



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**DENEYSEL OLARAK OLUŞTURULMUŞ TİP 2 DİYABETTE *Quercus
ithaburensis* Dence. (MEŞE PALAMUDU) EKSTRESİNİN OKSİDAN ve
ANTIOKSİDAN SİSTEMLER ÜZERİNE ETKİSİ**

Burcu ÖZMEN

Prof. Dr. Sibel TAŞ
(Danışman)

YÜKSEK LİSANS TEZİ
BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

BURSA- 2018

TEZ ONAYI

Burcu ÖZMEN tarafından hazırlanan 'DENEYSSEL OLARAK OLUŞTURULMUŞ TIP 2 DİYABETTE *Quercus ithaburensis* Dence (MEŞE PALAMUDU) EKSTRESİNİN OKSİDAN VE ANTİOKSİDAN SİSTEMLER ÜZERİNE ETKİSİ' adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından oy birliği/oy çokluğu ile Uludağ Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı'nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

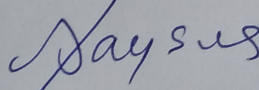
Danışman : Prof. Dr. Sibel TAŞ

Başkan: Prof. Dr. Sibel TAŞ
Uludağ Üniversitesi/ Fen-Edebiyat Fakültesi,
Biyoloji Anabilim Dalı

Üye : Prof. Dr. Naciye BÜYÜKÇOŞKUN
Uludağ Üniversitesi/ Tıp Fakültesi,
Fizyoloji Anabilim Dalı

Üye : Prof. Dr. Zahide Ulya NURULLAHOĞLU
Marmara Üniversitesi - Fen - Edebiyat Fakültesi,
Biyoloji Anabilim Dalı

Yukarıdaki sonucu onaylarım

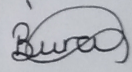

Prof. Dr. Ali BAYRAM
Enstitü Müdürü
28.12/2018

U.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- tez içindeki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- başkalarının eserlerinden yararlanması durumunda ilgili eserlere bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu,
- atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak gösterdiğimi, - kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı,
- ve bu tezin herhangi bir bölümünü bu üniversite veya başka bir üniversitede başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı

beyan ederim.

12.09.2018



Burcu ÖZMEN

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

DENEYSEL OLARAK OLUŞTURULMUŞ TIP 2 DİYABETTE *Quercus ithaburensis* Dence (MEŞE PALAMUDU) EKSTRESİNİN OKSİDAN VE ANTIOKSİDAN SİSTEMLER ÜZERİNE ETKİSİ

Burcu ÖZMEN

Bursa Uludağ Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Biyoloji Anabilim Dalı

Danışman: Prof.Dr. Sibel TAŞ

Diyabetes Mellitusta kan glikoz ve lipit düzeylerinde gözlenen artışa bağlı olarak gelişen oksidatif stres, diyabet komplikasyonlarının ortaya çıkmasına neden olabilmektedir. *Quercus ithaburensis* Dence ise artan kan glikozu ve lipit düzeylerini düşürerek ve antioksidan enzim sistemlerine etki ederek oksidatif stresi azaltabilir. Bu çalışmada; streptozotosin ile tip 2 diyabet oluşturulmuş sıçanlarda *Quercus ithaburensis* Dence bitki ekstresinin kan glikozu ve oksidan-antioksidan sistemler üzerine olan etkisi araştırıldı. *Quercus ithaburensis* Dence bitki ekstresi sıçanlara 21 gün süre ile %5 oranında içme sularına katılarak verildi. Wistar türü erkek sıçanlar rastgele kendi aralarında dört gruba ayrıldı; Kontrol (K), Kontrol+*Quercus ithaburensis* Dence (K + QID), Diyabet (D), Diyabet + *Quercus ithaburensis* Dence (D + QID). Kontrol+*Quercus ithaburensis* Dence grubunda kontrol grubuna göre; kan glikoz ve serum total kolesterol, düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanırken, plazma glutatyon peroksidaz ve süperoksit dismutaz düzeylerinde ise anlamlı artış saptandı. Diyabet + *Quercus ithaburensis* Dence grubunda diyabet grubuna göre kan glikoz, serum total kolesterol, plazma ve doku malondiadehit düzeylerinde (kalp, kas, karaciğer) istatistiksel olarak anlamlı bir azalma bulunurken, serum insülin, paraoksonaz ve arilesteraz aktivitesinde ise anlamlı artış olduğu saptandı.

Sonuç olarak bu çalışmada; *Quercus ithaburensis* Dence bitki ekstresinin tip 2 diyabet oluşturulmuş sıçanlarda, antihiperglisemik, antihiperlipidemik ve antioksidan etki gösterdiği bununla birlikte oksidatif strese karşı koruyucu ve /veya önleyici etki göstermesi nedeniyle diyabette tedavi/destekleyici olarak kullanılmasının yararlı olabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: Diyabet, *Quercus ithaburensis* Dence, oksidatif stres, antioksidan.
2018, sayfa xii+74.

ABSTRACT

MSc Thesis

Quercus ithaburensis Dence IN TYPE2 DIABETIC RATS: EFFECTS ON THE
OXIDATIVE AND ANTIOXIDATIVE SYSTEMS

Burcu ÖZMEN

Uludağ University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Biology

Supervisor: Prof. Dr. Sibel TAŞ

Nowadays, *Quercus ithaburensis* Dence plant is one of the most ancient herbal drugs grown in the world, which are gaining popularity as medicaments from time immemorial within Mediterranean countries and its extract is rich in natural antioxidants. The current study was designed to test the antioxidative and antidiabetic activities of *Quercus ithaburensis* Dence plant on hypoglycemic, oxidative–antioxidative systems in streptozotocin-nicotinamit type 2 diabetic rats. Wistar rats were divided into four groups; Control(C), Control+*Quercus ithaburensis* Dence (C+QID), Diabet (D), Diabet+*Quercus ithaburensis* Dence (D+QID). *Quercus ithaburensis* Dence extract reduced blood glucose, serum total cholesterol, plasma and tissue malondiadeh levels (heart, muscle, liver). Also serum insulin, paraoxonase and arylesterase activities quantitative were significantly increased in the C+ QID, D+QID groups.

In conclusion, this paper demonstrates that *Quercus ithaburensis* Dence plant extract manifest antihyperglycemic , antihyperlipidemic effects , reduced the lipid peroxidation process and enhanced the antioxidative defense system in an experimental diabetic model.

Keywords: Diabetes, streptozotocin, nicotinamide, *Quercus ithaburensis* Dence, oxidative stress, antioxidant.

2018, page xii+74.

TEŞEKKÜR

Bu çalıőmanın gerçekleőtirilmesinde, değerli bilgilerini benimle paylaőan, büyük bir ilgiyle bana faydalı olabilmek için elinden gelenden fazlasını sunan ve gelecekteki mesleki hayatımda da bana verdiği değerli bilgilerden faydalanacağımı düőündüęüm kıymetli danışman hocam Prof. Dr. Sayın Sibel TAŞ hocama teőekkürü bir borç biliyor ve Őükranlarımı sunuyorum. Çalıőmamda destekleri için ekip arkadaőlarım Najlaa BASSALAT, Merve GÜLMEN ve Cansu Nur KÖKSAL'a teşekkür ederim. Benden güvenini esirgemeyen kıymetli babam ve annem ve beni bu günlere sevgi ve saygı kelimelerinin anlamlarını bilecek Şekilde yetiőtirerek getiren ve benden hiçbir zaman desteğini esirgemeyen bu hayattaki en büyük Őansım olan aileme ve sonsuz teőekkürlerimi sunarım.

Burcu ÖZMEN

.../.../.....

