göz hastalıkları, kanser ve yaşlılık gibi birçok hastalıkta serbest radikal üretiminin arttığı ve antioksidan savunma mekanizmalarının yetersiz olduğu gösterilmiştir (Akkuş 1995; Yanbeyi 1999).

Sinovyal sıvının viskozitesinde önemli rol oynayan ve glukozaminoglikan olan hyalüronik asitin reaktif oksijen türlerinden etkilenmesi ile bağ dokusu kararlılığı bozulur. Hyaluronik asit parçalanması, inflamatuvar eklem hastalıklarında sinovyal

sıvının karakteristik bir özelliğidir. Gözün vitreous humourunda da bol miktarda hyluronik asit bulunur. Bunun da oksidatif hasarı, katarakt oluşumuna katkıda bulunur (Fırat 1997; Yanbeyi 1999).

2.7.2.4. DNA Üzerine Etkileri

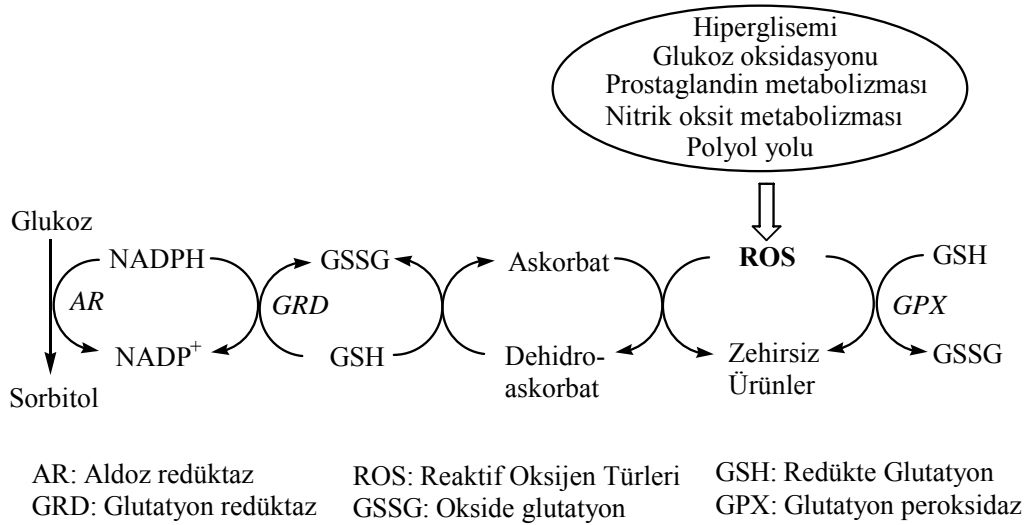
Reaktif oksijen türleri DNA çift sarmalının ayrılmasına veya nükleik asit baz değişimlerine neden olabilir. Bu da kromozal mutasyonlar ve sitotoksosite ile sonuçlanır. Hidroksil radikalının ($\cdot\text{OH}$) DNA ile tepkimesi sonucu baz modifikasyonları, baz delesyonları, zincir kırılmaları gerçekleşebilir; ileri derecedeki DNA hasarları tamir edilemediğinden hücre ölümüne neden olur. Hidroksil radikali ($\cdot\text{OH}$), deoksiriboz ve bazlarla kolayca reaksiyona girer ve farklılaşmalara neden olur. Eğer hidroksil radikali DNA'nın yakınında meydana gelirse pürin ve primidin bazlarını etkiler ve mutasyonlara neden olabilir. Hidroksil radikali ($\cdot\text{OH}$), nükleik asitlerde, doymuş karbon atomlarından hidrojeni uzaklaştırır veya çift bağlara hidrojenin katılma tepkimeleri ile sonuçlanan tepkimelere girer. Süperoksit anyonu da güçlü bir oksitleyici olduğundan, guanin gibi yüksek elektron yoğunluğu bulunan moleküllerle daha kolay tepkimeye girer (Halliwell ve Gutteridge 1984; Yanbeyi 1999).

Hidrojen peroksit membranlardan kolayca geçerek ve hücre çekirdeğine ulaşarak DNA hasarına, hücre disfonksiyonuna ve hatta hücre ölümüne yol açabilir. Reaktif oksijen türleri (ROS), DNA'nın oksidatif hasarı sonucu hastalıklara ve yaşlanmanın patogeneziine etkilidir. (Yanbeyi 1999).

2.7.3. Oksidatif Stresin Diabetes Mellitusla Bağlantısı

Oksidatif stres, oksidan oluşumu ve antioksidan savunma arasındaki dengenin oksidanlar yönünde bozulması olarak açıklanabilir. Oksidatif stres; yaşlanma, kanser, kalp hastalıkları, diyabet ve diyabetin komplikasyonları başta olmak üzere pek çok patolojik durumun ve de yaşlanmanın patogenezi ile yakından ilişkilidir. Diyabette oksidatif stres pek çok mekanizmaya bağlı olarak artabilmektedir, ancak bu

mekanizmaların kesin katkısı tam olarak ispatlanabilmiş değildir. Çok sayıdaki deneysel bulgular artan reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin oluşumunun ve zayıflayan antioksidan savunmanın bu karmaşık mekanizmaların temelini oluşturduğunu göstermektedir (Atalay and Laaksonen 2002). Aşağıda Şekil 2.5 de Diyabette oksidatif stresin artış metabolizması görülmektedir.



Şekil 2.5. Diyabette oksidatif stresin artış metabolizması
(Atalay and Laaksonen 2002)

Serbest radikaller pek çok hastalık sürecinde önemli rol oynarlar. Miyokardiyal enfarktüs, diyabet, kanser, katarakt, romatoid artrit, infertilite, solunum, sinir ve üriner sistem hastalıkları ile stres ve yaşlanma sürecinde antioksidan enzim düzeylerinde önemli değişiklikler ve lipit peroksidasyonunda artış, birçok araştırmacı tarafından bildirilmiştir (Ak vd. 1994; Akkuş 1995).

Serbest radikaller ile antioksidan savunma sistemi arasındaki hassas dengenin prooksidan ve oksidan maddeler lehine kayması diabetes mellitusta oksidatif stresin gelişmesine yol açar (Wolff 1993). Poliyol yolu aktivasyonu, proteinlerin non-enzimatik glikasyonu, monosakkaritlerin otooksidasyonu, enerji metabolizma değişikliklerinden oluşan metabolik stres, antioksidan savunma sistemindeki yetersizlik, inflamatuvar mediatör düzeyindeki değişiklikler, iskemik reperfüzyon

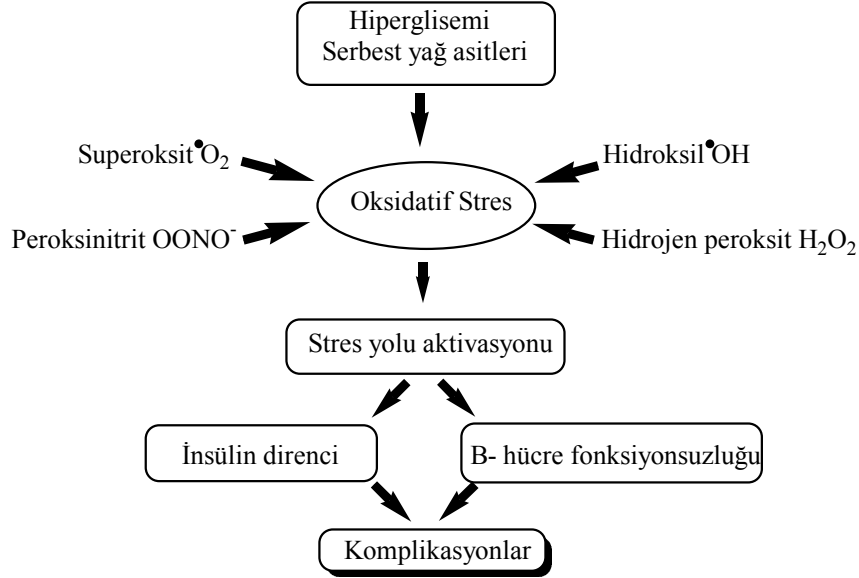
hasarları diyabette oksidatif stresin artmasına katkıda bulunan başlıca mekanizmalardır (Giugliano and Ceriello 1996).

Oksidanlar, organizmada başlıca glukozun oksidasyonu sırasında olmak üzere tüm anabolik ve katabolik reaksiyonlar sırasında ve sonrasında sürekli bir oluşum ve antioksidan adı verilen moleküller tarafından da sürekli etkisizleştirme süreci içindedirler. Çünkü canlı organizma gerek dış ve gerekse iç etkilerin (stres, salgı maddeleri gibi) uyarılması ile her an zorlanmakta ve travmatize edilmektedir. Bu zorlamalar sırasında zaman zaman oksidan moleküller belirli düzeylerin üstüne çıkmaktadır (Özdemir 1993).

Serbest radikaller; diabetes mellitus, infeksiyöz hastalıklar, kanser, ve ateroskleroz gibi bir çok hastalığın patogeneğinde rol oynamaktadırlar (Akkuş vd. 1996). İster Tip 1 isterse Tip 2 olsun diabetes mellituslu hastalarda anormal antioksidan durum, glukozun otooksidasyonu ve glukoz-protein arası bağlanmalar görülmektedir. Diabetes mellitustaki hiperglisemik durum serbest radikal oluşumunu artırmaktadır. Glukozun otooksidasyonu sonucu, son yörüngelerinde bir veya daha fazla çiftlenmemiş elektron içeren yüksek reaktif bileşikler olan serbest radikaller, aşırı miktarda oluşmakta ve oksidan/antioksidan denge bozulmakta, böylece oksidatif stres de artmaktadır. Diabetes mellitusta oksidatif stres lipit peroksidasyonu, proteinlerin inaktivasyonu, proteinlerin glikolizasyonu, sorbitol yolu aktivitesi ve hipoksi sonucu doku hasarına yol açar ve retinopati, nefropati ve kronik kalp hastalıkları gibi komplikasyonların ortaya çıkmasına neden olur (Çiğremiş vd. 2003).

Metabolik stres sonucunda diyabetin komplikasyonları oluşmakta ve bu metabolik stres oksidatif olayların artmasına neden olmaktadır. Bu durum aşağıda Şekil 2.6 da görülmektedir. Diyabet komplikasyonlarının gelişimini kolaylaştıran bu durum, yapısal ve fonksiyonel hasarı oluşturmaktadır. Normalde çok düşük olan HbA1C düzeyinin kan konsantrasyonu, yüksek kan glukozu ile seyreden kişilerde total hemoglobinin %12 kadarına veya daha üzerine çıkabilmektedir. Ortalama eritrosit ömrü 120 gün olduğundan HbA1C düzeyleri son dört aylık süreyi kapsayacak şekilde

dolaşımdaki kan şeker düzeyi için iyi bir gösterge olmaktadır (Davidson and Sittman 2000).



Şekil 2.6. Oksidatif stresin hiperglisemi ile bağlantısı

Diyabetin kronik komplikasyonlarının fizyopatolojisinde oksidatif stresin önemli rol oynadığı bilinmektedir. Metabolizmadaki bozuklukların süresi ve şiddetine göre de hastalığın komplikasyonları meydana gelmektedir. Diyabette, enerji metabolizmasındaki değişikliklerden kaynaklanan metabolik stres, oksidatif stresi artırmakta ve sonuçta hücresel yaşlanma hızlanmaktadır. Diyabette oksidatif stresin eritrosit membranında lipit peroksidasyonuna sebep olduğu ve zar lipit içeriğinde değişimlere yol açtığı, eritrosit membranında ortaya çıkan tüm bu değişiklikler sonucunda da eritrositlerde Na^+/K^+ -ATPaz aktivitesinde ve membran akışkanlığında azalma olduğu ileri sürülmüştür (Gürbilek vd. 2003).

Hiperglisemideki aşırı oksidatif stresin vasküler duvarlarda ve plazmada lipit peroksidasyonunu artırmasıyla aterosklerozis oluşumu arasında ilişkiler bulunmuştur. Ayrıca diyabette vasküler ve diğer komplikasyonların sebebi olarak sigara, hipertansiyon ve dislipitemi gibi faktörler gösterilmektedir. Bazı araştırmacılar bu risk faktörlerinin oksidatif stresi artırarak diyabetin patofizyolojisine ve

komplasyonların gelişimine katkıda bulunduğunu bildirmektedirler (Çiğremiş vd. 2003).

Oksidatif stres, diyabet ve diyabetin daha sonraki komplasyonlarının patogeneğinde önemli görev alır. Enzimatik olmayan glukozilasyon, otooksidatif glukozilasyon, sorbitol yolu aktivitesi, antioksidan savunma sistemindeki çeşitli değişiklikler, hipoksi gibi nedenler diyabette oksidatif stresi artıran mekanizmalardır (Akkuş 1995).

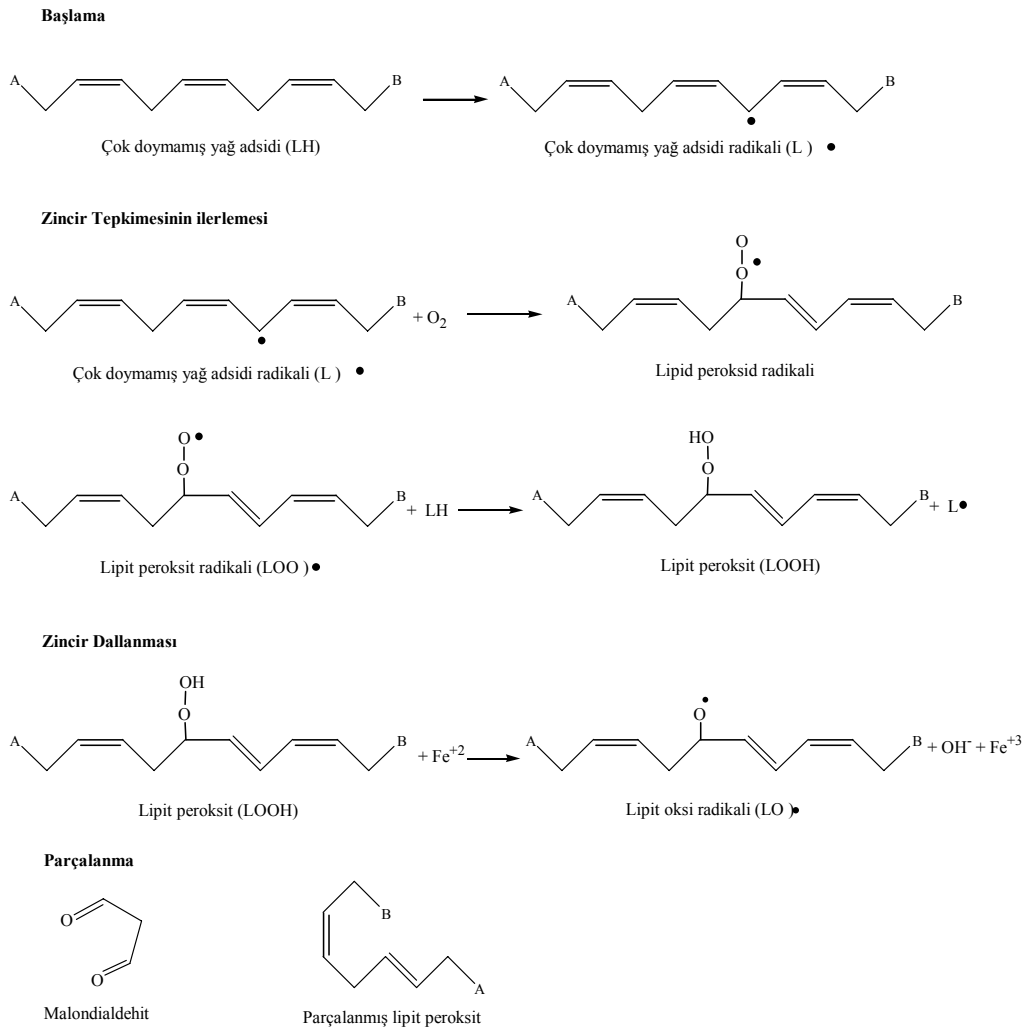
Diyabette, proteinlerin enzimatik olmayan yollarla glukoz bağlanması (glukozilasyon) ve bunun diyabette artmış olması, glukozillenen proteinlerin oksidasyonu sonucu serbest radikaller meydana gelmektedir (Akgül vd. 1999; Cengiz vd. 2000; Halifeoğlu vd. 2005).

2.7.4. Lipit Peroksidasyon Ürünleri

Tüm biyolojik zarlar, poliansatüre yağ asitleri ile amfipatik lipitler ve zar proteinlerinin birleşmesinden oluşur. Lipit peroksidasyonu, çoklu doymamış yağ asitlerinin serbest radikaller ile okside edilmesi ile başlayan ve otokatalitik zincir reaksiyonları şeklinde uzayan, lipit peroksitlerinin aldehit türevleri, hidrokarbon radikalleri ve bazı uçucu ürünlere çevrilmesi şeklinde sonlanan bir dizi olaydır (Yanbeyi 1999).

Diabetik hastalardaki yüksek glukoz düzeyi oksidatif hasara yol açan reaktif oksidanların meydana gelmesine neden olmaktadır (Costagliola et al. 1988; Ceriolla et al. 1998). Meydana gelen bu oksidanlar özellikle aşırı doymamış yağ asitlerinin otooksidasyonuna neden olmaktadır. Düşük yoğunluklu lipoproteinlerin oksidasyonu da damarların çeperlerindeki yağ miktarının artışına neden olmaktadır. Bu konu üzerinde çalışan araştırmacılar diabetik hastaların başlıca ölüm nedeninin kalp-damar rahatsızlıkları olduğunu belirtmişlerdir. Bir çok araştırmacı diyabetlilerde hastalık süresince lipit peroksidasyonu ürünlerinin arttığını ifade etmişlerdir (Hayashi and Shimizu 1982).