İÇİNDEKİLER

| | Sayfa |
|--|-------|
| ÖZET..... | i |
| ABSTRACT..... | ii |
| TEŞEKKÜR..... | iii |
| İÇİNDEKİLER..... | iv |
| SİMGE ve KISALTMALAR..... | vi |
| ŞEKİLLER DİZİNİ..... | ix |
| ÇİZELGELER DİZİNİ..... | x |
| 1.GİRİŞ | 1 |
| 2. KURAMSAL TEMELLER..... | 4 |
| 2.1.Diyabetes Mellitus, Oksidatif Stres ve Diyabette Antioksidan Kullanımı. | 4 |
| 2.1.1. Tip 2 Diyabetes Mellitus..... | 4 |
| 2.1.2. İnsülin Direnci..... | 5 |
| 2.1.3.Bozulmuş İnsülin Sekresyonu..... | 6 |
| 2.2.Oksidatif Stres ve Serbest Radikaller..... | 7 |
| 2.2.1.Oksidatif Stres | 7 |
| 2.2.2.Serbest Radikaller..... | 7 |
| 2.2.3. Oksidatif Stres Ve Serbest Radikallerle İlgili Hastalıklar | 15 |
| 2.3.Antioksidan Mekanizmalar..... | 16 |
| 2.3.1.Enzim Yapısındaki Antioksidanlar..... | 17 |
| 2.3.2.Enzim Yapısında Olmayan Antioksidanlar..... | 21 |
| 2.4.Diyabet ve Oksidatif Stres İle İlgili İlişkisi..... | 24 |
| 2.5. <i>Quercus Ithaburensis D.</i> ve Diyabet ile İlişkisi | 26 |
| 3. MATERYAL ve YÖNTEM..... | 30 |
| 3.1. Deney Hayvanları ve Bakım Koşulları..... | 30 |
| 3.1.1Deney Hayvanlarının Gruplandırılması..... | 30 |
| 3.1.2. Diyabetin Oluşturulması..... | 30 |
| 3.1.3. <i>Quercus Ithaburensis D.</i> Ekstresinin Hazırlanması..... | 30 |
| 3.1.4. <i>Quercus Ithaburensis D.</i> Ekstresinin Verilişi..... | 31 |
| 3.1.5.Örneklerin Toplanması..... | 31 |
| 3.1.6. Deneyde Kullanan Araç , Gereçler ve Kimyasal Maddeler..... | 31 |
| 3.1.7. Deneyde Kullanılan Ticari Kitler..... | 32 |
| 3.2. Yöntem..... | 33 |
| 3.2.1. Doku MDA Düzeyi Ölçümü | 33 |
| 3.2.2.Plazma MDA Düzeyi Ölçümü | 34 |
| 3.2.3. Serum Lipit (TK, TG ve HDL-K) Düzeylerinin Ölçümü..... | 35 |
| 3.2.4. İnsülin Enzim Düzeyinin Belirlenmesi..... | 35 |
| 3.2.5. Paraoksonaz Enzim Aktivitesinin Ölçümü | 36 |
| 3.2.6. Arilesteraz Enzim Aktivitesinin Ölçümü | 37 |
| 3.2.7. Plazma SOD Enzim Miktarının Kantitatif Ölçümü | 37 |
| 3.2.8. Plazma GPX Enzim Miktarının Kantitatif Ölçümü..... | 38 |
| 3.2.9. İstatistiksel Analiz..... | 38 |
| 4.BULGULAR | 40 |
| 5.TARTIŞMA ve SONUÇ | 49 |
| KAYNAKLAR..... | 55 |
| ÖZGEÇMİŞ..... | 63 |

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

Simgeler

| | |
|---------|---------------------------------|
| dL | Desilitre |
| MG | Miligram |
| μ l | Mikrolitre |
| mL | Mililitre |
| μ M | Mikromolar |
| Mmol | Mikromol |
| P | İstatistiksel anlamlılık değeri |
| pH | Hidrojen iyonu konsantrasyonu |
| % | Yüzde |
| 0C | Santigrat derece |
| <Küçük | |

Açıklama

Kısaltmalar

| | |
|-------------------------------|---|
| AGE | Glikasyon son ürünleri |
| ARE | Arilesteraz |
| ATP | Adenozin Trifosfat |
| DNA | Deoksiribonükleik Asit |
| eNOS | Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz |
| FDA | Flavin Adenin Dinükleotid |
| GR | Glutasyon Reduktaz |
| GSH-Px | Glutasyon Peroksidaz |
| GST | Glutasyon-S-Transferaz |
| G6PD | Glukoz-6-Fostat Dehidrogenaz |
| GSSG | Okside Glutasyon |
| GULT2 | Glikoz Taşıyıcı |
| HO ₂ | Perhidroksil Radikali |
| H ₂ O ₂ | Hidrojen Peroksit radikali |
| HDL | High Density Lipoprotein |
| HDL- K | HDL- Kolesterol |
| HOCL | Hipokloröz Asit |
| IDDM | Insulin Dependent Diabetes Melellitus |
| KAT | Katalaz |
| LDL | Low Density Lipoprotein |
| LOOH | Lipit Hidroperoksit |
| LOO· | Lipit Peroksil |
| MDA | Malondialdehit |
| NADP | Nikotinamit Adenin Dinükleotit Fosfat (okside) |
| NADPH | Nikotinamit Adenin Dinükleotit Fosfat (redükte) |
| NIDDM | Non- Insulin Dependent Diabetes Melellitus |
| NO | Nitrojen Oksit |
| NO ₂ | Nitrojendioksit |

Açıklama

| | |
|-----------------------------|--------------------------|
| PKC | Protein Kinaz C |
| O ²⁻ | Süperoksit Radikali |
| ¹ O ₂ | Singlet Oksijen |
| OH ⁻ | Hidroksil Radikali |
| PON | Paraoksonaz |
| ROS | Reaktif oksijen Radikali |
| ROO ⁻ | Peroksil Radikali |
| ROOH | Hidroperokit |
| RS | Thyl Radikali |
| RO | Alkoksil Radikali |
| ROT | Reaktif Oksijen Türleri |
| RNS | Reaktif Nitrojen Türleri |
| SDS | Sodyum Dodesil Sülfat |
| SOD | Süperoksit Dismutaz |
| STZ | Streptozotocin |
| TBA | Tiyobarbitürik Asit |
| TG | Trigliserit |
| TK | Total Kolesterol |

ŞEKİLLER DİZİNİ

| | Sayfa |
|--|-------|
| Şekil 2.1. <i>Quercus Ithaburensis D.</i> | 27 |
| Şekil 4.1. Kontrol (K), Kontrol+ <i>Quercus Ithaburensis D.</i> ekstraktı (K+QID), Diyabet (D), Diyabet+ <i>Quercus Ithaburensis D.</i> ekstraktı (D+QID), gruplarında 3 haftalık periyotta meydana gelen vücut ağırlığı değişimi..... | 41 |
| Şekil 4.2. Kontrol (K), Kontrol+ <i>Quercus Ithaburensis D.</i> ekstraktı (K+QID), Diyabet (D), Diyabet+ <i>Quercus Ithaburensis D.</i> ekstraktı (D+QID), gruplarında 3 haftalık periyotta meydana gelen kan glikoz değişimi..... | 41 |
| Şekil 4.3. Kontrol (K), Kontrol+ <i>Quercus Ithaburensis D.</i> ekstraktı (K+QID), Diyabet (D), Diyabet+ <i>Quercus Ithaburensis D.</i> ekstraktı (D+QID), Kalp MDA Düzeyleri..... | 45 |
| Şekil 4.4. Kontrol (K), Kontrol + <i>Quercus Ithaburensis D.</i> ekstraktı (K+QID), Diyabet (D), Diyabet + <i>Quercus Ithaburensis D.</i> ekstraktı (D+QID), Böbrek MDA Düzeyleri..... | 46 |
| Şekil 4.5. Kontrol (K), Kontrol+ <i>Quercus Ithaburensis D.</i> ekstraktı (K+QID), Diyabet (D), Diyabet+ <i>Quercus Ithaburensis D.</i> ekstraktı (D+QID), Kas MDA Düzeyleri..... | 46 |
| Şekil 4.6. Kontrol (K), Kontrol + <i>Quercus Ithaburensis D.</i> ekstraktı (K+QID), Diyabet (D), Diyabet + <i>Quercus Ithaburensis D.</i> ekstraktı (D + QID), Karaciğer MDA Düzeyleri..... | 47 |
| Şekil 4.7. Kontrol (K), Kontrol + <i>Quercus Ithaburensis D.</i> ekstraktı (K+QID), Diyabet (D), Diyabet + <i>Quercus Ithaburensis D.</i> ekstraktı (D + QID), Plazama MDA Düzeyleri..... | 47 |

ÇİZELGELER DİZİNİ

| | Sayfa |
|---|-------|
| Çizelge 3.1. Doku MDA ölçümü ve deneyin yapılışı..... | 34 |
| Çizelge 3.2. Plazama MDA ölçümü ve deneyin yapılışı..... | 34 |
| Çizelge 3.3. Deneyde kullanılan ayıraçlar ve deneyin aşamaları..... | 36 |
| Çizelge 3.4. Deneyde kullanılan ayıraçlar..... | 37 |
| Çizelge 4.1. Kontrol (K), Kontrol+ <i>Quercus Ithaburensis D.</i> (K+QID), Diyabet (D) Diyabet+ <i>Quercus Ithaburensis D.</i> (D+QID), gruplarında yem, sıvı alımı, vücut ağırlığı, glikoz ve insülin değerleri..... | 42 |
| Çizelge 4.2. Kontrol (K), Kontrol+ <i>Quercus Ithaburensis D.</i> (K+QID), Diyabet (D), Diyabet+ <i>Quercus Ithaburensis D.</i> (D+QID), gruplarında kolesterol, trigliserit ve HDL-Kolesterol seviyeleri..... | 43 |
| Çizelge 4.3. Kontrol (K), Kontrol+ <i>Quercus Ithaburensis D.</i> (K+QID), Diyabet (D), Diyabet+ <i>Quercus Ithaburensis D.</i> (D+QID), gruplarında plazma SOD, Plazma GPX, PON ve Arilesteraz aktivitesi değişimi..... | 44 |
| Çizelge 4.4. Kontrol (K), Kontrol+ <i>Quercus Ithaburensis D.</i> (K+QID), Diyabet (D), Diyabet+ <i>Quercus Ithaburensis D.</i> (D+QID), gruplarında Kalp, Kas, Karaciğer ve Böbrek Dokusu MDA ve Plazma MDA düzeyleri..... | 48 |

1.GİRİŞ

Diyabetes mellitus (DM) kronik metabolik bir hastalık olup genel olarak Tip 1 diyabet, Tip 2 diyabet ve diğer tipler olarak incelenir. Tip 1 diyabet, pankreatik beta hücrelerinin tahrip olmasına bağlı olarak insülin yetersizliği ile ortaya çıkan bir durumdur. İnsüline bağımlı diyabet (IDDM: Insulin Dependent Diabetes Mellitus) olarak isimlendirilir. Tip 2 diyabet ise pankreas beta hücrelerinin işlevsel bozukluğu, insülin direnci ve karaciğerde glikoz üretimi yükselişine bağlı olarak ortaya çıkan bir durumdur ve insüline bağımlı olmayan diyabet (NIDDM: Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus) olarak isimlendirilir (Yenigün ve Altuntaş 2001). Pankreatik beta hücrelerinin işlevsel bozukluğu ve insülin direnci tip 2 diyabetin oluşmasında en önemli iki etkidir. İnsülin direnci, normal miktardaki insülinin yeterli biyolojik yanıtı oluşturamamasından kaynaklanır. Tip 2 diyabette genel olarak karaciğer ve kas dokuları başta olmak üzere hedef dokularda insüline karşı direnç olduğu görülür. İnsüline direnci takip eden süreçte ise pankreatik beta hücrelerinin işlevsel kaybına bağlı olarak insülin salgılanmasında bozulmalar oluşur. İnsülin salgılanmasında görülen bozulmaya bağlı olarak ise hiperglisemi tablosu oluşur. Sonuç olarak tip 2 diyabette etiyolojik neden ne olursa olsun hiperglisemi en belirgin tablodur (Taş ve ark. 2011, Boucher ve ark.2014). Hiperglisemi durumunda ise proteinlerde nonenzimatik glikasyon, glikoz oksidasyonu ve bu proteinlerin oksidatif yıkımına bağlı olarak serbest radikaller oluşmakta bu durum ise oksidatif stres tablosunun ortaya çıkmasına neden olmaktadır. (Dembinska-Kiec ve ark. 2008, West 2000). Normal şartlarda reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşma hızı ve ortamdaki temizlenmesi ile antioksidan savunma mekanizması arasında bir denge söz konusudur. Diyabette olduğu gibi bu denge serbest radikallerin lehine geliştiğinde, diyabetin kronik komplikasyonları ortaya çıkmaktadır. Oksidatif stres ile savaşmada antioksidanlar önemli bir role sahiptir. Antioksidan vitaminler (E vitamini, A vitamini ve C vitamini gibi), yine süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (KAT), glutatyon peroksidaz (GSH-Px), glutatyon S-transferaz (GST), glutatyon redüktaz (GR), paraoksanaz (PON) ve arilesteraz (ARE) gibi antioksidan enzimler ise diyabet, kanser gibi pek çok hastalıkta önemli savunma hattı oluştururlar. Yapılan çalışmalarda diyabette bazı antioksidan enzimlerin azaldığı, arttığı veya değişmediği bildirilmiştirde bu araştırmacıların düşünce birliğine vardıkları konu diyabette lipit peroksidasyonunda artış

ve aynı zamanda antioksidan savunma mekanizmaların da bozulduğudur. Bu sebeple diyabet hastalığının tedavisinde antidiyabetik ilaçların yanı sıra antioksidan maddelerin kullanılması oksidatif stresle mücadele etmek için önerilmektedir (Memişoğulları 2005). Bitkiler antioksidanların doğal kaynağıdır ve günümüzde pek çok hastalığı tedavi/destek amacı ile halk tarafından yaygın olarak kullanılmakla birlikte son dönemlerde de pek çok araştırmacının ilgi odağı haline geldiği görülmektedir. (Barreira ve ark.2008, Vázquez ve ark. 2008, Baiano 2014, Costa ve ark.2014, Brizi ve ark. 2016). Gerek araştırmacıların gerekse halkın bitkisel kaynaklara yönelmesinin nedenleri, doğal ürünlerin toksisitesinin ilaçlara göre daha az olması ve diyabet gibi kronik hastalıkların tedavisinde ya da desteklemede ilaçlara göre maliyetinin daha düşük olmasından kaynaklanmaktadır (Islamve ark. 2013).

Quercus ithaburensis (meşe palamudu) meyvesinin halkın günlük yaşantısında kullanımı çok eski dönemlere dayanmakta olup günümüzde de halâ insan ve hayvan yiyeceği olarak tüketilmektedir (Fernald ve Kinsey 1943,Tejerina 2011). Anadolu'nun fakirlik döneminde pek çok vilayette insanlar meşe palamutunu öğütürerek un haline getirmiş bazen arpa ile karıştırıp bazende su ile karıştırıp ekme yapmışlardır (Ertuğ ve ark. 2004). *Q. ithaburensis* meyvesinin; yüksek oranlarda nişasta (% 48-50), az miktarda protein ve yağ içerdiği (yaklaşık% 2) tespit edilmiştir (Özcan 2007). Ayrıca, oleik asit (% 53-65) ve linoleik asit (% 24-50) ihtiva ettiğinden dolayı *Q. ithaburensis* yağı da endüstri alanlarında kullanılmaktadır (Deforce ve ark.2009). Yine meyvesinde bulunan tokoferol, fenolik bileşikler, flavonoidler ve tanenler de güçlü doğal antioksidanlardır (Cantos ve ark. 2003, Lopes ve Bernardo 2005, Rakic ve ark. 2007, Tejerina 2011). Yapılan pek çok çalışmada fenolik bileşiklerin, flavonoitlerin diyabet ve oksidatif stres ilişkisinde koruyucu role sahip olduğu gösterilmiştir.

Yaptığımız literatür taramalarında Nicotinamit-Streptozotocin ile tip 2 diyabet oluşturulmuş sıçanlarda *Q. ithaburensis* meyve ekstraktının oksidan–antioksidan sistemler üzerine etkisi ile ilgili bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu amaçla bu tez çalışması; tip 2 diyabet oluşturulmuş sıçanlarda *Q. ithaburensis* meyve ekstraktının oksidan-antioksidan savunma sistemine etkisini araştırmak için planlanlandı. Antioksidan aktiviteyi tayin etmek için; eritrosit SOD ve kan GSH-Px aktiviteleri, serum

PON ve arilesteraz aktiviteleri saptandı. Oksidatif stresin göstergelerinden biri olan malaondialdehit düzeyleri; kalp, karaciğer, iskelet kası ve böbrek dokularında ve plazmada tayin edildi. Ayrıca kan glikoz, insülin, lipit profili; total kolesterol (TK), trigliserit (TG) ve yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-K) düzeyleri tayin edildi.