Mitokondriyal fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak oluşan serbest radikaller ve difüzyona uğrayabilen prooksidanlar diyabetik komplikasyonların oluşumuna katkıda bulunur. Oluşan bu ürünlere örnek olarak malondialdehit (MDA) ve hidroksialkenaller gibi reaktif lipid peroksidasyon ürünleri gösterilebilir. Lipit peroksidasyonu ve MDA'nın oluşumu aşağıda Şekil 2.7 de görölmektedir.



Şekil 2.7. Lipit peroksidasyonu ve MDA'nın oluşumu

Lipit peroksidasyonunun ürünlerinden biri olan MDA, damarlarda yağlanmaya ve hücre hasarına neden olmaktadır (Esterbauber 1993). Bu kusur kendi kendine daimi bir şekilde çevrimsel olarak artarak, mitokondriyal fonksiyon bozukluğuna neden olan reaktif aldehitlerin oluşturduğu oksidatif hasara yol açmaktadır. Mitokondriyal reaktif oksijen türevlerinin oluşumundaki artış antioksidanların tüketimine ve bunun yanı sıra antioksidanlara gereksinim duyulan ekstramitokondriyal alanlardan mitokondri gibi diğer bölgelere antioksidanların, yönlendirilmesine neden olur. Bu yüzden diyabette mitokondriyal antioksidan düzeyleri artmış bulunsa bile ekstrasellüler serbest radikal hasarındaki artış antioksidan yetersizliği ile ilişkilidir (Esterbauer et al. 1993).

2.7.5. Antioksidanlar

Reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için birçok savunma mekanizmaları vardır. Bu mekanizmalar antioksidan savunma sistemleri ya da antioksidanlar olarak bilinmektedirler. Süperoksit radikalleri enzimatik dismutasyonla temizlenirken, antioksidan olarak bilinen fakat enzim olmayan bileşikler de organizmada oksijen radikallerinin temizlenmesini sağlarlar. Bu kimyasal bileşiklerin en önemlileri A, E ve C vitaminleridir. Enzimler oksidanları tutarak daha zayıf bir moleküle dönüştürmektedirler. Vitaminler ve flavanoidler gibi bileşikler, oksidanlara bir hidrojen aktararak etkisiz hale getirmektedirler. Oksidanların oluşturduğu hasarı onaran antioksidanlar da bulunmaktadır. Ağır metaller, hemoglobin, seruloplazmin ve E vitamini oksidanları bağlayarak fonksiyonlarını engellerler (Onat vd. 2002).

Hücre içinde oksijenin metabolize edildiği her yerde, antioksidanlar, oksijen ara metabolitlerini azaltmak için hızlı ve spesifik (enzimatik) olarak çalışırlar. Antioksidan savunmada öncelikle etkili olanlar enzimatik antioksidanlardır. Son yıllarda antioksidan kapasiteye sahip olduğu rapor edilen bir diğer madde ise likopendir (Akkuş 1995; Akgül vd. 1999).

Antioksidanlar dört ayrı şekilde etki ederler.

1) Toplayıcı etki: Serbest oksijen radikallerini etkileyerek onları tutma veya daha zayıf yeni moleküle çevirme ile olur. Antioksidan enzimler ve küçük moleküller bu tip etki gösterirler.

2) Bastırıcı etki: Serbest oksijen radikalleriyle etkileşip onlara bir hidrojen aktararak aktivitelerini azaltma veya inaktif şekle dönüştürme olayıdır. Vitaminler, flavanoidler bu tarz bir etkiye sahiptirler.

3) Zincir kırıcı etki: Serbest oksijen radikallerini bağlayarak zincirlerini kırıp fonksiyonlarını engelleyici etkidir. Hemoglobun, seruloplazmin ve mineraller zincir kırıcı etki gösterirler.

4) Onarıcı etki: Serbest radikallerin oluşturdukları hasarın onarılmasıdır.

Antioksidanlar, peroksidasyon zincir reaksiyonunu engelleyerek ve/veya reaktif oksijen türlerini toplayarak lipid peroksidasyonunu inhibe ederler. Antioksidanlar, endojen kaynaklı veya eksojen kaynaklı olabilirler. Endojen antioksidanlar, enzim ve enzim olmayanlar olmak üzere iki sınıfa ayrılırlar. Eksojen antioksidanlar ise vitaminler, ilaçlar ve gıda antioksidanları olmak üzere sınıflandırılabilirler (Akkuş 1995).

Tablo 1.2. de Antioksidanların sınıflandırılması yer almaktadır.

Tablo 2.2. Antioksidanların sınıflandırılması

Endojen Kaynaklı Antioksidanlar		
Enzim olanlar	Enzim olmayanlar	
Süperoksit dismutaz (SOD).	Melatonin	Ferritin
Glutasyon peroksidaz (GPx)	Seruloplazmin	Bilirubin
Glutasyon S-Transferazlar (GST)	Transferin	Glutasyon
Katalaz (CAT)	Miyoglobin	Sistein
Mitokondriyal sitokrom oksidaz sistemi	Hemoglobin	Metiyonin
Hidroperoksidaz	Albümin.	Ürat
		Laktoferrin

Eksojen Kaynaklı Antioksidanlar		
Vitamin Antioksidanlar	İlaç Antioksidanlar	Gıda Antioksidanları
α -tokoferol (vitamin E)	Allopürinol, Oksipürinol,	Butylated hydroxytoluene
β -karoten	Pterin aldehit, Tungsten,	(BHT)
Askorbik asit (vitamin C)	Adenozin, Lokal	Butylated hydroxyanisole
Folik asit (folat)	anestezikler, Kalsiyum	(BHA)
	kanal blokerleri,	Sodium benzoate
	Diphenylene iodonium,	Ethoxyquin
	Barbitüratlar, Mannitol,	Propylgalate
	Albümin, Sitokinler v.b.	Fe-superoxyde dismutase

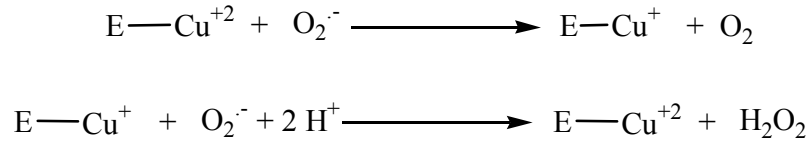
2.7.5.1. Süperoksit dismutaz (SOD)

Süperoksit dismutaz (EC 1.15.1.1, EC-SOD) süperoksit serbest radikalının (O_2^-) hidrojen peroksit (H_2O_2) ve moleküler oksijene (O_2) dönüşümünü katalizleyen antioksidan enzimdir. İnsanda süperoksit dismutazın iki izomer tipi bulunur. Cu-Zn SOD sitozolde bulunur, Cu ve Zn içerir, dimerik yapıdadır ve siyanidle inhibe edilir. Mn SOD mitokondride bulunur, Mn içerir, tetramerik yapıdadır fakat siyanidle inhibe olmaz. Genel olarak hücrede en bol bulunan izomer sitozolik Cu-Zn SOD'dır.

SOD'ın fizyolojik fonksiyonu oksijeni metabolize edebilen hücreleri süperoksit serbest radikalının (O_2^-) lipid peroksidasyonu gibi zararlı etkilerine karşı korumaktır (Dawn 1996).

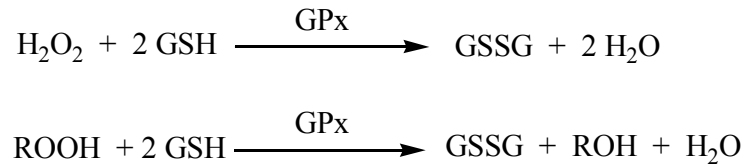
SOD formları oksijenin çift değerli indirgenmesine ilaveten genel solunum enzimleri yoluyla stokrom oksidaz ve bazı tek değerli indirgemelerin oluştuğunu işaret etmektedir. Örneğin bir hücre sudaki mevcut oksijen miktarının %95'ini indirgeyebilirken %5'ini süperoksit radikaline dönüştürebilmektedir (Boyd 1988).

SOD, toksik süperoksit anyonunun çok hızlı bir şekilde giderilmesini katalizleyen bir enzimdir. SOD etkisiyle süperoksit hidrojenperoksite, daha sonra katalazın katalizlediği reaksiyonla moleküler oksijene ve en sonunda suya dönüşür (Horton et al. 1996). Aşağıda görüldüğü gibi, reaksiyon SOD tarafından +2 yüklü bakıra bağlı enzimin indirgenmesi ve sonra oksitlenmesi şeklinde iki basamakta katalizlenmektedir (Horton et al. 1996).

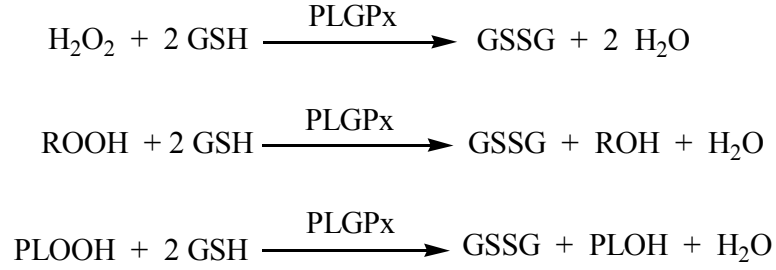


2.7.5.2. Glutatyon peroksidaz (GPx)

Glutatyon peroksidaz (GPx) sitozolde bulunan, 4 selenyum atomu içeren, tetramerik yapıda bir enzimdir. Glutatyon peroksidaz (glutatyon: H₂O₂ oksidoredüktaz, EC 1.11.1.9), hidroperoksitlerin indirgenmesinden sorumlu enzimdir.



Fosfolipit hidroperoksit glutatyon peroksidaz (PLGPx) adı verilen enzim monomerik yapıdadır ve ana görevi membran fosfolipit hidroperoksitlerini alkollere indirgemektir.



Fosfolipit hidroperoksit glutasyon peroksidaz (PLGPx) membrana bağlı en önemli antioksidan olan vitamin E yetersiz olduğunda membranı peroksidasyona karşı korur (Akkuş 1995).

GPx'in fagositik hücrelerde de önemli fonksiyonları vardır. Diğer antioksidanlarla birlikte GPx, solunum sırasında serbest radikal peroksidasyonu sonucu fagositik hücrelerin zarar görmesini önler. GPx eritrositlerde oksidatif strese karşı en etkili antioksidandır (Tietz 1995).

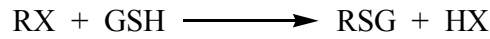
H₂O₂'in detoksifikasyonundan sorumlu olan glutasyon peroksidaz-glutasyon redüktaz sistemi NADP⁺-NADPH'in kaynaklarından biri olduğundan fagositlerin aktivitesini, dolayısı ile hastalıklara karşı vücudun direncini de arttırmaktadır. Çünkü hastalık yapıcı olan virüs ve bakterilerin organizma içerisinde etkisiz hale getirilebilmesi için süperoksit radikaline ihtiyaç vardır ve bu da hidrojen peroksit gibi toksik ürünler elektron alıcısı-vericisi gibi davranan NADP⁺- NADPH varlığına bağlıdır (Akkuş 1995).

2.7.5.3. Glutasyon S-Transferazlar (GST)

Okside olmuş ve indirgenmiş glutasyon transpeptidazlar için substrattırlar. Karaciğer stoplazmasında glutasyonla meydana gelen enzimatik dönüşüm için Glutasyon-S transferazlar (GST) adı verilen bir grup enzim daha bulunur. Glutasyon S-transferazlar (GST), EC 2.5.1.18 kodlu ve her biri iki alt birimden oluşmuş bir enzim ailesidir. Glutasyon S-transferazlar (GST), araşidonik asit ve lineolat hidroperoksitleri başta olmak üzere lipit peroksitlerine karşı selenyum-bağımsız GPx aktivitesi

göstererek bir antioksidan savunma mekanizması oluştururlar. Glutasyon S-transferazlar (GST) katalitik ve katalitik olmayan çok sayıda fonksiyona sahiptirler. Bunlar hem detoksifikasyon yaparlar hem de hücre içi bağlayıcı ve taşıyıcı rolleri üstlenirler (Burtis and Ashwood 1999; Akkuş 1995).

Bu enzimlerin pek çok hidrofobik maddeyi, faaliyetleri ile birleştirebilme yetenekleri de vardır. Enzimdeki hidrofobik bağlayıcı kısmın yakınında glutasyon için ikinci bir spesifik bölüm daha vardır. Aşağıda da gösterildiği gibi hidrofobik ligant substrata bağlanırsa, glutasyonun nükleofilik saldırısı söz konusu olur.



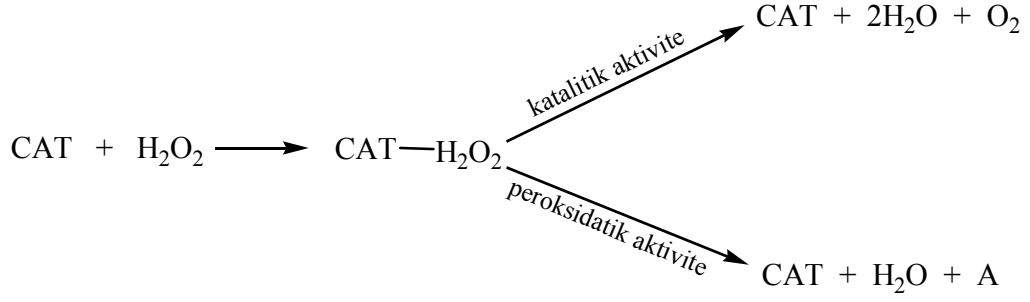
Bunun sonucunda substrat, glutasyon ile birleşerek elektrofilik atoma sahip olur. Glutasyonun konjuge ürünü daha sonra metabolize edilir veya vücut dışına atılır. Glutasyon-S transferazlar böylece detoksifikasyona, hidrofobik maddelerin katabolizmasını başlatmaya ve çözünürlüğe yardımcı olmaktadır (Zubay 1988).

2.7.5.4. Glutasyon redüktaz

Glutasyon redüktaz, GPx vasıtasıyla hidroperoksitlerin indirgenmesi sonucu oluşan okside glutasyonun (GSSG) tekrar indirgenmiş glutasyona (GSH) dönüşümünü katalize eder (Akkuş 1995).

2.7.5.5. Katalaz (CAT)

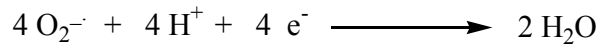
Katalaz (H_2O_2 : H_2O_2 oksidoredüktaz, EC 1.11.1.6) yapısında dört tane hem grubu bulunan bir hemoproteindir. Katalaz en çok peroksizomlarda daha az olarak sitozolde ve mikrozomal fraksiyonda bulunur. Katalaz hidrojen peroksidi (H_2O_2) suya ve oksijene parçalar (Dawn 1996). Aşağıdaki reaksiyonda ifade edildiği üzere katalazın peroksidatik ve katalitik olmak üzere iki fonksiyonu vardır.



Katalaz enzimi, yapısında dört adet hem grubu içeren alt ünitelerden oluşmuş kompleks bir hemoproteindir. Aktivitesi daha çok karaciğer, böbrek, miyokard, çizgili kaslar ve eritrositlerde etkilidir. Bağ doku ise enzim aktivitesinin en düşük olduğu bölgedir. Katalaz, SOD'nin süperoksit radikallerinden oluşturduğu H_2O_2 ile metabolik yollardan oluşan H_2O_2 gerektiği oranda indirgeyerek suya dönüştürür. Toksik etkiye sahip H_2O_2 'in fazlalığı katalazın yanında peroksidazla detoksifiye edilmektedir (Boyd 1988). Kanser, diyabet, ateroskleroz, katarakt, artrit, nörodejeneratif hastalıklar, beslenme yetersizliği ve yaşlanmayı içine alan pek çok patolojik şartlarda ortaya çıkan oksidatif strese karşı savunmada, antioksidan sistemin öncelikli bir enzimi olan katalaz ve glutatyon peroksidaz (GPx) primer antioksidan savunma sistemini oluşturmaktadır (Yılmaz ve Ozan 2003).

2.7.5.6. Mitokondriyal sitokrom oksidaz

Mitokondriyal sitokrom oksidaz solunum zincirinin son enzimidir ve süperoksidi (O_2^-) detoksifiye eder.



Bu reaksiyon fizyolojik şartlarda sürekli cereyan eden normal bir reaksiyondur, bu yolla yakıt maddelerinin oksidasyonu tamamlanır ve bol miktarda enerji üretimi (ATP) sağlanır. Ancak çoğu zaman süperoksit (O_2^-) üretimi mitokondriyal sitokrom oksidaz enziminin kapasitesini aşar ve bu durumda diğer antioksidan enzimler

devreye girerek süperoksidin (O_2^-) zararlı etkilerine engel olurlar (Akkuş 1995; Dawn 1996).

2.7.5.7. Vitamin C (askorbik asit)

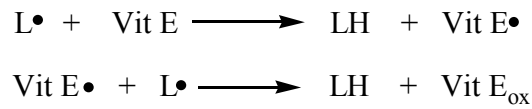
Vitamin C organizmada birçok hidroksilasyon reaksiyonunda indirgeyici ajan olarak görev yapar. Kollajen sentezinde lizin ve prolinin hidroksilasyonu için gereklidir. Vitamin C bir ketolaktondur. L-askorbik asit ve L-dehidroaskorbik asit gibi iki aktif formu olan askorbik asit iyi bir redükleyicidir. Aynı zamanda radikal süpürücü olan askorbik asit, reaktif oksijen türlerine karşı koruyucu etki sağlamaktadır. Ayrıca, vitamin C; serbest radikal kaynağı gibi hareket edebilen çeşitli işlevli bir bileşimdir (Yanbeyi 1999).

Bu özelliklerinin yanında askorbik asit tirozinden epinefrin sentezinin dopamin β -hidroksilaz basamağında, lizinden karnitin sentezinde, tirozin yıkılımında p-hidroksi fenil pirüvatın homogentizata oksidasyonunda, safra asitlerinin sentezindeki 7- α -hidroksilaz başlangıç basamağında ve demirin emiliminde enzimatik olmayan bir yol ile indirgeyici olarak rol oynar, midede ferri demiri ferro demire indirger. İmmünite ve yara iyileşmesinde olumlu etkileri vardır (Dawn et al. 1996).

Askorbik asit, güçlü indirgeyici aktivitesinden dolayı aynı zamanda güçlü bir antioksidandır. Süperoksit radikali (O_2^-) ve hidroksil radikali ($OH\bullet$) ile reaksiyona girerek bu radikallerin fonksiyon görmesini engeller. Askorbik asit aynı zamanda oksidan etki de göstermektedir. Askorbik asit proteine bağlı ferri demiri uzaklaştırarak veya doğrudan ferri demiri indirgeyerek Ferro demire dönüştürür. Fenton reaksiyonunda hidrojen peroksit ile etkileşmeye giren ferro demirde sonunda hidroksil radikali ($OH\bullet$) oluşturur. Bu özelliğinden dolayı askorbik asit, bir prooksidan olarak değerlendirilir. Ancak bu tip etkisi antioksidan etkisinin yanında çok düşük konsantrasyonda kalmaktadır (Akkuş 1995).

2.7.5.8. Vitamin E (α -tokoferol)

Vitamin E (α -tokoferol) çok güçlü bir antioksidandır, hücre membran fosfolipitlerinde bulunan yağ asitlerini serbest radikallerin oksitleyici etkisinden koruyan ilk savunma hattını oluşturur. Vitamin E süperoksit ve hidroksil radikallerini, singlet oksijeni, lipid peroksit radikallerini ve diğer radikalleri indirger. Vitamin E zincir kırıcı antioksidan olarak bilinir. Lipid peroksidasyonu zincir reaksiyonu, bu vitamin sayesinde sonlandırılabilir (Tietz 1995).

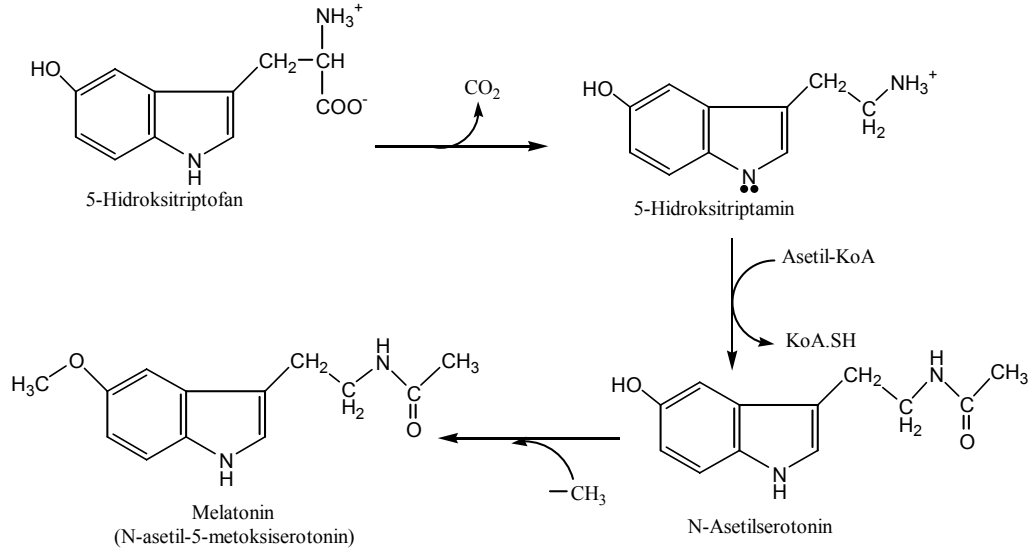


Vitamin E oksitlendikten sonra ve parçalanmadan önce askorbik asit ve glutatyon tarafından yeniden indirgenebilir. Glutatyon peroksidaz ile vitamin E, serbest radikallere karşı birbirlerini tamamlayıcı etki gösterirler. Glutatyon peroksidaz oluşmuş peroksitleri ortadan kaldırırken vitamin E peroksitlerin sentezini engeller.

Vitamin E selenyum metabolizmasında da rol alır. Vitamin E selenyumun organizmadan kaybını önler veya onu aktif şekilde tutar, böylelikle selenyum ihtiyacı azalır. Serbest radikallerin kanserin başlamasında rol aldığı ve vitamin E ile diğer antioksidanların antikanserojen etki göstererek kanserin yayılmasını ve tümörün büyümesini önlediği kaydedilmiştir (Akkuş 1995; Yanbeyi 1999; Tietz 1995).

2.7.5.9. Melatonin (MLT)

Melatonin hidroksil serbest radikalini ($\text{OH}\bullet$) ortadan kaldıran çok güçlü bir antioksidandır. Melatonin hidroksil serbest radikali ($\text{OH}\bullet$) ile reaksiyona girdikten sonra bir indolil katyon radikaline dönüşür ki bu da ortamdaki süperoksit radikalini (O_2^-) tutarak antioksidan aktivite gösterir. Melatoninin antioksidan olarak diğer bir özelliği lipofilik olmasıdır, hücrenin hemen bütün organallerine ve hücre çekirdeğine ulaşabilir ve böylece çok geniş bir dağılımda antioksidan aktivite gösterebilir (Akkuş 1995).



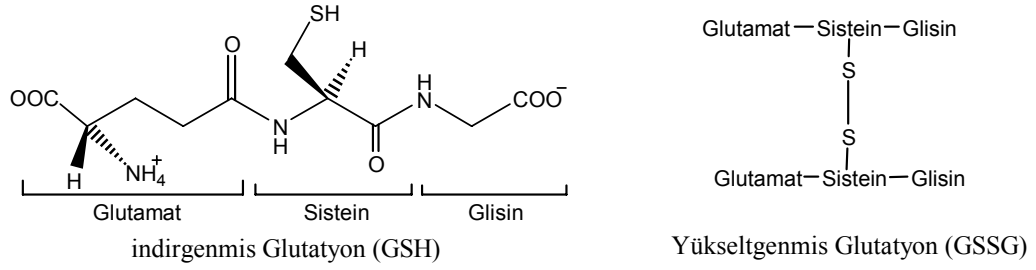
Şekil 2.8. Melatoninin biyosentezi

Safrolün serbest oksijen radikalleri oluşturarak kansere sebep olan DNA üzerine hasar oluşturucu etkisinin, melatonin tarafından çok etkili şekilde inhibe edildiği gösterilmiştir. Melatonin kanserin ilerleme ve gelişme safhalarını geciktirir (Tietz 1995).

Yaşlanma ile birlikte melatonin üretimi de azalır. Bu sebeple melatoninin yaşlanma ve yaşlanmaya bağlı hastalıkların patogeneğinde önemli rolü olabileceği kaydedilmiştir (Akkuş 1995).

2.7.5.10. Glutasyon (GSH)

Glutasyon (GSH) karaciğerde sentezlenebilen bir tripeptittir. GSH çok önemli bir antioksidandır. Serbest radikaller ve peroksitlerle reaksiyona girerek oksidatif hasarın oluşmasını engeller. Hemoglobinin oksitlenerek methemoglobine dönüşümünün engeller. GSH yabancı bileşiklerin detoksifikasyonu ve amino asitlerin membranlardan transportunu sağlar. Ayrıca proteinlerdeki sülfhidril (-SH) gruplarını redükte halde tutar ve bu grupları oksidasyona karşı korur, böylece fonksiyonel proteinlerin ve enzimlerin inaktivasyonunu engeller (Onat vd. 2002).



Şekil 2.9. GSH ve GSSG'nin yapısı

GSH eritrositleri, lökositleri ve göz lensini oksidatif strese karşı korumada hayati öneme sahiptir (Akkuş 1995).

Yukarıda sayılan antioksidan bileşiklere ilaveten karotenoidlerin örneğin vitamin A'nın ön maddesi olan β -karotenin singlet oksijeni bastırabildiği, süperoksit radikalini temizlediği ve peroksit radikalleriyle direkt olarak etkileşerek antioksidan görev gördüğü saptanmıştır (Akkuş 1995). Ürat, Normal plazma konsantrasyonunda hidroksil, süperoksit, peroksit radikalleri ve singlet oksijeni temizler. Fakat lipit radikalleri üzerine etkisi yoktur. Ayrıca vitamin C oksidasyonunu engelleyici etkisi vardır. Bilirubin ve sistein süperoksit ve hidroksil radikali; albümin LOOH ve HOCl toplayıcısıdır. Seruloplazmin SOD'a benzer mekanizmayla etki gösterir. Ferro demiri (Fe^{2+}) ferri demire (Fe^{3+}) yükseltgeyerek Fenton reaksiyonunu ve böylece hidroksil radikali oluşumunu inhibe eder. Laktoferrin ve transferrin dolaşımdaki serbest demiri ferritin dokudaki demiri bağlar. Ebselen selenyumlu bir bileşiktir. Glutatyon peroksidaz (GPx) aktivitesini güçlendirir ve lipoksijenaz yolunu inhibe eder. Sitokinler başta katalaz olmak üzere antioksidan enzimleri aktive ederler. Ancak proteolitik enzimleri aktive ettiklerinden dolayı zararlı da olabilirler. Demir şelatörleri de SOD'a benzer bir mekanizmayla hücre içine girerek serbest demiri bağlamak suretiyle onu etkisizleştirir ve böylece Fenton reaksiyonunu ve sonuçta hidroksil radikali oluşumunu inhibe ederler. Desferroksamin serbest Fe^{3+} 'ü bağlar. Oksipüranol allopürinölün metabolitidir, doğrudan hidroksil radikali ve hipokloriti azaltıcı yönde etki gösterir. Mannitol hidroksil radikalini toplayıcı etki gösterir. Probukol kan kolesterolünü düşürmede kullanılır. Lipit peroksidasyonu zincir reaksiyonunu kırıcı etkisi vardır (Akkuş 1995; Burtis and Ashwood 1999; Dawn et al. 1995; Tietz 1995).

2.8. Deneysel Diabet Oluşturulması

Alloksan veya streptozotozin, deneysel diabetes mellitus oluşturmak amacı ile yaygın olarak kullanılan diabetik etkenlerdir. Hayvanlarda travma, cerrahi uygulama, neoplazmalar yanında streptozotozin ve alloksan gibi diabetojenik etkenler ile pankreas β hücrelerinin zarar görmesi sonucu diabetes mellitusun oluşabileceği bildirilmiştir. Streptozotozin hem pankreatik insülin salınımının hem de tirozin kinaz aktivitesinin inhibisyonuna neden olan hedef doku hücrelerindeki insülin reseptörlerinde azalma ile etkisini göstermektedir (Feldman 1983; Pilkins et al. 1988).

Kan glukozundaki artış; metabolize glukoz için karaciğer veya perifer dokuların bozulmasının ve karaciğer ile böbrekte glukoneogenezisin aktivasyonunun başlıca sonucudur. Hepatositlerde glukoz fosforilasyon hızındaki değişiklikler kan glukoz düzeyinde düzensizliğe neden olabilir (Wang and Ng 1999). Alloksan (200 mg/kg deri altı) veya streptozotozin (60 mg/kg damar içi) verilerek diabet oluşumunu takiben 4. haftada ratların vücut ağırlıklarının %22 azaldığı rapor edilmiştir (Sochor et al. 1991).

Deney hayvanlarına streptozotozin uygulanması ile oluşturulan diabetes mellitusda streptozosinin etkisiyle pankreasın tahribatına bağlı olarak çeşitli biyokimyasal değişiklikler meydana gelmektedir. Yapılan çalışmalar ile, etiyolojisinde bir çok değişik etkenin rol oynadığı gösterilmiş olan gerek kendiliğinden gelişen, gerekse deneysel olarak streptozotozin veya alloksan gibi diabetojenik etkenler ile oluşturulan diabetes mellitusun özellikle damarsal yapılar üzerinde yoğunlaşan komplikasyonları ile daha çok göz, böbrek, sinir ve arterlerde olmak üzere organizmada pek çok bozukluklara neden olduğu gözlenmiştir (McLennan et al. 1088).

Deneysel diabetes mellitus oluşturulmuş ratlarda glukoz metabolizmasının etkilendiği ve diabetes mellitusa bağlı olarak karaciğer pirüvat kinaz aktivitesinin azaldığı, böbrek pirüvat kinaz aktivitesinde ise günlere bağlı olarak değişikliklerin gerçekteştiği tespit edilmiştir. Deneysel olarak diabetes mellitus oluşturulmuş ratlarda

pirüvat kinaz enziminin etkilendiği tespit edilmiştir. Yapılan alışmalar sonunda diabete bağlı ortaya çıkan hiperglisemi ve pirüvat kinaz aktivitesinde meydana gelen değişikliklerin ratların böbrek dokusunda patolojik değişikliklere yol açabileceği gösterilmiştir. Diabetes mellitusta ortaya çıkan bazı komplikasyonların nedeni olabileceği düşünülebilir. Böbreklerde diabetin 3. gününde bir değişiklik olmadığı, fakat 12. gündeki bulguların diabete spesifik değişiklikler olduğu gözlenmiştir (Yılmaz ve stndağ 2002).

2.9. Papatya

Ülkemiz zengin bir flora ve kültür mirasına sahip olmasına rağmen Anadolu'da bitkilerin halk arasındaki tedavi, gıda ve diğer amaçlarla kullanılışını konu alan bilimsel nitelikte çalışma sayısı son derece azdır (Baytop 1999; Sezik vd. 1991; Yeşilada ve Sezik 1998).

Halk arasında tedavi maksatlı kullanılan bitkilerden biri de papatyadır. Papatyanın yabani papatya, köpek papatyası, mayıs papatyası, tıbbi papatya (Türk papatyası) gibi eşitleri vardır. Halk arasında yaygın olarak kullanılan papatyanın; idrar çoğaltıcı, iştah açıcı, yatıştırıcı, gaz ve safra söktürücü özellik yanında boğaz iltihaplarına karşı gargara yapılarak kullanıldığı gibi basur yaralarını da iyileştirici özelliği vardır (İnternet kaynağı 3). Bununla birlikte papatya ayının karın ağrısına iyi geldiği ayrıca egzamanın neden olduğu kaşıntı ve yanmaları azalttığı belirtilmiştir (İnternet kaynağı 4). Ayrıca papatyanın sindirime iyi geldiği ve bağırsak mukozasındaki olumlu etkileri de belirtilmektedir (Stamatis 2003).

şimşek ve arkadaşlarının 14 ilde halk arasında tedavi amaçlı kullanılan bitkilerin belirlenmesine yönelik çalışmada, papatyanın; sa dökülmesi, mide ağrısı, öksürük, akne, karın ağrısı, soğuk algnlığı, iltihap sökücü, gaz giderici, bademcik, nefes darlığı, cilt sivilceleri, bağırsak bozuklukları, tansiyon, il tedavisi, astım, bronşit, ve göz iltihabı gibi bir çok rahatsızlığın yanında diyabet tedavisi için de oldukça sık kullanılan bir bitki olduğu tespit edilmiştir (Simşek vd. 2002).

Papatyanın anavatanı doğu Avrupa ve küçük Asya'dır. Mayıs papatyası (*Matricaria chamomilla* L.) bugün dünyanın bir çok yöresine yayılmış bulunmakta ve pek çok ülkede kültürü yapılmaktadır. En fazla üretim yapan lkeler; Almanya, Macaristan, Rusya, Çekoslovakya, Yugoslavya, Belçika, Fransa, İspanya ve Yunanistan'dır (İnternet kaynağı 7).



Ovalardan yüksek yerlere kadar hemen her yerde bulunur. Bu bitki ağır ve hafif topraklarda yetişebilir. Özellikle kireçli toprakları tercih eder. Ancak papatya değişik toprak reaksiyonu, yani asitli topraklardan alkali topraklara kadar hemen her yerde yetişir. Ancak en uygunu pH 7.3-8.1 olan yerlerdir. İyi bir büyüme için sıcak yerler gereklidir. Hafif nemli yerlerde özellikle çok iyi gelişir. Yetiştiği toprak tipi ve iklim koşullarına göre büyümesi ve içerdiği uçucu yağ oranı değişmektedir. Papatyanın gün uzunluğuna göre ve toplam güneşlenme süresine karşı da reaksiyonları çeşitlere göre değişiktir (İnternet kaynağı 7).



Bitki büyümesi esnasında çiçeklerdeki uçucu yağın 2 defa maksimuma ulaştığı saptanmıştır. Birincisi tomurcuk teşekkül devresi, ikincisi tam çiçeklenme zamanıdır. Uçucu yağca zengin drog elde etmek için hasadın çiçeğin açmasından 3-5 gün sonra yapılması önerilmektedir. Çiçek açma hep birlikte olmadığından hasat birçok defada yapılmaktadır. Henüz açılmamış veya yarım açılmış çiçekler hasat edilemez. Zira bu devrede tam çiçeklenmeye nazaran daha az uçucu yağ bulunmaktadır. Bu durumda uçucu yağ oranı bakımından çok varyasyon olduğu gibi, kuruma muntazam olmamakta ve renk istenmeyen renge dönmektedir (İnternet kaynağı 7).

Drog kalitesi büyük ölçüde kurutmaya bağlıdır. Hasat edilen papatya çiçekleri derhal ince olarak kurutucu yerine serilmelidir. En yaygını tabanı tahta yerde güneşte kurutulmasıdır. Bir çok ülkede bu uygulanmakla beraber, droğun kalitesinin azalmaması için bir örtü altında veya gölgede kurutmak gereklidir. Tabii ki suni olarak kısa zamanda kurutmak ve kaliteli drog elde etmek de mümkündür. Ancak hiç bir zaman droğu yüksek sıcaklıkta ve tam kurutmamak gereklidir. Böyle durumda uçucu yağın azalmasının önüne geçilemeyeceği gibi paketlenme anında da çok ufalanma meydana gelir. En güzel kurutma, delikli materyal ile yapılmış kasalarda olur. Kurutma sıcaklığı mümkün olduğu kadar düşük sıcaklıkta yapılmalı, oda sıcaklığının (20 °C) çok fazla üstüne çıkılmamalıdır, ancak genellikle kurutma 30-35 °C'de yapılmaktadır (İnternet kaynağı 7).