2. KURAMSAL TEMELLER

2.1.Diyabetes Mellitus, Oksidatif Stres ve Diyabette Antioksidan Kullanımı

2.1.1.Tip 2 Diyabetes Mellitus

Diyabetes mellitus, ilk kez yaklaşık 3000 yıl önce görülen ve yıllar ilerledikçe de görülme sıklığı hızla artan, insülin salgılanmasında ve/veya insülinin etkisinde bozulmaya bağlı olarak hiperglisemi tablosu ile seyreden metabolik bir hastalıktır. Yapılan tahminlere göre 2030 yılında dünya üzerinde diyabet hastalarının sayısının yaklaşık 366 milyona ulaşabileceği bildirilmiştir. Diyabette insülinin hedef dokularda etkisini tam olarak gösterememesine bağlı olarak karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarında bozulmalar meydana gelir. Diyabette metabolik süreçteki bozulma ile beraber uzun süre hiperglisemi tablosu nefropati, retinopati, nöropati ve ateroskleroz gibi mikro-makrovasküler komplikasyonların oluşmasına neden olmaktadır. 1936 yılında tip 1 ve tip 2 diyabet arasındaki farka dikkat edilmiştir. Tip 1 diyabet, pankreas adacıklarındaki β hücrelerinin otoimmün yıkımı sebebiyle oluşan insülin yetersizliğine bağlıdır. Sıkça görülen tip 2 diyabet ise, insülin direncinin ve insülin sekresyonunda bozulmalar ile karakterize edilmektedir. Tip 2 diyabetin meydana gelmesinde iki önemli etken bulunmaktadır. Bunlardan birincisi; insülin salgısına karşı insülin reseptörlerinin duyarlılığında bir azalma ve/veya reseptör cevabının azalması sonucu gelişen post reseptör defektleridir. İkincisi ise; glikoza cevap olarak azalmış yada yetersiz insülin salgılamasıdır (Lin 2010, Abdulfatai ve ark. 2012). Aynı zamanda genetik faktörün de tip 2 diyabette daha etkisi oldukça önemlidir. Nedenler ne olursa olsun hastalık insülin yetersizliği sonucu hiperglisemi ile kendini gösterir ve daha sonra ilerleyen dönemlerde protein, yağ ve karbonhidrat metabolizmasında bozulmalar meydana gelir (Maritim ve ark. 2003, Mrowicka 2005).

2.1.2.İnsülin Direnci

İnsülin ortalama 6000 molekül ağırlığında olup polipeptit yapılı bir hormondur ve birbirine disülfid köprüleri ile bağlanmış iki aminoasit zincirinden meydana gelmiştir. Bu iki aminoasit zinciri birbirinden ayrıldığında insülin molekülünün fonksiyonel etkisi ortadan kalkar. İnsülin pankreasın Langerhans adacıklarındaki beta hücrelerinde sentezlenir. Beta hücrelerinin endoplazmik retikulumunda öncelikle, insülinin öncü maddesi olan 109 aminoasitten oluşan polipeptid yapılı preproinsülin sentezlenir. Preproinsülin ribozomlarda oluştuktan sonra endoplazmik retikuluma geçerek 23 aminoasitli hidrofobik pre sinyal peptid bölgesini kaybedip 86 aminoasitli proinsüline dönüşür. Golgi cisimciği içindeki mikroveziküllere giren proinsülin proteazların etkisiyle C peptid segmentini kaybeder. C peptidinin kopması ile insülinin çözünürlüğünü azaltarak Zn^{+2} iyonu ile birlikte çökmesine sebep olur. Normal şartlarda salgılanan hormonun %95' i insülin ve %5' i proinsülidir. İnsülin karbonhidratların, proteinlerin, yağların ve nükleik asitlerin sentezine yada depolanmasına yönelik metabolik süreçleri uyarır. Ayrıca insülin bir çok maddenin hücre zarında taşınmasını zardaki insülin reseptörlerini uyararak gerçekleştirir.

İnsüline karşı direnç, insülinin biyolojik aktivitesinin azalmasıyla normal veya artmış bir glisemiyle beraber hiperinsülinizm olarak ifade edilir. Bu hiperinsülinizm dirence karşı bir tepki olarak geliştiğinden hipoglisemiye sebep olmaz. Normal glisemi ile birlikte olan hiperinsülinizm insüline direnç göstergesidir. İnsüline karşı dirençli bir çok durumda insülin reseptörüne bağlanmada problem olabilir. İnsüline karşın cevapta post reseptör defektin oluşması, glukozun hücre zarından geçmesinde rol oynayan reseptörlerin bloke edilmesine aynı zamanda hücre içinde insülin reseptör kompleksinde ve mediatörlerinde azalmaya sebep olur. İnsülin direnci iki dokuda kendini gösterir. Bunlardan biri karaciğer dokusu olup oluşmuş insülin direncinden dolayı karaciğer glukoz depolama özelliğini azaltarak perifere glukoz çıkışı artar, glikojenoliz ve glikoneojenez nedeni ile yağ ve kas dokusunda erime başlar.Tüm bunları takip eden süreçte kan glikoz seviyesi hızla artar.

Kas dokusu insülin direncinin oluştuğu ikinci yerdir. Oluşan direnç sonrasında kas hücresine geçemeyen glikoz nedeni ile kan glikozu artarak hücrese seviyeden meydana

gelen glikoz yetersizliği impulsları, karaciğerden sürekli glikoz salınımına sebep olur ve sonuç olarak artan kan glikozu sebebi ile kısır bir döngü meydana gelir (Blanco ve Blanco 2017a, Guyton ve Hall 2001, Barrett ve ark. 2011, Morris ve ark. 1994, Reaven 1995, Gerich 1998, Shulman 1996, Powers 2001).

2. 1. 3. Bozulmuş İnsülin Sekresyonu

Tip 2 diyabette insülin sekresyonunda bozulma görölmektedir. İnsülin sekresyonu normal olabileceği gibi azalmış ve ya normalin üstünde de olabilir. Çok nadirde olsa insülin salgısı görölmeyebilir (Ganong 2002). Plazma insülin düzeyinin artmasına rağmen gliseminin engellenmesi için yeterli değildir (Haller ve ark. 2005). İnsülin salgılanmasında iki faz bulunur. İlk faz, glikozla uyarılma sonucunda pankreas beta hücrelerinden ilk 3- 10 dakikalık süre içinde salınan insülinin miktarıdır. Bu faz erken faz olarak adlandırılır ve bu fazdaki insülin salgısı, pankreasın depo edilmiş insülinin düzeylerini gösterir. İkinci faz ise yaklaşık beşinci dakikada başlar ve glikoz uyarısına bağlı olarak salınan insülin miktarıdır. Bu faz yavaşça bir plato çizer ve çok yavaş bir şekilde bazal düzeylere inen insülin seviyesini göstermektedir. Aynı zamanda pankreas beta hücrelerinin insülin sentezlemesine göre değişen düzeyler gösterir. Tip 2 diyabetes mellituslu bireylerde, erken fazdaki insülin sekresyonunda azalma veya tamamen salgı yokluğu gözlemlenir (Ward ve ark.1984, Davidson 1986, Zimmet 1983). Tip 2 diyabetin tipik klinik belirtileri ise polidipsi, poliüri, kilo kaybı ile tokluk kan glikoz düzeyinin ise 200 mg/dL veya üzerinde olması, açlık kan glikoz düzeyinin 120 mg/dL'nin üstünde olmasıdır. Sonuç itibariyle tip 2 diyabette gözlenen hiperglisemi, glukoz oksidasyonu, proteinlerin nonenzimatik glikasyonu ve glikolize olmuş proteinlerin oksidatif yıkımına sebep olur ki bu durum da serbest radikallerin oluşmasına katkı sağlayabilir (Pfeiffer ve Dolderer 1987, Gumieniczek ve ark. 2001). Serbest radikallerin etkisiyle oluşan oksidatif stres ise diyabette görölen olayların patogeneğinde önemli bir role sahiptir (Memişoğulları 2005).