Uzun yıllardır diabetes mellitusun neden olduğu yüksek ölüm oranını beraberinde getiren diabetin ciddi komplikasyonları, diabetin tedavisinde kullanılacak ilaçların geliştirilmesi ve özel dietlerin hazırlanması için oldukça fazla miktarda maddi harcamalara neden olmaktadır. Diabet tedavisinde kullanılan ilaçların büyük bir çoğunluğu kimyasal yada biyokimyasal ajanlardır ve bunların diabetes mellitusu tamamen tedavi ettiğine dair bir bilgiye ulaşılamamıştır. Diğer yandan diabetin tedavisinde kullanılan ilaçların istenmeyen bazı yan etkilere sahip olduğu bilinmektedir. Yeni ilaçlar için çalışmalar yapılması gerekmektedir. Doğal ürünler bu araştırmalar için güzel bir kaynaktır (Wang and Ng 1999).

Yalnız ülkemizde değil bütün dünyada bitkisel kaynaklı tedavilere ilgi gün geçtikçe artmaktadır. Halk arasında bu gibi ilaçların kullanılış sebebi sağlık sorunlarına alternatif çözümler aramalarından ileri gelmektedir. Bu halk ilaçlarının hazırlanmasında genellikle çevrede yetişen bitkilerden yararlanılmaktadır. Bunların bir kısmı oldukça tanınmakta ve bazı hastalıklarda sıkça kullanılmakta iken, bazıları ise sadece uzmanları tarafından tanınabilmektedir. Bu tür bitkiler ve hastalıkları tedavideki etkileri ile ilgili olarak çeşitli araştırmalar yapılmaktadır. Modern tıbbın tedavi ve bakım teknikleri ile halk arasında kullanılan teknikler, benzerlikler görülebilmektedir. Mesela ağrılar için kullanılan aspirin, aslında halk arasında uzun yıllar kullanılan kinin, kokain gibi bitkilerin geliştirilmesi ile ortaya çıkmıştır. Aynı şekilde halk arasında bazı hastalıklar için kullanılan çeşitli bitkilerin, yapılan araştırmalar sonucunda bu hastalıklara karşı gerçekten etkili oldukları belirlenmiştir (İnternet kaynağı 5).

1980 yılından sonra besin endüstrisi çok hızlı bir gelişme kaydetmiştir. Antioksidan, hiper besleyici ve fitokimyasal gibi kavramlar beslenme alanındaki klasik yaklaşım ve tartışmaların yön değiştirmesini sağlamıştır. Sağlık alanına aktarılan kaynakların gün geçtikçe artıyor olması bilim adamlarını da harekete geçirmiş; hekimlik, gıda, kimya ve çevre dallarında çalışan araştırmacıların pek çoğu, dikkatlerini bitkisel besinlere yoğunlaştırmışlardır. Halbuki sağlığı koruma ve zinde yaşam amacıyla

bitkilerden yararlanma insanlığın ilk tarihlerine kadar uzanmaktadır (Van Hetkof et al. 1997).

Son yıllarda, bitkisel diyetlerin olası koruyucu etkilerinin taşıdıkları antioksidan özellikli maddelerden oluştuğu ve antioksidanların hücreleri doğal oksidasyon reaksiyonlarının yıkımlayıcı etkilerine karşı koruduğu fark edilmiş, böylece araştırmalar bu bakış açısına yoğunlaşmıştır (Balch and Balch 1997). Bugün ise, daha mikro planda bir yaklaşımla, bitkisel ürünlerde bulunan ve “fitokimyasallar” olarak tanımlanan on binlerce madde üzerinde durulmaya başlanmıştır (Sarah 2001; Balch and Balch 1997).

3. MATERYAL VE METOT

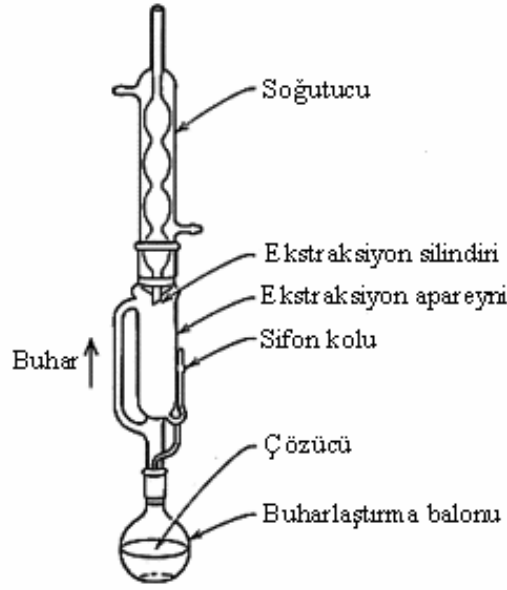
3.1. Materyal

3.1.1. Hayvan Materyali

Çalışmada kullanılan Albino-Wistar sıçanlar, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Merkezinden temin edildi. Sıçanlar ortama uyum sağlamaları bakımından Afyon Kocatepe Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma ve Uygulama Merkezine geldikten bir hafta sonra çalışmaya başlandı. Ratların bakımı, 12 saatlik ideal aydınlık ve 12 saatlik ideal karanlık ortamında, uygun sıcaklıkta, rat bakımı için tasarlanmış polipropilen 17x30x42 cm boyutlarındaki özel kafeslerde yapıldı. Deney hayvanlarına Afyon yem fabrikasından temin edilen yem ve musluk suyu verildi.

3.1.2. Papatya ekstresinin hazırlanması

Çalışma için gerekli olan papatya, Mayıs ayının üçüncü haftasında toplandı. Toplanan papatyalar bir hafta boyunca gölgede kurutuldu. Daha sonra kurutulan papatya Anadolu Üniversitesi Bitki ilaç ve Bilimsel Araştırmalar Merkezine getirildi. Papatya çiçekleri burada öğütücüde öğütüldü. 75 gr öğütülmüş papatya çiçeği, 500 ml'lik soxhlet apareyine dolduruldu. 1 lt'lik balona kaynama taşları konulup balon soxhlet gövdesine bağlandı. Soxhlet'e bir sifon yapana kadar alkol (%37'lik etil alkol) dolduruldu. Sonra bu işlem tekrarlanıp toplam 1lt alkol konuldu. Soxhlet üstte soğutucuya, altta da ısıtıcı içine yerleştirilmiş balona şilifle bağlandı. Aşağıda Şekil 3.1 de Soxhlet ekstraksiyon düzeneği görülmektedir.



Şekil 3.1. Soxhlet ekstraksiyon düzeneği

Soğutucu ve daha sonra ısıtıcı açılıp, ekstraksiyona 8 saat devam edildi. Süre sonunda balondaki ekstre alınarak süzgeç kağıdından süzüldü. Rotary evaporator balonuna alınıp 60 °C su banyosunda (Buchi Heating Bath B-490) rotary evaporatorda (Buchi Rotavapor R-200) vakum altında alkolü uzaklaştırıldı. Sulu ekstre kavanozlara aktarılarak derin dondurucuda dondurulduktan sonra liyofilizatöre (Leybold-Heraceus LYO VAC GT 2) konulup suyu tamamen uçuruldu ve bu işlemde 13.26 gr kuru ekstre elde edildi. % verim hesabı yapıldığında verim %17.7 olarak bulundu. Sonuçta 102.2 gr kuru papatya ekstresi (*Matricaria chamomilla* L. ekstresi, (MCE)) elde edildi ve hava almayacak şekilde bir cam kavanozda muhafaza edildi.

3.1.3. Streptozotolin temini ve uygulaması

Streptozotolin ithal olarak temin edildi ve Fluka marka streptozotolin kullanıldı. Temin edilen bu streptozotolin 70 mg/kg dozda intra peritoneal (i.p.) olarak SHAM grubu hariç bütün gruplardaki ratlara enjekte edildi.

3.2. Metot

Sıçanlar çalışma boyunca normal yemleri ile her gün beslendi. Tedaviler yem verilmeden önce uygulandı. Çalışmada her biri 9 rattan oluşmak üzere toplam 6 grup oluşturuldu. Çalışma grupları aşağıdaki gibi belirlendi.

SHAM grubu: Bu gruba herhangi bir madde enjeksiyonu yapılmadı ve bu grup düzenli bir şekilde beslendi.

STZ + FTS (Fizyolojik Tuzlu Su): Bu gruba 70 mg/kg dozda streptozotozin i.p. verilerek altıncı gün sonunda ratların diabet olması sağlandı. Bu gruba herhangi bir tedavi uygulanmadı.

STZ + Glibenclamide grubu: Bu gruba da 70 mg/kg dozunda streptozotozin i.p. verildi ve ratlar altıncı gün sonunda diabet oldu. Daha sonra bu ratların herbiri her gün 5 mg/kg dozdaki Glibenclamide adlı antidiabetik ilaç gavaj ile verildi.

STZ + 20 mg/kg MCE grubu: İ.p. olarak 70 mg/kg dozda verilen streptozotozin ile diabet oluşturulan bu gruptaki ratlara her gün 20 mg/kg papatya ekstresi (MCE) gavaj ile uygulandı.

STZ + 50 mg/kg MCE grubu: Bu gruptaki ratlar ise 70 mg/kg konsantrasyonundaki streptozotozin ile diabet oluşturulması işleminden sonra her gün gavajla verilen 50 mg/kg papatya ekstresi (MCE) verildi.

STZ + 100 mg/kg MCE grubu: Bu gruptaki ratlarda da diğer gruptaki ratlar gibi 70 mg/kg dozdaki streptozotozinin i.p. olarak verilmesi ile diabet oluşturuldu. Daha sonra bu gruptaki ratların hepsi her gün 100 mg/kg'lık papatya ekstresi (MCE) gavajla verildi.

Ratlar çalışma başlamadan hemen önce, çalışmayı takip eden birinci ve ikinci hafta sonunda tartıldı ve değerler kaydedildi. Çalışma sonunda ratların kanları alınarak ratlara ötenazi işlemi uygulandı.

3.2.1. Kan örneklerinin alınması ve hazırlanması

Eter anestezisi altında kan örnekleri dikkatle alındı. Çalışmaya dahil edilen grupların hepsinden kan örnekleri toplandı. MDA ve GSH analizleri için EDTA'lı cam tüpler kullanıldı. EDTA'lı cam tüplere kan örnekleri alındıktan sonra, aynı gün içinde laboratuvarında çalışıldı.

3.2.2. Biyokimyasal analizler

3.2.2.1. Kan glukoz değerlerinin ölçülmesi

Tedaviler başlamadan önce ve tedavilerin başladığı günden sonra birinci ve ikinci hafta sonunda ratların kan glukoz düzeyleri Abbott marka Medisense Optimum adlı glukometre aynı marka stripler ile ölçüldü ve değerler kaydedildi.

3.2.2.2. MDA Tayini

Serbest radikallerin, doymamış yağ asitlerini peroksidasyona uğratarak oluşturdukları son ürünlerden biri malondialdehittir (MDA). MDA, TBA (tiobarbitürik asit) ile reaksiyona girerek renkli formda bir bileşik meydana getirir. Oluşan bu renkli bileşiğin 532 ve 600 nm dalga boylarında Jenway 6305 UV/vis. spektrofotometrede absorbansı ölçülerek lipid peroksidasyonu tayini yapıldı (Jain et al. 1989).

3.2.2.3. GSH Tayini

Tüm kandan distile su ilavesi ile hazırlanan hemolizatın içindeki SH (sülhidril) taşıyan bütün proteinler, presipitasyon (çöktürücü) çözeltisi ile proteinler çöktürülüp, süzülerek ayrılır. Redükte glutatyon (GSH), elde edilen berrak sıvıda SH gruplarının

DTNB (5,5'-2-dithiobis nitrobenzoik asit) ile tepkime sonucu oluşan sarı rengin 412 nm dalga boyunda absorbansı ile Jenway 6305 UV/vis. spektrofotometrede ölçüldü (Buetler et al. 1963).

3.2.3. Deneysel Tedavi

Deney hayvanları 20-24 °C'de 12 saat gündüz-12 saat gece olan bir ortamda standart yem ve su ile beslenip standart rat kafeslerinde bakıldılar. Hiperglisemi streptozotzin verilerek oluşturuldu ve tedavi gruplarına ise papatya ekstresi (MCE) ve oral antidiabetik ilaç (Glibenclamide) gavaj ile verildi. Papatya ekstreleri ve oral antidiabetik ilaçlarla tedaviler sabahları, sıçanlar yemlerini yemeden hemen önce yapıldı.

3.2.4. İstatistik Analizler

Elde edilen bulguların (rat ağırlık değişimleri, MDA, GSH ve glukoz) istatistik hesaplamaları, SPSS 10.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Çalışmada elde edilen veriler "ortalama \pm standart sapma"olarak ifade edildi ($X \pm SD$). Gruplarda varyans analizi (ANOVA) ve Tukey post testi uygulanarak istatistiksel ilişki belirlendi. İstatistik anlamlılık için $p < 0.05$ kabul edildi.

3.2.5. Hayvan Etik Kurulu

Araştırmaya başlamadan önce AKÜ Hayvan Etik Kuruluna başvurularak etik kurulu onayı alınmıştır.

4. BULGULAR

Ratlar ortamlarına uyum sağladıktan sonra çalışmaya başlanılacak ilk gün ratların ağırlıkları ölçüldü. Bu ölçme işlemi çalışmaya başlandıktan 7 gün sonra ve çalışma başladıktan 14 gün sonra tekrarlandı. Elde edilen değerler kaydedildi. Daha sonra her bir grubun ağırlık ortalamaları aritmetik olarak hesaplandı ve standart sapmaları belirlendi. Aşağıda Tablo 4.1 de tüm gruplara ait tedavi süresince elde edilen rat ağırlık değerleri görülmektedir.

Tablo 4.1. Tüm gruplara ait tedavi süresince elde edilen rat ağırlık değerleri

Gruplar	n	Tedavi süresince rat ağırlıkları (gram)		
		0. Gün	7. Gün	14.Gün
SHAM	9	261.23 ± 9.3	269.22 ± 9.5	271.01 ± 15.3
STZ + FTS	9	221.56 ± 14.4	219.34 ± 14.9	209.89 ± 24.2
STZ + Glibenclamide	9	222.33 ± 16.5	223.45 ± 16.9	214.11 ± 21.5
STZ + 20 mg/kg MCE	9	215.78 ± 13.8	217.23 ± 20.5	209.44 ± 19.6
STZ + 50 mg/kg MCE	9	233.89 ± 26.1	236.11 ± 23.7	224.89 ± 23.6
STZ + 100 mg/kg MCE	9	206.67 ± 22.6	209.21 ± 33.4	203.45 ± 34.5

Çalışmada oluşturulan altı grubun, çalışmanın ilk günü, çalışmadan sonraki 7. gün ve çalışmadan sonraki 14. gün ağırlık değerleri ölçülmüştür (Tablo 3.1).

SHAM grubunun 261.23 ± 9.3 gr olan 0. gün ağırlıkları ortalaması 7. gün 269.22 ± 9.5 gr ve 14. gün 271.01 ± 15.3 gr olarak ölçülmüştür. Yani bu grubun ağırlık ortalaması 0. günden 14. güne doğru bir artış göstermektedir.

STZ + FTS grubunda ise bu grubun 0. gün ağırlıkları ortalaması 221.56 ± 14.4 gr olarak bulunmuş, fakat 7. gün ölçümünde 219.34 ± 14.9 gr ve 14. gün ölçümünde ise 209.89 ± 24.2 gr olarak kaydedilmiştir. Bu grupta ise SHAM grubunun tersine çalışmanın ilerleyen günlerinde bir azalma görülmektedir.

STZ + Glibenclamide grubunun 0. gün ağırlık ortalaması 222.33 ± 16.5 gr, 7. gün ağırlık ortalaması 223.45 ± 16.9 gr ve 14. gün ağırlık ortalaması 214.11 ± 21.5 gr olarak bulunmuştur. Bu grupta ise sadece 14. gün ölçümlerinin diğer ölçümlerden biraz düşük olduğunu görülmektedir.

STZ + 20 mg/kg MCE grubunun 0. gün ağırlık ortalaması 215.78 ± 13.8 gr dır. 7. gün ölçümlerinde bu değer küçük bir artışla 217.23 ± 20.5 gr olarak bulunmuştur. 14. gün yapılan ölçümlerde ise hafif bir azalma ile 209.44 ± 19.6 gr değeri tespit edilmiştir.

STZ + 50 mg/kg MCE grubunun 0. gün ağırlık ortalaması 233.89 ± 26.1 gr dır. 7. gün aynı STZ + 20 mg/kg grubundaki gibi küçük bir artış olmuş 236.11 ± 23.7 gr gibi bir değer elde edilmiştir. 14. gün ise ağırlık ortalamasında bir azalma olmuş ve 224.89 ± 23.6 gr gibi bir değer elde edilmiştir.

STZ + 100 mg/kg MCE grubunun 0. gün ağırlık ortalaması 206.67 ± 22.6 gr olarak ölçülmüştür. Bu grubun 7. gün ağırlık ortalaması ise 209.21 ± 33.4 gr olarak ölçülmüş ve küçük bir artış göstermiştir. Bu grubun 14. gün ölçülen ağırlık ortalamasında ise 203.45 ± 34.5 gr gibi bir değer elde edilmiştir.

Sunulan çalışmada ratlar stabil duruma geldikten sonra çalışmaya başladığımız ilk gün, çalışmaya başladıktan 7 gün sonra ve çalışmaya başladıktan 14 gün sonra ratların glukoz değerleri ölçüldü. Değerler ölçüleceği günlerde ratlar ölçüm sıralarına göre belirli aralıklarla beslendi ve böylelikle her bir ratın kan glukozu ölçülmeden bir buçuk saat önce beslenmesi sağlanarak zamana bağlı glukoz değerlerinde farklı sonuçlarla karşılaşma riski ortadan kaldırılmış oldu. Daha sonra her bir grubun glukoz değerleri ortalaması alındı ve bu değerlerin standart sapmaları da hesaplanarak kaydedildi. Tablo 4.2 de bu değerler yer almaktadır.

Tablo 4.2. Tüm gruplara ait tedavi süresince elde edilen glukoz değerleri

Gruplar	n	Tedavi süresince glukoz değerleri (mg/dl)		
		0. Gün	7. Gün	14.Gün
SHAM	9	110.02 ± 8.6	113.22 ± 10.3	112.67 ± 13.6
STZ + FTS	9	186.78 ± 21.5 ^a	218.89 ± 81.4 ^a	223.22 ± 32.3 ^a
STZ + Glibenclamide	9	194.33 ± 19.3 ^a	176.01 ± 21.4 ^{c, g}	180.01 ± 27.2 ^{a, f}
STZ + 20 mg/kg MCE	9	198.56 ± 12.2 ^a	184.22 ± 18.5 ^{b, g}	187.33 ± 34.7 ^{a, g}
STZ + 50 mg/kg MCE	9	190.11 ± 27.6 ^a	138.89 ± 50.5 ^e	160.78 ± 33.7 ^{b, f}
STZ + 100 mg/kg MCE	9	192.78 ± 16.1 ^a	119.44 ± 12.1 ^d	147.34 ± 17.1 ^f

^a: SHAM'den farklıdır (p<0.001)

^b: SHAM'den farklıdır (p<0.01)

^c: SHAM'den farklıdır (p<0.05)

^d: STZ + FTS'den farklıdır (p<0.001)

^e: STZ + FTS'den farklıdır (p<0.01)

^f: STZ + FTS'den farklıdır (p<0.05)

^g: STZ + 100 mg/kg MCE 'den farklıdır (p<0.05)

Çalışmanın 0. günü SHAM grubunun glukoz değeri 110.02 ± 8.6 mg/dl olarak tespit edilmiştir. Diyabet oluşturulup tedavi uygulanmamış olan STZ + FTS grubunun 0. gün glukoz değeri 186.78 ± 21.5 mg/dl olarak bulunmuştur. STZ + Glibenclamide grubunun 0. gün glukoz değeri 194.33 ± 19.3 mg/dl dir. STZ + 20 mg/kg MCE grubunun 0. gün glukoz değeri 198.56 ± 12.2 mg/dl olarak bulunmuştur. STZ + 50 mg/kg MCE grubunun 0. gün glukoz değeri ise 190.11 ± 27.6 mg/dl olarak tespit edilmiştir. Son olarak STZ + 100 mg/kg MCE grubunun 0. gün glukoz değeri 192.78 ± 16.1 mg/dl olarak bulunmuştur. STZ + FTS, STZ + Glibenclamide, STZ + 20 mg/kg MCE, STZ + 50 mg/kg MCE, STZ + 100 mg/kg MCE gruplarının 0. gün tespit edilen glukoz değerlerinin SHAM grubunun 0. gün tespit edilen glukoz değerinden istatiksalsal olarak p<0.001 düzeyinde farklı olduğu bulunmuştur.

Çalışmanın 7. günü SHAM grubunun glukoz değeri 113.22 ± 10.3 mg/dl olarak bulunmuştur. STZ + FTS grubunun 7. gün elde edilen glukoz değeri 218.89 ± 81.4 mg/dl dir. Bu değer SHAM grubunun 7. gün glukoz değerinden istatistiksel olarak $p < 0.001$ kadar farklı olduğu görülmektedir. STZ + Glibenclamide grubunun 7. gün elde edilen glukoz değeri 176.01 ± 21.4 mg/dl dir. Bu değer SHAM grubundan istatistiksel anlamda $p < 0.05$ düzeyinde farklıdır. Aynı zamanda STZ + Glibenclamide grubunun 7. gün glukoz verileri STZ + 100 mg/kg MCE grubunun 7. gün glukoz değerlerinden istatistiksel olarak $p < 0.05$ düzeyinde farklıdır. STZ + 20 mg/kg MCE grubunun 7. gün elde edilen glukoz değeri 184.22 ± 18.5 mg/dl olarak bulunmuştur. Bu değer SHAM grubundan istatistiksel anlamda $p < 0.01$ düzeyinde farklıdır. STZ + 20 mg/kg MCE grubunun 7. gün glukoz değeri aynı zamanda STZ + 100 mg/kg MCE grubunun 7. gün değerinden istatistiksel anlamda $p < 0.05$ düzeyinde farklıdır. STZ + 50 mg/kg MCE grubunun 7. gün elde edilen glukoz değeri 138.89 ± 50.5 mg/dl dir. Bu değer STZ + FTS grubunun 7. gün glukoz değerinden istatistiksel olarak $p < 0.01$ düzeyinde farklıdır. STZ + 100 mg/kg MCE grubunun 7. gün elde edilen glukoz değeri 119.44 ± 12.1 mg/dl olarak bulunmuştur. Bu değer STZ + FTS grubunun 7. gün glukoz değerlerinden istatistiksel olarak $p < 0.001$ düzeyinde farklıdır.

Çalışmanın 14. günü SHAM grubunun glukoz değeri 112.67 ± 13.6 mg/dl olarak tespit edilmiştir. STZ + FTS grubunun 14. gün glukoz değeri 223.22 ± 32.3 mg/dl olarak tespit edilmiştir. Bu değer SHAM grubunun 14. gün glukoz değerlerinden istatistiksel olarak $p < 0.001$ düzeyinde farklılık göstermektedir. Glukoz değerlerinin STZ + FTS grubunda gün geçtikçe arttığı görülmektedir. Çünkü 0. gün elde edilen glukoz değeri 186.78 mg/dl iken bu değer 7. gün, 218.89 mg/dl ve 14. gün 223.22 mg/dl olarak kaydedilmiştir. STZ + Glibenclamide grubunun 14. gün glukoz değeri 180.01 ± 27.2 mg/dl dir. Bu değer SHAM grubunun 14. gün glukoz değerinden istatistiksel olarak $p < 0.001$ düzeyinde, STZ + FTS grubunun 14. gün glukoz değerinden ise istatistiksel anlamda $p < 0.05$ düzeyinde farklıdır. Bu grubun çalışma boyunca elde edilen glukoz değerlerine bakacak olursak; 0. gün 194.33 mg/dl olan değer 7. gün 176.01 mg/dl'ye düştüğü 14. günde ise 180.01 mg/dl ye yükseldiği görülmektedir. STZ + 20 mg/kg MCE grubunun 14. gün glukoz değeri 187.33 ± 34.7 mg/dl olarak

bulunmuştur. Bu değer SHAM grubunun 14. gün glukoz değerinden istatistiksel olarak $p < 0.001$ düzeyinde ve yine STZ + 100 mg/kg MCE grubunun 14. gün glukoz değerinden istatistiksel anlamda $p < 0.05$ düzeyinde farklı olduğu görülmektedir. Bu grubun çalışma boyunca elde edilen glukoz değerlerine bakacak olursak; 0. gün 198.56 mg/dl olan değer 7. gün 184.22 mg/dl'ye düştüğü 14. günde ise 187.33 mg/dl ye yükseldiği görülmektedir. STZ + 50 mg/kg MCE grubunun 14. gün elde edilen glukoz değeri 160.78 ± 33.7 mg/dl dir. Bu değer SHAM grubunun 14. gün glukoz değerinden istatistiksel olarak $p < 0.01$ düzeyinde ve STZ + FTS grubunun 14. gün glukoz değerinden ise istatistiksel olarak $p < 0.05$ düzeyinde farklıdır. Bu grubun çalışma boyunca elde edilen glukoz değerlerine bakacak olursak; 0. gün 190.11 mg/dl olan değer 7. gün 138.89 mg/dl'ye düştüğü 14. günde ise 160.78 mg/dl ye yükseldiği görülmektedir. STZ + 100 mg/kg MCE grubunun 14. gün elde edilen glukoz değeri 147.34 ± 17.1 mg/dl olarak bulunmuştur. Bu değer STZ + FTS grubunun 14. gün glukoz değerinden istatistiksel olarak $p < 0.05$ düzeyinde farklılık göstermektedir. Bu grubun çalışma boyunca elde edilen glukoz değerlerine bakacak olursak; 0. gün 192.78 mg/dl olan değer 7. gün 119.44 mg/dl'ye düştüğü 14. günde ise 147.34 mg/dl ye yükseldiği görülmektedir.

Çalışma sonunda ratlardan alınan kan örneklerinde malondialdehit (MDA) ve redükte glutatyon (GSH) tayinleri yapıldı. Bu değerler yardımıyla her bir grup için MDA ve GSH değerleri hesaplandı ve standart sapmaları bulundu. Tablo 4.3 de tüm gruplara ait elde edilen MDA ve GSH değerleri yer almaktadır.

Tablo 4.3. Tüm gruplara ait elde edilen MDA ve GSH değerleri

Gruplar	n	MDA (nmol/ml)	GSH (mg/dl)
SHAM	9	1.73 ± 0.2 ^c	27.10 ± 3.9
STZ + FTS	9	2.39 ± 0.4	23.46 ± 3.3
STZ + Glibenclamide	9	1.77 ± 0.3 ^b	29.54 ± 5.7 ^a
STZ + 20 mg/kg MCE	9	1.81 ± 0.3 ^b	30.02 ± 4.6 ^a
STZ + 50 mg/kg MCE	9	1.75 ± 0.2 ^b	30.84 ± 4.3 ^b
STZ + 100 mg/kg MCE	9	1.78 ± 0.3 ^b	30.91 ± 3.1 ^b

MDA: Malondialdehit, GSH: Redükte glutatyon

^a: STZ + FTS'den farklıdır (p<0.05)

^b: STZ + FTS'den farklıdır (p<0.01)

^c: STZ + FTS'den farklıdır (p<0.001)

Sunulan çalışmada her bir grupta bulunan 9 adet erkek ratın kanları alınmış ve bu kan örneklerinde malondialdehit (MDA) değerlerine ve redükte glutatyon (GSH) değerleri analiz edilmiştir.

SHAM grubunda bulunan MDA değeri 1.73 ± 0.2 nmol/ml olup STZ + FTS grubundan istatistiksel anlamda p<0.001 düzeyinde farklıdır. STZ + FTS grubunda ise 2.29 ± 0.4 nmol/ml konsantrasyonunda MDA bulunmuştur.

STZ + Glibenclamide grubunda MDA değeri 1.77 ± 0.3 nmol/ml olarak bulunmuştur. Bu değer STZ + FTS grubundan istatistiksel anlamda p<0.01 düzeyinde farklılık gösterir. STZ + 20 mg/kg MCE grubuna bakacak olursak, bu grupta bulunan MDA değeri 1.81 ± 0.3 nmol/ml olarak kaydedilmiştir. Bu değer STZ + FTS grubundan istatistiksel anlamda p<0.01 düzeyinde farklılık göstermektedir. STZ + 50 mg/kg MCE grubunda ise, MDA değeri 1.75 ± 0.2 nmol/ml olarak bulunmuştur. Bu değer STZ + FTS grubundan istatistiksel anlamda p<0.01 düzeyinde farklılık gösterir. Son olarak STZ + 100 mg/kg MCE grubunda ise, MDA değeri 1.78 ± 0.3 nmol/ml olarak

kaydedilmiştir ve bu değer STZ + FTS grubundan istatistiksel anlamda $p<0.01$ düzeyinde farklılık göstermektedir.

SHAM grubunda bulunan GSH değeri 27.10 ± 3.9 mg/dl ve STZ + FTS grubunda bulunan GSH değeri ise 23.46 ± 3.3 mg/dl düzeyindedir. STZ + Glibenclamide grubunda GSH değeri 29.54 ± 5.7 nmol/ml olarak bulunmuştur. Bu değer STZ + FTS grubundan istatistiksel anlamda $p<0.05$ düzeyinde farklılık gösterir. STZ + 20 mg/kg MCE grubunda ölçülen GSH değeri 30.02 ± 4.6 nmol/ml olarak bulunmuştur ve bu değer STZ + FTS grubundan istatistiksel anlamda $p<0.05$ kadar farklılık gösterir. STZ + 50 mg/kg MCE grubunda ise GSH değeri 30.84 ± 4.3 nmol/ml olarak kaydedilmiştir ve bu değer STZ + FTS grubundan istatistiksel anlamda $p<0.01$ düzeyinde farklılık göstermektedir. Son olarak STZ + 100 mg/kg MCE grubuna bakacak olursak bulunan GSH değeri 30.91 ± 3.1 nmol/ml olarak kaydedilmiştir ve bu değer STZ + FTS grubundan yine istatistiksel anlamda $p<0.01$ düzeyinde farklılık gösterir. Bu değerler yukarıda Şekil 4.4 de grafik olarak gösterilmektedir.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Gerek kendi gerekse beraberinde getirdiği komplikasyonlarla dünyada yaklaşık 175 milyon insan hayatına etki eden diabetes mellitusun, milattan yüzyıllar önceki yazılı kaynaklarda bile yerini aldığı ve mevcut tedavi yöntemleri örneğin; insülinin kullanılması ancak 1920'lerde mümkün olduğu hatırlandığında, insanlık tarihi boyunca milyarlarca insanın ölümüne veya kalitesiz bir hayat sürmesine neden olduğu düşünülebilir.

Her ne kadar günümüzde insülinle veya oral antihiperglisemik ilaçlarla diyabetin kontrol alınması söz konusu ise de bu tedavilerin bırakılması durumunda, diyabet yine etkisini göstermekte ve komplikasyonlarını ortaya çıkarmaktadır.

Diyabet ve komplikasyonlarının tedavisi için yapılan harcamalar dikkate alındığında ekonomik anlamda da bu hastalığın dünyada ve ülkemizde yarattığı sorunun büyüklüğü anlaşılmaktadır. Bu nedenle diyabetin tedavisi için sayısız araştırmalar yapılmış ve yapılagelmektedir. Öyle ki bu çalışmalarda bazen çeşitli ameliyat teknikleri geliştirilmiş bazen de çeşitli ilaçlar ve farklı tedavi yöntemleri geliştirilmeye çalışılmıştır.

Bitkisel tedavi yöntemleri ve bitki araştırmaları da hızlı bir şekilde diabet ve komplikasyonları için alternatif çalışmalar olarak literatürde yer almaya başlamıştır. Fakat ülkemiz zengin bir flora ve kültür mirasına sahip olduğu halde bitkilerin halk arasındaki tedavi veya diğer amaçlarla kullanılmasını konu alan bilimsel çalışma sayısı çok az sayıdadır.

Dünyada diyabetle ilgili bitkilerle yapılan bu tür çalışmaların önemli bir çoğunluğunda ratlar üzerinde çalışılmış ve önce bu deneklerin insülin üreten, pankreaslarındaki β hücreleri selektif olarak tahrip edilmiştir. Bu tahrip işlemleri için N- nitroso türevi D- glukozamin yapısındaki streptozotolin veya alloxan ratlara intraperitoneal (i.p.) olarak uygulanmıştır. Daha sonra farklı bitki ekstraktları tek olarak

veya kombine halde verilip deneklerden alınan kanlardaki glukoz değerleri ölçülmüştür. Örneğin; Bögürtlen (Jouad et al. 2002), Dişdudak ağacı (Maghrani et al. 2004), Hint Hurması (Maiti et al. 2004), Isırgan otu (Farzami et al. 2003), Karaman kimyonu ve gebre otu (Eddouks et al. 2004), Kudret narı (acaip elma) (Virdi et al. 2003), Mayasıl otu (Hilaly and Lyoussi 2001), Madagaskar menekşesi ve Zencefil (Kar et al. 2002), Meryem otu (Esmacili and Yazdanparast 2004), Soğan ve sarımsak (El-Demerdash et al. 2004) Lahana (Grover et al. 2002) ve bunun gibi birçok bitki üzerinde çalışmaların hepsinde genel olarak diyabet oluşturulan ratların, bu bitkilerin ekstreleri veya konsantreleriyle beslenmeleri sonucunda, bu bitkilerin gösterdikleri antihiperглиsemik etkiler araştırılmıştır. Yapılan literatür araştırmalarında papatya ekstresinin (MCE) antihiperглиsemik etkisinin araştırıldığı çalışmaya rastlanılmamıştır. Bu yüzden bu çalışma MCE nin antihiperглиsemik etkisinin araştırıldığı öncül bir çalışmadır.

Diyabetin neden olduğu yan etkileri ortaya koyabilmek ya da diyabetin tedavisine alternatif yaklaşımlar getirebilmek amacıyla alloxan (ALX) ve streptozotzin (STZ) kullanılarak deney hayvanlarında oluşturulan diyabet modelleri son yıllarda sıklıkla kullanılan bir yöntem haline gelmiştir (Anderson 1983).

β hücrelerinin antioksidatif kapasiteleri düşük olduğu için oksidatif değişikliklere karşı çok hassastırlar. STZ metabolizasyonu sırasında metil katyonları ve metil radikalleri gibi alkali ajanların yanında reaktif oksijen türevleri de üretilmektedir. Bu ürünlerin pankreas Langerhans adacıklarında deformasyona ve diyabetin patogeneğinde rol oynadıklarına dair bir çok çalışma bildirilmiştir (Heineke et al. 1993). Oksidatif stresin mitokondriyal elektron transport zincirinde değişime neden olduğunu ve hücre içi hasarını özellikle bu şekilde indüklendiğini bildirmişlerdir (Gorogawa et al. 2002).