2. 2. Oksidatif Stres ve Serbest Radikaller

2.2.1. Oksidatif Stres

Organizmada oksidan-antioksidanlar bir dengede bulunur ancak bu denge oksidanlar lehine kayarsa, membran proteinlerinde, lipitlerinde ve DNA gibi yapılarda bozulmalara yol açar ki bu durum oksidatif stresin oluşmasına zemin hazırlar (Altan ve ark. 2006). Serbest radikal oluşmasıyla antioksidan savunma mekanizması arasındaki dengenin bozulmasına “oksidatif stres” denir (Fang ve ark. 2002).

Serbest radikallerin oluşumunu bir çok faktör tetikleyebilir. Bunlar arasında; çeşitli ilaçlar, UV ışınları, radyasyon, stres, yağ oksidasyonu, sigara, immunolojik reaksiyonlar ve biyokimyasal olarak redoks reaksiyonları gibi faktörler sayılabilir. Serbest radikallerin; kanser, diyabet, ateroskleroz, serebrovasküler hastalıklar, nörodejeneratif hastalıklar, akciğer hastalıkları, akut renal yetmezlik, yaşlanma gibi pek çok hastalığın oluşumuna katkıda bulunabileceği belirtilmiştir (Dündar ve Aslan 2000)

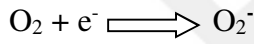
2.2.2. Serbest Radikaller

Serbest radikaller; dış orbital yapılarında bir yada birden fazla eşleşmemiş elektron bulunduran kısa ömürlü, reaktif atom ve moleküllerdir. Antioksidanlar ise radikal reaksiyonları önleme yönünde etkili olan maddelerdir (Valko ve ark. 2007). Serbest radikaller negatif yüklü, pozitif yüklü veya nötr olabilirler. Serbest radikaller; lipitler, proteinler, karbohidratlar ve DNA gibi hücrelerin temel yapıları üzerine etki ederek bozulmalarına neden olabilirler. Biyolojik sistemlerdeki serbest radikaller arasında reaktif oksijen türleri (ROS), peroksil radikali, süperoksit anyonu, hidroksil radikali, nitrik oksit, ve radikal olmayan hidrojen peroksit gibi radikaller bulunmaktadır ve bunların ortamda düzeylerinin artması yada ortamdaki temizlenememesi oksidatif strese neden olur (Memişoğulları 2005).

Bununla beraber O_2 (süperoksit radikali) , OH^- (hidroksil radikali), H_2O_2 (Hidrojen peroksit radikali), NO (Nitrikoksit radikali) ve geçiş metalleri diyabette oksidatif strese sebep olan serbest radikallerdir (Memişoğulları 2005).

O_2^- (Süperoksit Radikali)

Süperoksit radikali organizmada en fazla üretilen radikaldır. İnsan vücudundaki bir çok molekül (katekolaminler, tetrahidrofolat, mitokondrial elektron transport sisteminin bir kısmı vb.) oksijenle direkt olarak reaksiyona girerek süperoksit radikali oluşturabilir. Süperoksit radikali bu şekilde fizyolojik olarak meydana gelebileceği gibi, yabancı mikroorganizmaları yok etmek üzere aktif fagositler tarafından koruma amaçla da üretilir. (Valko ve ark. 2007). Süperoksit radikali (O_2^-) neredeyse bütün aerobik hücrelerde, moleküler oksijenin (O_2) bir elektron alıp indirgenmesiyle oluşur.

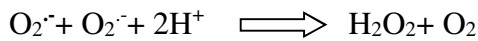


İndirgenmiş haldeki geçiş metallerinin otooksidasyonu ile süperoksit radikali oluşabilir.

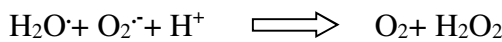


Süperoksitin radikaller üzerine etkisi bakıldığında radikalleri direkt şekilde tahrip etmez. Bu radikal anyonu, hidrojen peroksitin kaynağı olduğu gibi ayrıca geçiş metalleri iyonlarının indirgeme özelliğine sahip olduğu için önemli bir yere sahiptir (Akkuş 1995).

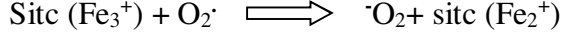
Süperoksit radikali, 7.2' lik pH' da 3.8×10^{-5} M/s sabitesinde daha kararlı bir metabolit olan H_2O_2 ' e dönüşür (Dündar ve Aslan 2000).



Süperoksit radikalının ve perhidroksi radikalının birbirleri ile tepkimeye girmesi sonucunda birinin okside olduğu diğerinin ise indirgendiği gözlenir. Bu reaksiyonun sonucunda da hidrojen peroksit ve moleküler oksijen açığa çıkmaktadır.



Süperoksit radikalinin hem oksitleyici hem de indirgeyici özelliği vardır. Örneğin ferrisitokrom c ya da nitroblue tetrazolium ile reaksiyonunda indirgeyici olarak özellik göstererek bir elektron kaybedip moleküler oksijene okside olur (Phaniendra ve ark. 2015).



Hidrojen peroksit ve süperoksit ayrıca inflamatuvar basamakları sırasında makrofajlar ya da nötrofillerin aktifleştirdiği NADPH oksidaz tarafından enzimatik olarak oluşturulur (Sorg 2004).



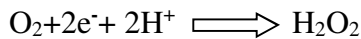
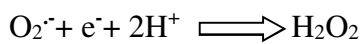
Süperoksit radikalinin organizmadaki başlıca referansları;

- a. Mitokondrial elektron transport zinciri tepkimeleri,
- b. Fagositik hücrelerdeki “solunum patlaması” (respiratuvar burst) vakası,
- c. Endoplazmik retikulumdaki sitokrom P-450 enzim sistemi (Pham-Huy ve ark. 2008).

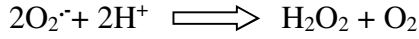
Süperoksit radikali organizmada en fazla üretilen radikal olmasına rağmen, reaktivitesi pek yüksek değildir. Hidroksil radikaline göre daha az bir reaktiviteye sahip olduğundan açığa çıktığı hücre bölümünden daha uzak yerlere yayılabilir. Fakat bu yayılma hücre içerisindeki SOD enziminin yüksek konsantrasyonu sebebiyle sınırlıdır (Atalay ve Laaksonen 2002).

Hidrojen peroksit radikali (H₂O₂)

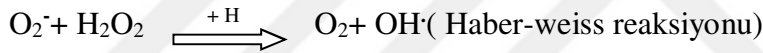
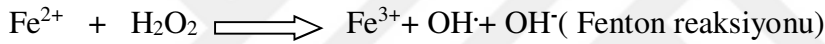
Hidrojen peroksit (H₂O₂); süperoksitin etrafındaki moleküllerden bir adet elektron alarak yada moleküler oksijenin etrafındaki moleküllerden iki adet elektron alması sonucunda meydana gelen peroksitin iki proton (H⁺) ile birleşmesiyle oluşur.



Hidrojen peroksidin biyolojik yapılarda oluşması, süperoksidin ($O_2^{\cdot-}$) dismutasyonu sayesinde gerçekleşir. İki süperoksit molekülünün, süperoksidin dismutasyonu tepkimesinde iki adet protonu alıp hidrojen peroksiti ve moleküler oksijeni oluştururlar.



Böyle bir tepkimedey, radikal olmayan ürünler oluştuğu için dismutasyon reaksiyonu olarak bilinmektedir. Kendiliğinden gerçekleşebileceği gibi süperoksit dismutaz (SOD) enzimi vasıtasıyla da katalizlenebilir. Hidrojen peroksit serbest radikal olmadığından reaktif oksijen türleri (ROS) kapsamında değerlendirilmektedir. Ayrıca serbest radikal biyokimyasında da önemlidir. Çünkü hidrojen peroksit; Fe^{2+} yada diğer geçiş metalleri bulunduğu Fenton tepkimesi sonucunda yada süperoksit radikalinin ($O_2^{\cdot-}$) varlığında Haber-Weiss tepkimesi sonucunda en reaktif ayrıca zararlı etkiye sahip hidroksil radikalininin (OH^{\cdot}) oluşmasına neden olur (Schrader ve Fahimi 2006).



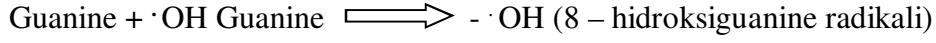
Hidroksil Radikali (OH^{\cdot})

Hidroksil, en etkili reaktif radikal yapıdır. Aminoasitler, nükleik asitler, organik asitler, fosfolipidler ve şekerler gibi pek çok biyokimyasal maddelerin birçoğuyla tepkimeye girmektedir. Tek atom halinde ve bir elektronu eksik olan oksijen ile H^+ 'in birleşmesi ile meydana gelmiştir. Biyolojik sistemlerde bulunan potansiyel olarak en güçlü oksidandır. Yarı ömrü oldukça kısa ve reaktivitesi çok yüksek olduğundan komşu moleküllerle hızla tepkimeye girer.

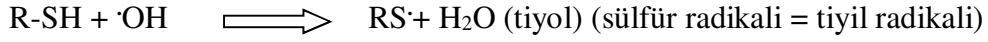
Gamma radyasyonuna mağruz kalan dokularda hidroksil radikalinin oluştuğu bildirilmiştir. Hücre suyunun alınan enerjiyi absorbe etmesi sonucu, suda bulunan oksijen-hidrojen kovalent bağında parçalanma gerçekleşir. Bunun sonucunda da hidrojenin ve oksijenin üzerindeki dış orbitalde tek bir elektronun kalmasıyla iki radikal meydana gelir.

Hidroksil radikalinin tesirleri:

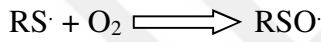
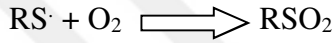
a. DNA'nın pürin ve pirimidin bazlarına tesir ederek mutasyonlara neden olabilir.



b. Herhangi bir biyolojik molekülden H⁺ atomu alarak, o biyolojik molekülün radikale dönüşmesine sebep olabilir.



Oluşan tiyil radikali moleküler oksijen ile reaksiyona girerek, proteinlerde hasara yol açan oksisülfür radikallerinin oluşumuna da yol açabilir.



Hidroksil radikalinin en belirgin özelliği, hücre membranlarına yakın oluştuğunda membran fosfolipidlerinin yağ asidi yan zincirlerine etki ile serbest radikal zincir reaksiyonunu başlatabilmesidir (Pham-Huy ve ark. 2008, Genestra 2007).

Serbest Radikal Kaynakları

Serbest radikal kaynakları gerek vücutta oluşma şekilleri itibariyle endojen gerekse de vücuda dışarıdan alınması şeklinde eksojen kaynaklar olarak incelenebilir.

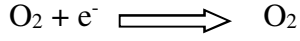
Endojen kaynaklar:

Hücrede metabolik olaylarda yer alan enzimatik reaksiyonlarda serbest radikaller oluşabilir. Burada oluşan serbest radikaller, moleküler oksijenle etkileşime girdiğinde serbest oksijen radikalleri oluşmaktadır.

1. Mitokondrial elektron transport zinciri reaksiyonları:

Hücrenin temel radikal kaynağı iç mitokondrial membranda yerleşen elektron taşıyıcı zinciridir. Bu taşıyıcı zinciri boyunca elektronların taşınması sırasında bazı elektronlar

“elektron taşıyıcılarından” ayrılıp direkt olarak oksijene geçerek onu süperoksit radikaline indirgeyebilir.



2. Aktive fagositler (Polimorfonükleer lökosit-PMN ve makrofajlar):

PMN'ler fagositte ettikleri bakterileri öldürerek nekrotik dokuları temizlemek için proteazlarla beraber oksijen radikallerini kullanır. PMN'nin aktif olmuş bir komplemanla etkinliği bir respiratuar patlama enzimini (NADPH oksidaz; respiratory burst oxidase) uyarır.

Bu durumda PMN'nin oksijen tüketiminde 80 kat kadar artış görülür. Artan oksijen özellikle kısa ömürlü (H_2O_2 , $\cdot OH$ ve O_2^-) ve uzun ömürlü ($HClO$) toksik oksijen türleri üretiminde kullanılır (Vallyatyan ve Shl 1997).

3. İskemi-reperfüzyon hasarı:

Çoğu enzimlerin katalitik döngüleri sırasında serbest radikaller oluşur. Ksantin oksidazda bu enzimlerdendir. Ksantin oksidaz, hasara uğramamış dokuların yapılarında dehidrojenaz olarak bulunur, pürinlerin yıkılma basamaklarında hipoksantinden ksantin ve ksantinden de ürik asit oluşum basamaklarında elektron alıcısı olarak moleküler oksijenden (O_2) daha fazla NAD^+ kullanır.



Oksijenin olmaması nedeniyle ADP'nin ATP'ye fosforilasyonun azaldığı durumlarda (iskemi durumlarında) ADP yıkılır ve pürin bazıda, ksantin oksidazın oksidaz olarak işlev görmesi sonucunda hipoksantine dönüştürülmektedir. Ksantin oksidazın; oksidaz olarak işlev yapması sonucunda hipoksantinde ksantine ve ksantin ürik aside dönüşürken moleküler oksijen kullanılmakta ve moleküler oksijen de hidrojen peroksit indirgenmektedir. İskemi durumlarında oksijen düzeyinin düşük olmasına bağlı olarak ciddi hasar gözlenmez. Fakat oksijenin düzeyi reperfüzyon anında normal seviyeye geldiğinde iskeminin olduğu yerde ksantin oksidazın etkisi ile hidrojen peroksit

(H₂O₂) ve süperoksit radikali (O₂⁻) düzeyinin arttığı görülür ve tüm bunların etkisine bağlı olarak iskemi/reperfüzyon hasarı oluşur. Ksantin oksidaz özellikle intestinal mukoza hücrelerindeki iskemi/reperfüzyon hasarında önemli etkiye sahiptir.



1.Peroksizomlar:

Peroksizomlar H₂O₂'in hücredeki en önemli kaynağıdır. Peroksizomlardaki D-aminoasit oksidaz, L-hidroksil asit oksidaz, ürat oksidaz, ve yağ asidi açıl-CoA oksidaz gibi oksidazların, süperoksit oluşturmadan fazla miktarda hidrojen peroksitin (H₂O₂) oluşmasına neden olur. Fakat peroksizomlarda, hidrojen peroksidin suya ayrışmasını katalizleyen katalaz (KAT) enziminin aktivitesi de çok fazla olduğundan hidrojen peroksit (H₂O₂)' in tahrip edici etkisini azaltır.

2.Araşidonik asit metabolizması:

Reaktif oksijen metabolitlerinin başlıca kaynağıdır. Fagositik hücrelerin uyarılmasıyla fosfolipaz ile protein kinazın aktive olur. Böylece plazma zarından araşidonik asitin serbestlenmesine neden olur. Araşidonik asitin enzimatik oksidasyonu da bazı serbest radikal ara ürünleri oluşur (Akkuş 1995).

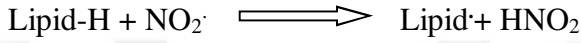
3.Solunumsal Patlama:

Nötrofiller fagositoz sırasında, sitoplazma ve zarlarında barındırdıkları NADPH oksidaz ve miyeloperoksidaz enzimleri ile serbest oksijen radikalleri oluştururken HOCL ajanları üreterek virüs, mantar, bakteri gibi ajan patojenlerini ortadan kaldırırlar. Aynı zamanda ana ve ara ürün olarak fazla sayıda ROS oluşmaktadır (Babior 2010).

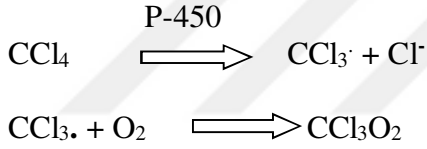
4.Toksik Maddeler:

Hücrede serbest radikal üretimini arttıran bazı yabancı zararlı maddeler vardır. Bunlar direkt serbest radikal üretebildikleri gibi serbest radikallerin ortadan kaldırılmasını sağlayan antioksidan etkinliği azaltırlar. Toksik maddeleri dört farklı sınıfta toplayabiliriz:

i-) Serbest radikal toksinin kendisidir. Örnek olarak azot dioksit gazı (NO_2^\bullet) söylenebilir. Azot dioksit (NO_2) lipit peroksidasyonu başlatır.



ii-) Toksin maddeserbest radikale katelizlenir. Karbon tetraklorür (CCl_4), karaciğerde sitokrom p450 tarafından triklorometil serbest radikaline (CCl_3^\bullet) dönüştürülerek moleküler oksijenle (O_2) tepkimeye girip peroksil serbest radikali ($\text{CCl}_3\text{O}_2^\bullet$) oluşturur.