Karabay ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada düşük doz STZ ile diyabet oluşturulmuş sıçanlarda 8 hafta sonra pankreas β hücreleri incelendiğinde, özellikle mitokondri ve Golgi kompleksi düzeyinde değişiklik olduğu, granül sayısında da

belirgin azalma olduğu izlenmiştir (Karabay vd. 2005). Bu çalışmada da STZ kan glukoz düzeyini artırarak, pankreas β hücreleri üzerindeki tahrip edici etkisini açık bir şekilde göstermektedir.

Deney hayvanlarına streptozotozin uygulanması ile oluşturulan diabetes mellitusda streptozozinin etkisiyle pankreasın tahribatına bağlı olarak çeşitli biyokimyasal değişiklikler meydana gelmektedir (Hellweg et al. 1992). Plaschke ve Hoyer (1993) glikolitik ve glikoneogenetik enzimlerde streptozozinin toksik etkisini araştırmak amacı ile yaptıkları bir çalışmada enzimleri in vitro 60 mmol streptozotozin ile inkübe etmişler ve enzim aktivitesinde belirgin bir değişikliğin olmadığını saptamışlardır. Başka bir çalışmada ise sadece asetil transferaz aktivitesinde streptozotozin ile inkübasyondan sonra önemli olmayan değişiklikler saptanmıştır. Streptozotozin enjeksiyonunu takiben 3. ve 6. haftalarda ratların beyin korteksi ve hipotalamusunda glukojen konsantrasyonunda artma ve glikolitik enzim aktivitelerinde ise belirli bir azalma saptanmıştır. Kan glukozundaki artış; metabolize glukoz için karaciğer veya perifer dokuların bozulmasının ve karaciğer ile böbrekte glukoneogenezisin aktivasyonunun başlıca sonucudur. Hepatositlerde glukoz fosforilasyon hızındaki değişiklikler kan glukoz düzeyinde düzensizliğe neden olabilir (Valera et al. 1993).

Son yıllarda yapılan çalışmalar, artmış serbest oksijen radikallerinin ve lipid peroksidasyonun, birçok hastalığın patogenezinde rol aldığını göstermektedir. Miyokard enfarktüsü gibi kardiyolojik hastalıklar, astım, nörolojik hastalıklar, diabetes mellitus, romatoid artrit gibi romatolojik hastalıklar, kanser ve yaşlanma dahil birçok hastalığın oksidatif stres ile ilişkisi gösterilmiştir (Altan vd. 2006).

Serbest radikallerin, yaşlanmanın sebebi mi yoksa sonucu mu olduğunu tam olarak bilinmese de, serbest radikallerin, başlamış olan yaşlanma olayını hızlandırdıkları ve bir çok hastalığın patofizyolojisinde önemli rol oynadıkları ileri srlmektedir. Jain ve arkadaşlarının (1989) streptozotozin vererek, deneysel diyabet oluşturdukları ratlar üzerinde yaptıkları çalışmada, lipid peroksidasyon ürünleri araştırılmış ve diyabetik ratların eritrositlerinde, kontrollere göre lipid peroksidasyon ürünlerinde, anlamlı bir

artış bulunmuştur. İnsülin tedavisi ile glisemi kontrol edildiğinde, lipid peroksidasyon ürünlerindeki artışın bloke olduğu gözlenmiştir (Gürbilek vd. 2004).

Glukoz bir geçiş elementinin varlığında, süperoksit anyonuna ve reaktif ketoaldehitlere dönüşür. Reaksiyonlar zinciri, süperoksit radikalinin hidrojen peroksit üzerinden hidroksil radikali oluşturması ile sonuçlanır. Bu radikal oldukça reaktiftir. Hücre içi glukoz oksidasyonu NADH oluşumuna sebep olur. NADH solunum zincirinde oksidatif fosforilasyonda ATP üretimi için gerekli enerjiyi sağlamak üzere kullanılır. Solunum zincirindeki bu reaksiyonda ötürü süperoksit radikali oluşumu gerçekleşir. Yüksek glukoz konsantrasyonunda bu yolla süperoksit radikal üretimi artar. Mitokondri solunum zinciri, hücre içi ROS üretimini sağlayan başlıca faktördür. Normal solunum zinciri olayları sırasında sürekli süperoksit radikalleri meydana geldiği düşünülmektedir (Altan vd. 2006).

Diabetes mellitusta serbest radikallerin üretiminin artmasına yol açan bir diğer önemli etki de, antioksidan miktarının azalmasıdır. Poliolsol yolunda glukozun sorbitole dönüşümü sonucu NADPH miktarının azalması, okside glutatyonun redükte forma dönüşüm hızını yavaşlatmakta ve antioksidan kapasiteyi negatif yönde etkilemektedir (Sözmen vd. 2002). Ayrıca sorbitolün fruktoza oksidasyonundaki artış, süperoksit anyon oluşumunu artırmaktadır. Gerek serbest oksijen radikallerinin oluşumunun artması gerekse antioksidan sistemin kesintiye uğraması durumlarında diyabetli hastalarda oksidatif stres artmaktadır (Giugliano et al. 1995).

Son yıllarda diyabetteki mitokondriyal fonksiyon bozukluğu ile oksidatif stres arasındaki ilişki çeşitli araştırmacıların makalelerinde yer almaya başlamıştır. Mitokondriyal fonksiyon bozukluğu diyabetle ilgili patolojiye çeşitli şekillerde katkıda bulunur. Mitokondriyal fonksiyon bozukluğunun hücre ve sistem düzeyinde enerji açlığının oluşmasını arttırdığı bildirilmektedir (Esterbauer et al. 1993).

Diyabetik hastalarda poliolsol yolu aktivitesindeki artış NADPH ve NAD^+ azalması ve hücrel redoks potansiyelinde değişiklikler ile sonuçlanır. Bu durum hücre içi GSH

eksikliğine yol açar ve antioksidatif etkinin engellenmesi ile hücrelerin artmış oksidatif stres ile mücadelesini azaltır. Geç dönem diyabetiklerde saptanan GSH eksikliğine bağlı olarak askorbatın dehidroaskorbattan rejenere olamaması askorbat konsantrasyonunun azlığını açıklayabilir (Güzel vd. 2001).

Uzun süreli yüksek kan glukoz konsantrasyonlarına maruz kalmış diabetes mellituslu hastalarda da oksidatif stres artabilir. Nonenzimatik glukozilasyonun glukozun otooksidasyonu ile ilişkili olduğu ve yine glukozillenmiş proteinlerin serbest radikal oluşumunda çok önemli rol oynayabileceği düşünülmektedir. Yapılan bir çok çalışmada diabette antioksidan savunma sistemlerinin değiştiği gösterilmiştir. Antioksidanlar diabette bozulan oksidatif stresin, protein glikasyonunun ve glukoz metabolizmasının düzeltilmesinde önemli derecede etkili olabilirler (Altan vd. 2006).

Serbest radikallerin diyabette etkin olduğunun belirtilmesi indirekt olarak bu hastalığın oluşumunu önleme ve tedavisinde radikal oluşumunu önleyici antioksidan vitaminlerin kullanılabilmesi düşüncesinin oluşmasına sebep olmuştur (Ceriello et al. 1998; Cengiz vd. 2000).

Oksidatif stresin artması nedeniyle oluşan serbest radikallerin zararlı etkileri antioksidan enzimler tarafından yok edilmektedir. Diabetes mellitus'ta en önemli sorun glukozun hücre içine alınmaması sonucu kanda birikmesi, enerji üretiminde lipitlerin kullanılması ile zararlı serbest radikallerin artmasıdır. Diabetes mellitusta, glukozun otooksidasyonu hızlanmakta ve okside olan glukoz, glukoz asitlerine dönüşürken bir taraftan da serbest radikalleri oluşturmaktadır (Giugliano et al. 1995).

Glukoz toleransının bozulduğu durumlarda, serbest oksijen radikallerinin aşırı oluşumuna bağlı olarak eritrosit içi antioksidan kapasitede önemli değişiklikler olabilir. Ancak, diyabetli hastalarda uzun süreli hiperglisemi durumlarında kan glukoz düzeyleri iyi kontrol edilemediğinden, SOD ve GPx aktivitelerinin azalacağı, serbest oksijen radikallerinin tamamen detoksifiye edilemeyeceği ve böylelikle eritrosit membranı ve diğer hücresel yapılarda ciddi tahribatlar meydana

gelebilmektedir. Diyabette artan oksidatif stres ve buna bağlı olarak azalan antioksidan kapasite bu hastalığın tedavisinde antioksidan sistemin güçlendirilmesini gerekli kılmaktadır (Çiğremiş vd. 2003).

Düşen antioksidan kapasitenin daha fazla hidrojen peroksit ve hidroksil radikalleri gibi reaktiflerin oluşumunu hızlandırıp, doku hasarını kolaylaştırdığı düşünülmektedir (Baydaş vd. 2002). Bu yüzden son yapılan çalışmalar, diyabet ve aktif oksijen radikallerinin üretimi arasındaki ilişki üzerine yoğunlaşmaktadır (Baydaş vd. 2001; Vural vd. 2001).

Bazı araştırmacılar ALX ya da STZ ile pankreas β hücrelerinde oluşan hasarın süperoksit dismutaz (SOD), vitamin E, nikodinamid ve probukol gibi bazı antioksidanlar ile tedavisi sonucu iyileştirilebileceğini veya önlenebileceğini ileri sürmüşlerdir (De et al. 2001, Heineke et al. 1993).

Matsushita ve arkadaşları (1989) alloxan ile diyabet oluşturulmuş ratlarda probukolün koruyucu etkisini araştırmışlardır. Araştırmacılar 50 mg/kg, i.v. alloxan uygulayarak diyabet oluşturdukları ratları 2 hafta boyunca %1 probukol içeren diyetle beslemişlerdir. Bir grupta da aynı oranda alloxan ile diyabet oluşturmuş fakat normal diyet uygulamışlardır. Normal diyetle beslenenlerin kan glukoz düzeyleri diğer gruba göre farklı oranda yüksek bulunmuştur. Araştırmacılar histolojik incelemelerinde de normal diyetle beslenen sıçanların Langerhans adacık hücrelerinin degranüle olduğunu, probukolle tedavi altına alınanlarda ise adacık hücrelerinin çoğunun granül içeriklerinin kontrol grubuna benzerlik gösterdiğini bildirmişlerdir. (Karabay vd. 2005).

Diyabette, oksidatif stresi baskılayabilmek için antioksidan enzim aktivitelerinin arttığı, azaldığı veya değişmediği bildirilmiştir. Bu farklılıklar; diyabetin süresinden, çalışılan enzim veya dokudan kaynaklanabilir. Ayrıca enzim aktivitesinde zamana bağlı oluşan geçici değişiklikler de antioksidatif enzim aktivitelerini etkilemektedir. Oksidatif stres varlığında antioksidatif enzim aktivitesinin arttığı bilinmektedir. Buna

karşın; serbest oksijen radikallerinin inaktivasyonu sonucu enzimlerin aktivitelerinin azaldığı bildirilmiştir (Wohaieb and Godin 1987). Başlıca hücre içi antioksidan olan E vitamini ve membran proteinlerini oksidanların etkilerinden koruyan GSH değerleri diyabetiklerde azalmış olarak belirlenmiştir (Peuchant et al. 1997).

Radikallerin oluşturduğu hasar karşısında organizmayı daha güçlü korumak amacı ile antioksidan enzimlerin kooperatif etki gösterdiği bilinmektedir. SOD ve GPx'in sinerjistik etki gösterdikleri, C ve E vitaminlerinin de antioksidan enzim sistemleri ile sinerjistik çalıştıkları bildirilmiştir (Wohaieb and Godin 1987).

Karahan vd. yaptığı bir çalışmada farklı dozda STZ alan deney grupları birbirleriyle karşılaştırıldığında deney boyunca gözlenen ağırlık azalmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaması ağırlık azalmasının STZ'nin dozu ile ilişkili olmadığını göstermiştir (Karahan vd. 2005).

Cam ve ark. (2003) ile Aksoy ve ark. (2003) 4 ve 6 haftalık deney sonunda diyabetik sıçanların vücut ağırlıklarında azalma olduğunu bildirmiştir. Vardı ve ark. (2005) da çalışmalarında Cam ve ark. (2003) ve Aksoy ve arkadaşlarının (2003) çalışmalarıyla uyumlu olarak, diyabet grubundaki sıçanların kilo kaybettiğini belirtmişlerdir. Ancak Cam ve ark. (2003) ve Aksoy ve ark. (2003) melatonin tedavisinin diyabetiklerde vücut ağırlığı üzerine önemli bir etkisi olmadığını rapor ettikleri halde Vardı ve arkadaşlarının (2005) çalışmalarında melatonin tedavisi altındaki grubun, diabetes mellitus olup tedavi görmeyen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde kilo kazanmıştır. Andallu ve Varadacharyulu (2003) diyabetik sıçanlarda vücut ağırlık kaybının doku proteinlerinin aşırı yıkımına bağlı olduğunu bildirmiştir. Vardı ve ark. (2005) melatonin ile vücut ağırlıklarının düzelmesinde, muhtemelen hipergliseminin belli oranda kontrol altına alınması ve bu şekilde yıkımın azalmasının rolü olabileceğini vurgulamaktadırlar. Başka bir çalışmada ise alloxan (200 mg/kg deri altı) veya streptozotzin (60 mg/kg damar içi) verilerek diabet oluşumunu takiben 4. haftada ratların vücut ağırlıklarının %22 azaldığı rapor edilmiştir (Sochor et al. 1991).

Bizim çalışmamızda SHAM grubunun 261.23 gr olan 0. gün ağırlıkları ortalaması 7. gün 269.22 gr ve 14. gün 271.01 gr olarak ölçülmüştür. Yani bu grubun ağırlık ortalaması 0. günden 14. güne doğru bir artış göstermektedir. STZ + FTS grubunda ise bu grubun 0. gün ağırlıkları ortalaması 221.56 gr olarak bulunmuş, fakat 7. gün ölçümünde 219.34 gr ve 14. gün ölçümünde ise 209.89 gr olarak kaydedilmiştir. Bu gruptaki ağırlık azalması Cam ve ark. (2003), Vardı ve ark. (2005), Aksoy ve ark. (2003) ve Andallu ve Varadacharyulu'nun (2003) çalışmaları ile paralellik göstermektedir.

0. gün ağırlık ortalaması 222.33 gr olan STZ + Glibenclamide grubunun, 7. gün ağırlık ortalaması 223.45 gr ve 14. gün ağırlık ortalaması 214.11 gr olarak bulunmuştur. Bu grupta da bir ağırlık kaybı söz konusudur. Fakat bu ağırlık kaybı STZ + FTS grubuna oranla daha azdır.

Papatya ekstresi verilen gruplara baktığımızda ise artan papatya ekstresi (MCE) konsantrasyonu ile doğru orantılı olarak grupların STZ den kaynaklanan kilo kaybına karşı gösterdikleri dirençte artmıştır. Çünkü STZ + 20 mg/kg MCE grubu 215.78 gr dan 209.44 gr a düşerken STZ + 50 mg/kg MCE grubu 233.89 gr dan 224.89 grama ve STZ + 100 mg/kg MCE grubu ise 206.67 gr dan 203.45 grama düşmüştür.

Ayrıca papatya ekstresi verilen bu üç grubun 7. gün elde edilen ağırlık değerleri 0. ve 14. gün elde edilen değerlerden daha düşüktür. Bu da bu grupların önce STZ in etkisiyle hızlı bir kilo kaybına maruz kaldıklarını daha sonra da gavajla verilen papatya ekstresi sayesinde tekrar kilo almaya başladıklarını göstermektedir.

Kan şekeri düzeylerinin normal sınırlara yakın tutulması, antioksidan kapasiteyi artıracığından diyabete bağlı olarak gelişen diyabetik nöropati, kardiyovasküler hastalıklar, retinopati, nefropati, nefrotik sendrom gibi uzun dönemli komplikasyonların zararlı etkilerini azaltabilir ve önleyebilir (Halifeoğlu vd. 2005).

Karahan ve arkadaşlarının (2005) farklı konsantrasyonda STZ verilen rat gruplarıyla plasebo verilen rat grubunun karşılaştırılması sonucu elde edilen kan glukozu değerleri, STZ uygulanan gruplarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde yükseldiği görülmektedir. STZ verilen deney gruplarının kan glukozu değerleri birbirleriyle karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Bu veriler ışığında STZ uygulamasının hiperglisemi oluşturduğu ancak kan glukozu yükselmesinin doza bağımlı olmadığı görülmüştür (Karahan vd. 2005).

Bu çalışmada SHAM grubunun 0. Gün 7. gün ve 14. gün glukoz değerlerine bakıldığında istatistiksel anlamda önemli bir değişikliğin olmadığı görülmektedir. STZ + FTS grubunda ise STZ in pankreasta yarattığı tahribata bağlı olarak insülin sentezinin azaldığı net bir şekilde görülmektedir. Ayrıca bu durum Karabayın (2005) çalışmalarıyla da uyum içerisindedir. STZ + Glibenclamide grubu oral antihiperglisemik ilaç sayesinde kan glukozunu hafif bir şekilde düşürmeyi başarsa da çok etkili olmamıştır. Papatya ekstresi verilen gruplarda artan doza karşılık kan glukozu düşme eğilimi göstermiştir. Öyle ki 100 mg/kg konsantrasyonda papatya verilen grubun 0. gün 192 ± 16.1 mg/dl olan kan glukozu 7. gün 119 ± 12.1 mg/dl'ye kadar düşerek artan papatya ekstresi konsantrasyonuyla hiperglisemiye karşı gösterilen direncin ne kadar artabileceğini göstermiştir (Karabay 2005).