Triklorometil serbest radikali (CCl_3^\bullet) ve peroksil serbest radikali ($\text{CCl}_3\text{O}_2^\bullet$) güçlü lipit peroksidasyonunu başlatır. Reaktif serbest radikal üretimi karaciğerde antioksidan savunmalarını geride bırakır, hücresele zarlarda oksidatif yıkım ve ciddi doku kaybı oluşur.

iii-) Toksin maddenin metabolize olmasıyla serbest oksijen radikali oluşur. karaciğerdeki paraquat çok miktarda serbest oksijen metabolitleri oluşturur. NADPH' ya bağlı indirgenme/yükseltgenme tepkimesi ile her defasınca elektronlar açığı çıkararak hücrelerde süperoksit radikali ($\text{O}_2^{\bullet-}$) ve hidrojen peroksit (H_2O_2) oluşumuna sebep olarak oksidatif stresi çoğaltır.

iv-) Toksin madde antioksidanın etkinliğini azaltır. Parasetamolün karaciğerde sitokrom P450 tarafından metabolizması, glutatyonla tepkimeye girerek glutatyon seviyesini azaltır (Akkuş 1995).

Eksojen Kaynaklar

Kimyasal ajanlara maruz kalmak hücrelerde radikal oluşumu ve tepkimelerini çoğaltarak oksidatif strese neden olmaktadır. Hava kirliliği, kimyasallara maruz kalma, organik yanık madde alımı, yanmış yiyecekler ve iyonize edici radyasyonlar eksojen kökenli radikal kaynaklardır (Dündar ve Aslan 2000).

2.2.3.Oksidatif Stres ve Serbest Radikal Hasarı İle İlişkili Hastalıklar

Kalp damar hastalıkları, diyabet, kronik renal yetmezlik, bazı kanser türleri, nöro-dejeneratif hastalıklar, katarakt, sıkıntılı solunum sendromu, romatoid artrit ve bazı otoimmün hastalıklar ile oksidatif stres ve buna bağlı biyolojik etkilerin arasındaki etkileşim bilinmektedir.

SOR ile makromoleküller (protein, DNA, lipit, karbohidrat) arasındaki etkileşimler reversibl ve irreversibl oksidatif modifikasyonlara sebep olabilir:

DNA / RNA üzerine etki: Deoksiriboz halkası yarılması, baz hasarı, zincir kırılmaları sonucunda mutasyonlar, translasyonel hatalar ve protein sentezi inhibisyonu oluşur.

Proteinlere etki: Agregasyon ve çapraz bağlanma, parçalanma ve kırılma, tiyol grupları modifikasyonu oluşur. Sonuçta enzim etkinliğindeki değişimler, iyon transportu değişimleri, hücre içine Ca^{+2} girişinde yükselişe sebep olur.

Poliansatüre yağ asitlerine etki: Lipit peroksidasyon ürünleri oluşturur. Sonuçta hücre membran akışkanlığında azalma, permeabilite değişiklikleri, membrana bağlı enzimlerin etkinliklerinde değişiklikler olur.

Karbonhidratlara etki: Özellikle monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu H_2O_2 , peroksitler ve oksoaldehitler (glioksal, vs.) oluşur. Antimitotik özellik gösteren oksoaldehitler karsinogenez ve yaşlanmada rol oynarlar (Zima ve ark. 1995, Lushchak 2014).

2.3.Antioksidan Mekanizmalar

Oksidatif hasarı engelleyen, sınırlayan yada kısmen tamir eden moleküllere “antioksidanlar” denir (Yu 1994). Antioksidanlar, karsinojenlerin, ksenobiyotiklerin, ilaçların ve toksik radikal reaksiyonların beklenmeyen davranışlarına karşı hücreleri koruyan mekanizmalardır (Özcan ve ark. 2015)

Normal şartlarda antioksidanların hem etkinlikleri hem de hücre içi miktarları arasında bir denge vardır. Organizmanın sağlığı ve hayatta kalması için bu denge gereklidir (Valko ve ark. 2007). Reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumunu ve zararlarını engellemek için pekçok savunma mekanizmaları vardır. Bu mekanizmalar "antioksidan savunma sistemleri" diye tanımlanır (Johansen ve ark. 2005).

Vücut, oksidatif stres sonrası oluşabilecek hasarı engellemek için antioksidan vitaminler, GSH, antioksidan enzimler ve sülfidrillerden oluşan bir antioksidan savunma sistemi ile zenginleştirilmiştir. Antioksidan vitaminler serbest radikalleri ve tek oksijeni direkt olarak yakalayarak (trapping) işlevsel hale getirirler. GSH ve diğer tiyol kaynakları ise hücrel oksidasyon ve redüksiyonda (redox) önemli yere sahiptir. SOD, KAT ve GSH-Px gibi antioksidan enzimler SOR'lerin bir elektron redüksiyonunu katalizlerler. Antioksidanların hücrel düzeyleri bir çok fizyolojik, patolojik ve besinsel etmenlerden etkilenir. Antioksidanlar etkilerini başlıca şu yollarla gösterirler:

1. Serbest radikal oluşumunun engellenmesi veya ortamdan kaldırılması
2. Katalitik metal iyonlarının uzaklaştırılması
3. O_2^- , H_2O_2 gibi bazı SOR'lerinin ortamdan uzaklaştırılması
4. Zincir tepkimelerinin kırılması
5. Tek oksijen üzerine çöpçü veya söndürücü etki gösterilmesi

SOR ile birleşerek onları tutma ve daha zayıf bir moleküle dönüştürüp etkisiz hale getirme olayına çöpçü (scavenging) etkisi olarak isimlendirilir. Doğal antioksidan enzimler, trakeobronşial mukus ve küçük moleküller çöpçü etkisiyle SOR' in etkilerini hafifletmeye çalışırlar.

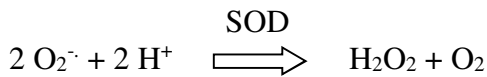
SOR ile birleşip onlara bir hidrojen aktararak onların etkinliklerini azaltan veya inhibe eden moleküllerin etkinliğine söndürücü(quencher) etki denir. Vitaminler, flavanoidler, mannitol vb. moleküller böyle bir etki oluştururlar. Serbest oksijen radikalleriyle oluşabilen zincirleme reaksiyonları yavaşlatan veya sonlandıran antioksidanların etkinliğine ise zincir kırıcı (chain breaking) etki denir. Hemoglobin ve seruloplazmin antioksidan etkileri örnek verilebilir.

Bir çok antioksidan, yukarıdaki etkilerden birkaç tanesini beraber gösterebilmektedir. Antioksidanları etki mekanizmalarına veya organizmadaki konumlarına göre gruplandırmak mümkündür (Dasgupta ve Klein 2014a , Özcan ve ark. 2015, Gutteridge 1995).

2.3.1.Enzim Yapısındaki Antioksidanlar

Süperoksit Dismutaz (SOD)

Mc Cord ve Fridovich 1968 yılında süperoksit dismutazı bulmuşlardır. Süperoksit dismutaz (SOD) enzimi vasküler endotelde bulunan en değerli antioksidan enzimlerden bir tanesi olup endotel hücreleri ile düz kas hücreleri arasında fazlaca bulunur. Normal şartlar altında damar duvarında süperoksit radikallerini detoksifiye ederek lipid peroksidasyonunu ve ateroskleroz oluşmasını önler (Bouayed ve Torsten 2010). Hücrede serbest oksijen radikalleri oluşurken ilk olarak O_2^- meydana geldiğinden SOD enzimi bu radikalın dismutasyonunu sağlayarak, hücre içindeki ilk savunma sistemini oluşturur. Süperoksit radikali tek başına aşırı toksik olmamasına karşın, serbest radikal zincir reaksiyonuna sebep olabileceğinden ortamdan uzaklaştırılması önemlidir.



İnsanda SOD' ın iki izomeri vardır. Bunlar; sitozolde yer alan, dimerik Cu ve Zn içeren izomer (Cu- Zn SOD) ile mitokondrideki tetramerik Mn içeren izomerdir (Mn SOD). Prokaryotlarda bulunan ve Fe ihtiva eden izomeri daha bulunmaktadır (Fe SOD).