Antioksidan savunma sistemlerinden olan antioksidan vitaminlerin (A, C ve E vitaminleri) miktarlarının tedavi öncesi dönemde azalmış olması, oksidatif reaksiyonlara verilen metabolik yanıtın göstergesidir. Tedavi sonrası dönemde bu antioksidan sistemlerdeki artış MDA düzeyinin azalmasına paralel olarak gerçekleşmektedir. Diyabetik hastaların diyetlerinde, başta antioksidan vitaminler olmak üzere bütün vitaminlerden günlük dozlarda bulunması, enzimatik olmayan antioksidan savunma sistemlerinin daha iyi çalışabileceği düşüncesini güçlendirmektedir (Halifeoğlu vd. 2005).

Halifeoğlu ve ark. (2005) bir çalışmalarında Tip 2 diyabetik hastalarda; tedavi öncesi ve tedavi sonrası MDA, antioksidan enzim ve vitaminlerin konsantrasyonları ölçüp

karşılaştırmışlardır. Faure ve ark. (1993) ile Vantyghe ve ark. (2000) diabetes mellituslu yetişkinlerde düşük düzeyde metabolik dekompozisyon olsa bile MDA düzeyinin oksidatif stres sonucu arttığını rapor etmişlerdir (Faure et al. 1993; Vantyghe 2000). Halifeoğlu ve arkadaşlarının (2005) bulgularına göre yaptıkları tedavi sonrası tedavi sonrası dönemde MDA düzeyinin düştüğü görülmektedir.

Çelik ve Yılmaz (1999) yaptıkları çalışma sonucunda diyabet oluşturdukları ve daha sonra vitamin E verdikleri gruptaki ağırlık artışı vitamin E verilmeyen gruba göre yaklaşık iki kat daha fazla olarak bulduklarını belirtmişlerdir. Çalışmalarında lipit peroksidasyon ürünü olan MDA derişiminde I. (Kontrol) ve III. (E vitamini tedavisi) gruplar arasında istatistiki anlamda fark gözlemezken, II. grupta (Hasta grup) MDA derişiminin arttığını belirlemişlerdir. Bu durum diyabetik hastalarda yüksek glukoz düzeyinin oksidatif hasara yol açan reaktif oksidan moleküllerinden olduğunu belirten literatür bilgileriyle doğrulanmaktadır (Ceriello et al. 1998; Costagliola et al. 1988). Ayrıca bir çok araştırmacı da diyabetlerde hastalık süresince lipit peroksit düzeylerinin arttığını ifade etmişler (Hayashi 1982) ve vitamin E nin bu peroksitlerin oluşumunu engellediğini belirtmişlerdir (Davel 1989; Smith et al. 1994).

Bizim çalışmamızda STZ + FTS grubunun MDA değeri SHAM grubundan $p < 0.001$, tedavi gören diğer dört gruptan ise $p < 0.01$ kadar yüksek bir değerde bulunmuştur. Bunun nedeni tedavi görmeyen bu grupta STZ'in etkisiyle artan oksidatif strese bağlı olarak MDA değerinin de artmasıdır. Bu durum Halifeoğlu ve ark. (2005), Çelik ve Yılmaz (1999), Ceriello ve ark. (1998) ve Costagliola ve arkadaşlarının (1988) çalışmalarıyla da paralellik göstermektedir.

Ayrıca oksidatif stresin artmasıyla antioksidatif etkide zayıflamakta ve oksidan/antioksidan dengenin yönü oksidan tarafına doğru yönelmektedir. Garg ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada STZ ile diabet oluşturulmuş ratların kontrol grubuna göre GSH düzeyinin azaldığı, vitamin E uygulanması sonucu ise GSH düzeyinin yükseldiği bildirilmiştir. Çünkü çok önemli bir antioksidan olan GSH serbest radikaller ve peroksitlerle reaksiyona girerek oksidatif hasarın oluşmasını

engellemektedir. Fakat STZ varlığında oksidatif etkinin artması bu dengeyi bozar ve GSH konsantrasyonu azalır. Öte yandan çok güçlü bir antioksidan olan vitamin E nin uygulanması GSH düzeylerinde bir artışa sebep olmaktadır (Garg et al. 1996).

Bizim çalışmamızda da Garg ve ark. (1996) ile uyumlu olarak STZ + FTS grubunun GSH değeri diğer gruplardan oldukça düşük olarak tespit edilmiştir. Bu STZ varlığında oksidatif stresin artmasına bağlı olarak antioksidan dengenin bozulduğunu da göstermektedir. Diğer yandan tedavi altına alınan gruplardan STZ + Glibenclamide grubu ile STZ + 20 mg/kg MCE gruplarının GSH değerlerinin STZ + FTS grubundan $p < 0.05$ kadar fazla olması bu tedavi yöntemleri ile elde edilen değerlerin de Garg ve arkadaşlarının vitamin E için buldukları değerler ile paralellik göstermektedir. STZ + 50 mg/kg MCE ve STZ + 100 mg/kg MCE gruplarının GSH değerlerinin STZ + FTS grubundan $p < 0.01$ kadar yüksek çıkması ise artan doza bağlı olarak oksidatif stresin baskılanıp antioksidan kapasitenin arttığını göstermektedir.

Sonuç olarak, STZ ile diyabet oluşturulan ratlarda kan glukoz düzeyleri önemli ölçüde arttı. Buna bağlı olarak, serbest radikal artışının oksidatif stresi artırdığı ve bunun sonucu olarak da lipid peroksidasyonunun meydana geldiğini artan MDA düzeyinin ölçülmesiyle belirlendi. MDA düzeyinin artması GSH miktarının azalmasına neden oldu. Böylelikle hiperglisemide oksidan antioksidan dengesi oksidanlar lehine kaymış oldu. Papatya ekstresinin antidiabetik etkisinin araştırıldığı bu çalışmada artan papatya ekstresinin doza bağlı şekilde antihiperglisemik etki oluşturduğu görüldü. Özellikle 100 mg/kg MCE verilen grupta bu en üst düzeyde gözlemlendi. Elde edilen bulgular ışığında, diyabet tedavisinde papatya ekstresi (MCE) alternatif olarak kullanılabilir.

6. KAYNAKLAR

- Abou-Seif, M.A., Youssef, A.A., 2004, "Evaluation of some biochemical changes in diabetic patients", *Clin. Chim. Acta.*, 346: 161-170.
- Ak, H., Dingiloğlu, T., Habif, N. et al., 1994, "Plasma lipid peroxidation, Vit. E, superoxide dismutase and glutathione peroxidase alterations in coronary atherosclerosis" *Tr J Med Sci*, 26: 11-15.
- Akgül, E., İlhan, N., İlhan, N., Halifeoğlu, İ., 1999, "Tip II Diabetes mellitusta lipid peroksidasyonu ve eritrosit antioksidan enzim aktiviteleri", *Türk Biyokimya Dergisi*, 3: 28-33.
- Akkuş, İ., 1995, "Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri", Mimoza yayınları, Konya.
- Akkuş, İ., Kalak, S., Vural, H., Çağlayan, O., Menekşe, E., Can, G., Durmuş, B., 1996, "Leukocyte lipid peroxidation, SOD, GSH and serum and leukocyte vitamin C levels of patients with type II diabetes mellitus", *Clinica Chimica Acta*. 244: 221-227
- Aksoy, T., 1988, "Karbonhidrat Metabolizması, Diabetes Mellitus", İstanbul, Alemdar Ofset, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları, s. 24-88.
- Aksoy, N., Vural, H., Sabuncu, T. 2003, "Effects of melatonin on oxidative antioxidative status of tissues in streptozotocin-induced diabetic rats", *Cell Biochemistry and Function*, 21: 121-125.
- Altan, N., Dinçel, A.S., Koca, C., 2006, "Diabetes Mellitus ve Oksidatif Stres" *Türk Biyokimya Dergisi* 31(2): 51-56.
- Andallu, B., Varadacharyulu, N.C., 2003, "Antioxidant role of mulberry (*morus indica* L.Cu. Anantha) leaves in streptozotocin-diabetic rats" *Clinica Chimica Acta*, 338: 3-10.
- Anderson, L.C., 1983, "Effects of alloxan diabetes and insulin in vivo on the rat parotid gland". *Am. J. Physiol.*, 245: 431-437.

- Atalay, M., Laaksonen, D.E., 2002, "Diabetes, Oxidative Stress And Physical Exercise", *Journal of Sports Science and Medicine*, 1: 1-14.
- Balch, J.F., Balch, P. A., 1997, "Prescription for Nutritional Healing". 2nd edition, Avery Publication, USA, s. 5-9.
- Baydas, G., Canatan, H., Türkoğlu, A., 2002, "Comparative analysis of the protective effects of melatonin and vitamin C on streptozocin-induced diabetes mellitus", *J. Pineal Res.*, 32: 225-230.
- Baynes, J.W., Thorpe, S.R., 1999, "Role of oxidative stress in diabetic complications. A new perspective on an old paradigm", *Diabetes*, 48:1-9.
- Baytop, T., 1999, "Türkiye'de Bitkiler ile Tedavi Geçmişte ve Bugün", Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul.
- Bennet, P.H., 1991, "Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus", In: Pickup J, Williams G (eds), *Textbook of Diabetes*, London, Blackwell Scientific Publications, s. 37-44.
- Boyd, R.F., 1988, "General Microbiology", Second edition, Times Mirror/Mosby College Publishing, Missouri, ABD.
- Buetler, E., Dubon, O., Kelly, B.M., 1963, "Improved method for the determination of blood glutathione". *J. Lab. Clin. Med.*, 61: 882-888.
- Bursel, S.E., King, G.L., 1999, "Can protein kinase C inhibition and vitamin E prevent the development of diabetic vascular complications?" *Diabetes Res Clin Pract.*, 45: 169-182.
- Burtis, C.A., Ashwood, E.R. 1999, "Tietz Textbook of Clinical Chemistry, W.B. Saunders Company, Philadelphia, Pennsylvania.
- Cam, M., Yavuz, O., Güven, A. et al. 2003, "Protective effects of chronic melatonin treatment against renal injury in streptozotocin-induced diabetic rats", *J. Pineal Res.*, 35: 212-220.
- Campagna, F.A., Imperatore, G., 2001, "Type 2 Diabetes in children". *BMJ* 322: 377-78.

- Carl-David, A., Stenram, U., Torffvit O., 2002, "Effects of inhibition of glycation and oxidative stress on the development of diabetic nephropaty in rats", *Journal of Diabetes Its Complications*, 16: 395-400.
- Cengiz, M., Cengiz, S., 2000, "Tip 2 diyabetli hastalarda C vitamini uygulamasının eritrosit glutatyon ve HbA1C düzeyleri üzerine etkisi", *Cerrahpaşa Tıp Dergisi*, 31: 211-215.
- Ceriello, A., Bortolotti, N., Crescentini, A., Motz, E., Lizzio, S., Russo, A., Ezsol, Z., Tonutti, L., Taboga, C. 1998, "Antioxidant defences are reduced during the oral glucose tolerance test in normal and non-insulin-dependent diabetic subjects. *Eur J Clin Invest*. 28: 329-333.
- Champe, P.C., Harvey, R.A., 1997, "Biyokimya", Lippincott Company.
- Costagliola, C., Lulona, G., Menziona, A., Nesti, A., Simonelli, F., Rinoldi, E. 1988, "Systematic human disease as oxidative risk factor in catarogenesis", *Ophtalmic Res*. 20: 308-316.
- Crawford, J.M., Cotran, R.S., 1999, "The Pancreas. In: Cotran, R.S., Kumar, V., Collins, T. eds. *Pathologic Basis of Disease*", Philadelphia, WB Saunders Com., s. 913-923.
- Çelik, S., Yılmaz, Ö., 1999, "Diabetik ratlarda vitamin E'nin serum lipitleri ve lipit peroksidasyonu üzerine etkisi" *Tr. J. of Biology*, © TÜBİTAK 23: 39-46.
- Çiğremiş. Y., Köse, M., Özügurlu. F., Türköz. Y., Eğri. M., 2003, "Tip I Diabetes Mellitus'lu Hastaların Eritrosit İçeriği Cu,Zn-SOD, CAT ve GSH-Px Antioksidan Enzim Düzeylerinin Araştırılması, *Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 16 (2): 239-244.
- Davel, L.R.M., 1989, "Vitamins in Animal Nutrition Comparative Aspects to Human Nutrition". Academic Press. London.
- Davidson, V.L., Sittman, D.B., 2000, "Biyokimya", Güner G (Çeviren).1.Baskı, İstanbul: Nobe.

- Dawn, B.M., Allan, D.M., Colleen, M.S., 1996, "Basic Medical Biochemistry a Clinical Approach", Lippincott Williams & Wilkins. Baltimore, Maryland.
- De, K., Roy, K., Saha, A., 2001, "Evaluation of alpha-tocopherol, probucol and ascorbic acid as suppressor of digoxin induced lipid peroxidation", *Acta, Pol, Pharm.*, 58: 391-400.
- Demir, S., Demir, Y., 2002, "Acrochordon and impaired carbohydrate metabolism. *Acta Diabetol*", 39: 57-59.
- Dikici, İ. 1999, "Akut viral hepatitlerle interferon tedavisi görmüş kronik viral hepatitlerde oksidatif stresin araştırılması", Selçuk Üni. Tıp Fak. Biyokimya Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Konya, 73 s.
- Dunlop, M., 2000, "Aldose reductase and the role of polyol pathway in diabetic nephropathy", *Kidney Int.*, 58(77): 3-12.
- Eddouks, M., Lemhadri, A., Michel, J.B., 2004, "Caraway and caper: potential anti-hyperglycaemic plants in diabetic rats", *Journal of Ethnopharmacology*. 94: 143-148.
- El-Demerdash, F.M., Yousef, M.I., Abou El-Naga N.I., 2005, "Biochemical study on the hypoglycemic effects of onion and garlic in alloxan-induced diabetic rats", *Food and Chemical Toxicology*, 43: 57-63.
- Esmaceli, M.A., Yazdanparast, R., 2004, "Hypoglycaemic effect of *Teucrium polium*: studies with rat pancreatic islets", *Journal of Ethnopharmacology*, 95: 27-30.
- Erdoğan, B.B., Uzaslan, E., 2005, "Derleme: Diabet ve Akciğer", *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 31(1): 71-74.
- Esterbauer, H., 1993, "Cytotoxicity and genotoxicity of lipid-oxidation products", *Am. J. Clin. Nutr.* 57: 779-786.
- Farzami, B., Ahmadvand, D., Vardasbi, S., Majin, F.J., Khaghani, S., 2003 "Induction of insulin secretion by a component of *Urtica dioica* leave extract in perfused Islets of Langerhans and its in vivo effects in normal and streptozotocin diabetic rats", *Journal of Ethnopharmacology*, 89: 47-53.

- Faure, P., Corticelli, P., Richard, M. J., Arnaud, J., Coudray, C., Halimi, S., Favie, A., Roussel, A. M., 1993, "Lipid peroxidation and trace element status in diabetic ketotic patients: influence of insulin therapy", *Clin. Chem.*, 39: 789-793.
- Feldman, E.C., 1983., "Disease of Endocrin Pancreas. In *Textbook of Veterinary Internal Medicine*", *Disease of the Dog and Cat*, Philadelphia, W. B., Saunders Company., (2nd Ed) Chapt., 67(2): 1615-1650.
- Fırat, S. 1997, Kobaylarda radyasyonla oluşan akciğer hasarında doku glutatyon, glutatyon peroksidaz, glutatyon- S-transferaz düzeyleri ve N-asetil sistein'in bu sistem üzerindeki etkisi. Gazi Üni. Tıp Fak. Biyokimya A.B.Dalı, Uzm.Tezi, Ankara.
- Fridovich, I., 1975, "Superoxide dismutases. *Annu Rev Biochem*, 44: 147-59.
- Garg, M., Singh, K., Bansal, D., 1996, "Effect of vitamin E supplementation on Antioxidant status of diabetic rats", *Med. Sci. Res.* 24: 325-326.
- Giugliano, D., Ceriello A., Paolisso G., 1995, "Diabetes mellitus, hypertension and cardiovascular diseases". The role of oxidative stress" *Metabolism*, 44: 363-368.
- Giugliano, D., Paolisso, G., Ceriello, A., 1996, "Oxidative stress and diabetic vascular complications", *Diabetes care* 19(3): 257-267.
- Gorogawa, S., Kajimoto, Y., Umayahara, Y., 2002, "Probucol preserves pancreatic beta-cell function through reduction of oxidative stress in type 2 diabetes", *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 57: 1-10.
- Gren, F.M., Aliabadi, Z., Gren, P.T., 2003, "Diabetic foot: Evaluation and management", *South Med. J.* 95: 95-101.
- Grover, J.K., Yadav, S.P., Vats, V., 2003, "Effect of feeding *Murraya koeingii* and *Brassica juncea* diet kidney functions and glucose levels in streptozotocin diabetic mice", *Journal of Ethnopharmacology*, 85: 1-5.
- Gutteridge, J.M., 1995, "Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage", *Clin Chem. Dec*; 41(12 Pt 2): 1819-1828.

- Gürbilek, M., Dağlar C., Aköz, M., Topçu, C., 2004, "Diabetes Mellituslu Hastalarda Hastalık Süresinin Eritrosit Membranı Na⁺/K⁺-ATPaz Enzim Aktivitesi, Lipid Peroksidasyonu ve DHEA(S), Glukoz, Lipid Düzeyleri Üzerine Etkisi" Türk Biyokimya Dergisi 29(3): 237-242.
- Güzel, S., Seven, A., Civelek, S., Salman, S., Satman, İ., Burçak, G., 2001, "Tip 1 Diyabetiklerin Erken ve Geç Döneminde Antioksidan Statü" Cerrahpaşa Tıp Dergisi, 32(4): 243-248.
- Halifeoğlu, İ., Karataş, F., Çolak, R., Canatan, H. ve Telo, S., 2005, "Tip 2 Diyabetik Hastalarda Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Oksidan ve Antioksidan Durum", Fırat Tıp Dergisi. 10(3): 117-122.
- Halliwell, B., Gutteridge, J.M., 1984, "Lipid peroxidation, oxygen radicals, cell damage, and antioxidant therapy", Lancet. Jun 23; 1(8391): 1396-7.
- Hart, G.W., 1997, "Dynamic O-linked glycosylation of nuclear and cytoskeletal Proteins", Annu Rev Biochem., 66: 315-335.
- Hasselbaink, D.M., Glatz, J.F.C. , Luiken, J.J.F.P., Roemen, T.H.M., Vusse, G.J.V., 2003, "Ketone bodies disturb fatty acid handling in isolated cardiomyocytes derived from control and diabetic rats", Biochem. J., 371: 753-760.
- Hayashi, D., Shimizu, T., 1982, "Metabolic and functional significance of prostaglandins in lipid peroxide research", In lipid peroxides and Medicine, (Yagi K. Ed) New York Academic Press, s. 41-53.
- Heineke, E.W., Johnson, M.B., Dilbergen, J.E., 1993, "Antioxidant MDL29, 311 prevents diabetes in nonobese diabetic and multiple low-dose STZ-injected mice", Diabetes, 42: 1721-30.
- Hellweg, R., Nitsch, R., Hock, C., Jaksch, M., Hoyer, S., 1992, "Nerve Growth Factor and Choline Acetyltransferase Activity Levels in the Rat Brain Following Experimental Impairment of Cerebral Glucose and Energy Metabolism", J. Neurosci. Res., 31: 479-486.

- Hilaly, J. and Lyoussi, B., 2002, "Hypoglycaemic effect of the lyophilised aqueous extract of *Ajuga iva* in normal and streptozotocin diabetic rats", *Journal of Ethnopharmacology*, 80: 109-113.
- Hopkins, J.T., 2001, "Diabetes a growing problem in United States", *BMJ*. 322: 194.
- Horton, H.R., Moran, L.A., Ochs R.S., Rawn J.D., Scrimgeour K.G., 1996, "Principles of Biochemistry", Second Edition, Prentice Hall Inc., USA.
- Hudson, B.I., Hoffman, M.A., Bucciarelli, L., Wendt, T., Moser, B., Lu, Y., Gu, W., Stern, D M., D'Agati, V., Yan, S.D., Yan, S.F., Grant, P.J., Schmidt, A.M., 2002, "Glycation and diabetes: The RAGE connection. *Curr Sci.*, 83(12): 1515-1521.
- Hunt, J.V., Dean, R.T., Wolff, S.P. (1988) Hydroxyl radical production and autoxidative glycosylation. Glucose autoxidation as the cause of protein damage in the experimental glycation model of diabetes mellitus and ageing. *Biochem J.* 256: 205-212.
- Jain, S.K., McVie, R., Duett, J., Herbst, J.J., 1989, "Erythrocyte membrane lipid peroxidase and glycolylated hemoglobin in diabetes", *Diabetes*, 38: 1539-1543.
- Jesberger, J.A., Richardson, J.S., 1991, "Oxygen free radicals and brain dysfunction", *Intern J. Neuroscience*, 57: 1-17.
- Jouad, H., Maghrani, M., Eddouks, M., 2002, "Hypoglycaemic effect of *Rubus fruticosus* L. and *Globularia alypum* L. in normal and streptozotocin-induced diabetic rats", *Journal of Ethnopharmacology*, 81: 351-356.
- Kar, A., Choudhary, B.K., Bandyopadhyay, N.G., 2003 "Comparative evaluation of hypoglycaemic activity of some Indian medicinal plants in alloxan diabetic rats", *Journal of Ethnopharmacology*, 84: 105-108.
- Karabay, G., Erdoğan, D., Take, G., Karasu, Ç., 2005, "Deneysel Diyabette Probukol Uygulanmasının Endokrin Pankreas Dokusuna Etkisinin Ultrastrüktürel Olarak İncelenmesi", *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 31(1): 5-8.

- Karahan, E.G., Özemsi, Ç., Süer, C., Gölgeli, A., Dolu, N., 2005, "Hipergliseminin uyarılma potansiyelleri üzerine etkisinin streptozotozin ile diabet oluşturulmuş sıçanlarda incelenmesi", *Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 14(3): 171-176.
- Kılınç, K., Kılınç, A., 2002, "Oksijen toksisitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri" *Hacettepe Tıp Dergisi*, 33(2): 110-118.
- Laker, M.F., 1996, "Clinical Biochemistry for medical students", W. B. Saunders Company Ltd.
- Leibowitz, H.M., Krueger, D.E., Maunder, L.R., 1980, "The Framingham Eye Study Monograph: An ophthalmological and epidemiological study of cataract, glaucoma, diabetic retinopathy, macular degeneration and visual acuity in general population of adults", *Surv Ophthalmol*, 24: 335-610.
- Maghrani, M., Zeggwagh, N.A., Lemhadri, A., El Amraoui, M., Michel, J.B. Eddouks, M., 2004, "Study of the hypoglycaemic activity of *Fraxinus excelsior* and *Silybum marianum* in an animal model of type 1 diabetes mellitus", *Journal of Ethnopharmacology*, 91: 309-316.
- Maiti, R., Janav, D., Das, U.K. ve Ghosh, D., 2004, "Antidiabetic effect of aqueous extract of seed of *Tamarindus indica* in streptozotocin-induced diabetic rats", *Journal of Ethnopharmacology*, 92: 85-91.
- Mandrup-Poulsen, T., 1998, "Recent advances Diabetes", *BMJ*, 316: 1221-1225.
- Manna, S.K., Zhang, H.J., Yan, T., 1998, "Overexpression manganese superoxide dismutase suppresses tumor necrosis factor-induced apoptosis and activation of nuclear transcription factor-B and activated protein-1", *J Biol Chem.*, 273: 13245-13254.
- Matsushita, M., Yoshino, G., Iwai, M., 1989, "Protective effect of probucol on alloxan diabetes in rats", *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 7: 313-6.
- Mc Cord, J.M., 1993 "Human disease, free radicals, and the oxidant/antioxidant balance", *Clin. Biochem.*, 26(5): 351- 357.

- McLennan, S., Yue, D.K., Fisher, E., Capogreco C., Heffernan S., Ross G.R., 1988, "Deficiency of Ascorbic Acid in Experimental Diabetes", 37: 359-361.
- Mc Kinlay, J., Marceau, L., 1992, "US public health and the 21 st century: Diabetes mellitus", *Lancet*, 356: 757-61.
- Nishikawa, T., Edelstein, D., Brownlee, M., 2000, "The missing link:a single unifying mechanism for diabetic complications", *Kidney Int.* 58(77): 26-30.
- Onat, T., Emerk, K., Sözmen, E.Y, 2002, "İnsan Biyokimyası", Palme Yayıncılık, Ankara.
- Özdemir, G., 1993, "Relatif oksijen partikülleri", Roche Bilimsel Eserler Serisi, 1-5.
- Öztürk, F., Iraz, M., Eşrefoğlu, M., Kuruş, M., Gül, M., Otlu, A. 2005, "Deneysel Diyabetin Sıçan Böbreklerinde Meydana Getirdiği Histolojik Değişiklikler" İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 12(1): 1-4.
- Peuchant, E., Beauvieux, M.C.D., Couchouron, A., Dubougr, L., Thomas, M.J., Perromat, A., Clerc, M., Gin, H., 1997, "Short-term insulin therapy and normoglycemia". *Diabetes Care*, 20: 202-207.
- Pilkis, S.J., El-Maghrabi, M.R., Clauss, T.H., 1988, "Hormonal Regulation of Hepatic Gluconeogenesis and Glycolysis", *Annu. Rev. Biochem.*, 57: 755-783.
- Plaschke, K., Hoyer, S., 1993, "Action of the Diabetogenic Drug Streptozotocin on Glycolytic and Glycogenolytic Metabolism in Adult Rat Brain Cortex and Hippocampus", *Int. J. Dev. Neuroscience*, 11(4): 477-483.
- Rayber, G.E., 2001, "Epidemiology of foot ulcers and amputations in the diabetic foot", Bowker, J.H., Pfeifer, M.A., In *The diabetic foot*. 6th edition St. louis, Missouri. Mosby Inc., s. 13-32.
- Rimm, E.B., Chan, J., Stampher, J.M., Colritz, G.A., Willett, C.W., 1995, "Prospective study of cigarette smoking, alcohol use, and the risc of diabetes in men", *BMJ*. 310: 555-59.
- Sacks, D.B., 1994, "Carbohydrates", In: Burtis CA, Ashwood ER, Editors. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*, 2nd ed. Philadelphia. Saunders. 928-1001.

- Sanai, T., Sobka, T., Johnson, T., El-Essawy, M., Muchaneta-Kubara, E.C., Ben Gharbia, O., Oldroyd, S., El Nahus, A.M., 2000, "Expression of cytoskeletal proteins during the course of experimental diabetic nephropathy", *Diabetologia*, 43: 91-100.
- Sarah, B., 2001, "Fruits of the Earth", *Resurgence* 205: 14-15.
- Saxena, A.K., Srivastava, P., Baquer, N.Z., 1992, "Effects of Vanadate on Glycolytic Enzymes and Malic Enzyme in Insulin-Dependent and - Independent Tissues of Diabetic Rats", *Eur. J. Pharmacol.*, 216: 123-126.
- Sezik, E., Tabata, M., Yeşilada, E., Honda, G., Goto, K., Ikeshiro, Y., 1991, "Traditional Medicine in Turkey 1. Folk Medicine in North-East Anatolia", *Journal of Ethnopharmacology*, 35(2): 191-196.
- Slovenkai, M.P., 1998, "Foot problems in Diabetes", *Med. Clin. North Am.*, 82:49-71.
- Smith, G.M., Fry, J.M., Allen, J.G., Costa, N.D. 1994, "Plasma indicator of muscle damage in a model of nutritional myopathy in weaner sheep", *J. Aust. Vet.*, 71: 12-17.
- Stahl, W., Sies, H. 2002. Introduction: Reactive oxygen species. *Research Monographs*, 1-2.
- Stamatis, G., Kyriazopoulos, P., Golegou, S., Basayiannis, A., Skaltsas, S., Skaltsa, H., 2003, "In vitro anti-Helicobacter pylori activity of Greek herbal medicines" *Journal of Ethnopharmacology*. 88: 175–179.
- Sochor, M., Kunjara, S., Baquer, N.Z., McLean, P., 1991, "Regulation of Glucose Metabolism in Livers and Kidneys of NOD Mice", *Diabetes*, 40: 1467-1471.
- Sözmen, E.Y., Sözmen, B., Delen, Y., Onat, T., 2001, "Catalase/Superoxide dismutase (SOD) and Catalase/Paraoxonase (PON) ratios may implicate poor glycemic control" *Arch. Med. Res.* 32: 283-287.
- Şimşek, I., Aytekin, F., Yeşilada, E., Yıldırım, Ş., 2002, "Anadolu'da Halk Arasında Bitkilerin Kullanılış Amaçları Üzerinde Etnobotanik Bir Çalışma" 14.

- Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı, Bildiriler, 29-31 Mayıs 2002, Eskişehir, Eds. K.H.C.Başer ve N.Kırimer 434-457.
- Temple, M.E., Nahata, M.C., 2000, "Pharmacotherapy of lower limb diabetic ulcers", *J. Am. Geriatr. Soc.*, 48: 822-828.
- Tietz, N.W., 1995, "Clinical Guide to Laboratory Tests", W.B. Saunders Company. Philadelphia, Pennsylvania.
- Türkmen, F., Akkuş, İ., Büyükbaş, S., Çıgılı, A., 1990, "Diabetes mellitusta biyokimyasal değişiklikler ve komplikasyonlar", *Türkiye klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*, 10: 1-10.
- Valera, A., Rodriguez-Gil, J.E., Bosch, F., 1993, "Vanadate Treatment Restores the Expression of Genes for Key Enzymes in the Glucose and Ketone Bodies Metabolism in the Liver of Diabetic Rats". *J. Clin. Invest.*, 92: 4-11.
- Van Hethof, K.H., Deboer, H.S., Wiseman, S.A., Lien, N., Westrate, J.A., Tijburg, L.B., 1997, "Consumption of green or black tea does not increase resistance of low-density lipoprotein to oxidation in humans", *Am. J. Clin. Nutr.*, 66(5): 1125-32.
- Vantighem, M.C., Balduyck, M., Zerimech, F., Martin, A., Douillard, C., Bans, S., Degand, P.M., Lefebvre, J., 2000, "Oxidative markers in diabetic ketoacidosis", *J. Endocrinol Invest.*, 23: 732-6.
- Vardı, N., Iraz, M., Öztürk, F., Uçar M., Gül, M., Eşrefoğlu, M., Otlu A., 2005, "DeneySEL Diyabetin Sıçan Böbreklerinde Meydana Getirdiği Histolojik Değişiklikler Üzerine Melatoninin İyileştirici Etkileri" İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 12(3): 145-152.
- Virdi, J., Sivakami, S., Shahani, S., Suthar, A.C., Banavalikar, M.M., Biyani, M.K., 2003, "Antihyperglycemic effects of three extracts from *Momordica charantia*", *Journal of Ethnopharmacology*, 88: 107-111.
- Vural, S., Sabuncu, T., Arslan, S.O., 2001, "Melatonin inhibits lipid peroxidation and stimulates the antioxidant status of diabetic rats". *J. Pineal Res.*, 31: 193-198.

- Wang, H.X., Ng, T.B., 1999, "Natural Products With Hypoglycemic, Hypotensive, Hypocholesterolemic, Antiatherosclerotic And Antithrombotic Activities". *L&sciences*, 65(25): 2663-2677.
- Wareham, J.N., O'Rhailly, S., 1998, "The changing classification and diagnosis of diabetes". *BMJ*, 317: 359-60.
- Wohaieb, S.A., Godin, D.V., 1987, "Alterations in free radical tissue-defense mechanisms in streptozotocininduced diabetes in rat", Effects of insulin treatment. *Diabetes*; 36: 1014-17.
- Wolff, S.P., 1993, "Diabetes mellitus and free radicals", *Br Med Bull* 49: 642-652
- Yanbeyi, S. 1999, "Aspirin ve antioksidant buthylated hydroxyanisole'ün tavşanlarda eritrosit total katalaz, süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz aktiviteleri üzerine etkileri", Ondokuz Mayıs Üni. Biyoloji Anabilim Dalı, Doktora Tezi, Samsun.
- Yedigün, M., 1995, "Diabetes Mellitus", İstanbul, Haseki Hastanesi Vakfı, 3-45.
- Yeşilada, E., Sezik, E., 1998, "Phytotherapie in der Türkei". *Zeitschrift für Phytotherapie*. 19: 132-13
- Yılmaz, B., 1999, "Hormonlar ve Üreme Fizyolojisi", Feryal Matbaacılık. Ankara.
- Yılmaz, S., Ozan T.S., 2003, "Meme Kanseri Hastalarında Lipid Peroksidasyonu ve Bazı Enzim Aktiviteleri Arasındaki İlişki", *Türk Biyokimya Dergisi*, 28(4): 252-256
- Yılmaz, S., Üstündağ, B., 2002, "Streptozotocin ile Diabet Oluşturulan Ratların Karaciğer ve Böbrek Dokularında Pirüvat Kinaz Aktivite Düzeyleri *Turk J. Vet. Anim. Sci.*, 26: 549-553.
- Zubay, G.L., 1988, "Biochemistry", Macmillan Publishing Company, New York, USA.

6.1. İnternet Kaynakları

1. <http://www.beo.org.tr/bulten/maykon7.htm>, 2005.
2. http://www.mednet.com.tr/Genel_Bilgiler/Diabetes_22-11-2004.doc. 2004.
3. <http://www.ntvmsnbc.com/news/359489.asp>, 2006.
4. http://www.karpuz.com/saglik/hangi_hastaliga_yiyecekht.2006.
5. http://www.kulturturizm.gov.tr/portal/kultur_tr.asp?belgeno=4519. 2005.
6. http://www.akdeniz.edu.tr/tip/biyokimya%20an/DersNotlari/Aslan%20Aksunun_ders%20notlari/CRBHST22.pdf, 2004.
7. <http://www.bahce.biz/bitki/baharat/baharatlar/mayispapatyasi.htm>, 2005.

TEŞEKKÜR

Bu alıŐma Afyonkarahisar Kocatepe Üniversitesi Fen Edebiyat Fakóltesi Kimya Bölümü öğretim üyelerinden Yrd. Doç. Dr. Mustafa CEMEK yönetiminde hazırlanarak Afyonkarahisar Kocatepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'ne yüksek lisans tezi olarak sunulmuŐtur.

Yüksek lisans öğrenciliğimin gerek ders gerekse tez aşaması boyunca benden ilgisini kesmeyen, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım sayın hocam Yrd. Doç. Dr. Mustafa CEMEK'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÇalıŐmamın laboratuvar aşamasında bilgi ve becerilerini esirgemeyen A.K.Ü. Tıp Fakóltesi Farmakoloji Anabilimdalı başkanı sayın Doç. Dr. Mehmet Emin BÜYÜKOKUROĞLU'na ilgisi ve desteğı için çok teşekkür ederim.

ÇalıŐmam için benden bilgi ve deneyimini eksik etmeyen A.K.Ü. Mühendislik Fakóltesi Dekanı Prof. Dr. Abdullah ÇAĞLAR'a teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin hazırlanmasında destekleri için A.K.Ü. Fen Edebiyat Fakóltesi Dekanı Prof. Dr. Muhsin KONUK'a teşekkür ederim.

Tez çalıŐmam boyunca destekleri ile her zaman yanımda olan eşim Elif KAĞA'ya sonsuz teşekkür ederim.

Sadık KAĞA

ÖZGEÇMİŞ

1981 yılında İstanbul'da doğdu. İlkokul, orta ve lise öğrenimini İstanbul'da tamamladıktan sonra 2000 yılında başladığı Atatürk Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünden 2004 yılında mezun oldu. 2005 yılında Afyon Kocatepe Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Gıda Mühendisliği Bölümünde Araştırma Görevlisi olarak göreve başladı. Şu anda bu görevine devam etmektedir.