Bunlara ek olarak 1982 senesinde glikoprotein yapısındaki ekstrasellüler SOD (EC-SOD) bulunmuştur (Blanco ve Blanco 2017b, Çaylak 2011).

Katalaz

1937 senesinde Sumer ve Dounce tarafından kristalize halde ayrıştırılmıştır. Her biri prostetik grup olan ve içerisinde Fe^{+3} barındıran 4 hem grubundan oluşan hemoproteindir (Memişoğulları ve ark. 2008). Daha çok peroksizomlarda lokalizasyon gösterse de sitozolde ve mikrozomal fraksiyonda da bulunur. Katalaz aktivitesi karaciğer, böbrek ve eritrositlerde yüksek düzeylere ulaşır. Katalaz, ayrıca peroksidasyon tepkimeleri ile ilgili olan substratlara rahatlıkla hidrojen iyonu vermede görev alır (Armstrong 1998).

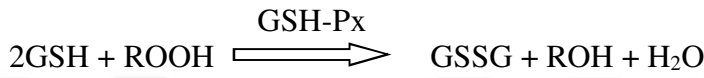
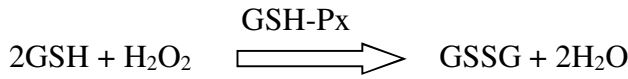
SOD enzimi aktivitesi sonucunda oluşan hidrojen peroksit (H_2O_2) ‘katalaz’ enzimi ile suya ve oksijene dönüştürülmektedir (Dündar ve Aslan 2000).



Glutatyon Peroksidaz (GSH-Px)

GSH-Px, hücre içi peroksitlerin ortadan kaldırılmasında görevli etkili antioksidan enzimdir. GSH-Px’ ın, selenyum bağımlı olmayan ve selenyum bağımlı olmak üzere iki ayrı türü bilinmektedir. Selenyuma bağımlı GSH-Px, yapısında 4 adet selenyum atomu içeren tetramerik bir enzimdir. %70’i sitozol, %30’ u mitokondride yer alır. Selenyum bağımlı GSH-Px enzim etkinliğine gerekli olan dört alt ünite de seleno sistein bulunmaktadır. Eritrositlerde ve diğer dokularda, prostetik yapı olarak selenyum barındıran GSH-Px enzimi, indirgenmiş glutatyon aracılığıyla hidrojen peroksit ve lipid peroksitlerinin parçalara ayrılmasını katalizleyerek zar lipidlerini ve hemoglobini, peroksitlerce oksidasyonunu önler (Lubos ve ark. 2011, Armstrong ve ark. 1996, Chen 2012, Stagsted 2005, Usta ve Yılmaz-Ersan 2013).

GSH-Px lipid peroksidasyonunda oluşan hidroperoksitleri parçalara ayırarak yeni radikal oluşumunu ve oksidasyonunu engelleyerek kandaki eritrositleri hemoglobin oksidasyondan korumaktadır. H₂O₂ miktarı arttığında glutatyonun (GSH) okside glutatyon (GSSG, glutatyon disülfid) oksidasyonunu katalizleyerek H₂O₂ de suya dönüştürüp detoksifiye edilmiş olur (Velioğlu 2000, Usta ve Yılmaz-Ersan 2013, Yu 1994, Zima ve ark.1995, Yalçın 1998).

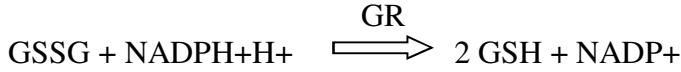


Glukoz 6 Fosfat Dehidrogenaz (G6PD)

Glukoz 6-fosfat dehidrogenaz enzimi, ilk kez 1966 yılında Yoshida tarafından insan eritrositlerinden saflaştırılmıştır (Büyükokuroğlu ve Süleyman 2001). G6PD enzimi Pentoz Fosfat Yolunda (PFY) NADP' nin NADPH' a indirgendiği ilk basamağı katalizler. Pentoz fosfat yolu, eritrositlerde NADPH' ın yegane kaynağıdır (Özmen 2009). Pentoz fosfat yolu eritrositlerde okside glutatyonun indirgenmesinde lazım olan NADPH' yı sağlayarak redükte glutatyon (GSH) ve GSH bağımlı enzimler ile hücreyi toksik bileşikler ile reaktif oksijen türlerinden (ROS) korur (Tandoğan ve Ulusu 2005). NADPH, nükleik asitler, proteinler ve membran lipidleri gibi bir çok molekül üzerinde serbest radikallerin meydana getirdiği oksidatif stresten hücreyi korumak amacıyla önemlidir (Özmen 2009). G6PD yokuğu hücrede oksidatif stresi attırırken NO üretiminin azaltıp hipertansiyon, diyabetes mellitus ve aterosklerozun oluşumuna sebep olmaktadır (Gaslin ve ark. 2001).Hücrede oksidatif zararların sebep olduğu yaşlanma ve kanser gibi bazı hastalıklar da G6PD eksikliğinin bir neticesi olarak düşünülmektedir (Ann-Joy ve ark. 2001).

Glutasyon Redüktaz (GR)

Glutasyon redüktaz enzimi NADPH varlığında okside glutasyon (GSSG) nin tekrar redükte GSH a dönüşümünü katalizleyerek antioksidan etkinliğinin devamını sağlar (Bompart ve Prevot 1990).



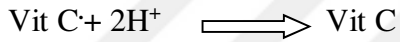
Paraoksonaz

Paraoksonaz enzimi ilk kez organofosfor zehirlenmelerine karşı önleyici bir bariyer olarak tanımlanmıştır. Bu enzim hakkında son zamanlarda fazla sayıda araştırma yapılmış olup, sahip olduğu işlevler ve hastalıklardaki önemi hakkında büyük ilerleme kaydedilmiştir. Glikoprotein yapıda, kalsiyuma bağımlı bir ester hidrolaz olan paraoksonaz (PON), arilesteraz ve paraoksonaz etkinliğine sahip bir enzimdir. Son zamanlarda insan serum paraoksonazı (PON1) olarak kayıt altına alınmış olup, toksik organofosfat zirai ilaç parationun zehirli metaboliti paraoksonu (organofosfat substratı) hidroliz edebildiğinden bu adı almıştır. PON1, hidrolize ettiği organofosfat substratlarına geri dönüşümlü şekilde tutunur. PON1, dolaşıma giren organofosfatların nörotoksisitesinden sinir sistemini korur. Yapılan *In vitro* çalışmalar, PON1 ve PON3'ün LDL'nin lipid oksidasyonunu engelleyerek okside lipid düzeylerini azalttığını göstermiştir. PON1 ayrıca kolesterol esterlerinin peroksitlerini metabolize eder. PON'ların antiaterosklerotik etkinliği HDL taneciklerindeki konumları ile alakalı olup; kolesterol (aterosklerotik lezyonlarda köpük hücrelerinden) geçişine yardımcı olur. LDL'nin lipid oksidasyonunda sınırlama rolünü üstlenmiştir (Uysal ve ark. 2011). C vitamini, E vitamini, flavonoidler (quercetin, glabridin), polifenol içeren gıdalar (sarap, çay, meyve suyu) ve az miktarda alkol alımının PON etkinliğini artırırken, sigara, yüksek kolesterol, insülin direnci, doymus yağ tüketiminin ise PON etkinliğini azalttığı görülmüştür (Karakurt ve ark. 2012).

2.3.2.Enzim Yapısında Olmayan Antioksidanlar

C Vitamini (Askorbik Asit)

Askorbik asit, suda eriyen bir vitamin olup hücre dışındaki en önemli antioksidandır. Çok güçlü indirgeyici özelliğe sahip olan C vitamini; süperoksit radikali, hidroksil radikali ve hipokloröz asidi indirger. Aktif nötrofil ve monositlerden ileri gelen oksidanları nötralize eder. Lipit peroksidasyonu başlamadan evvel sulu konumdaki peroksil radikalleriyle reaksiyon vererek zarları peroksidatif zarardan önler. LDL oksidasyonunu engelleyerek elektronları membranda bulunan E vitaminine ulaştırır. Oluşan E vitamini radikalini redükte ederek E vitaminini yeniden meydana getirir. Bu şekilde E vitamininin tekrardan kullanılabilirliğini sağlar. Antiproteazların oksidan maddeler ile inaktivasyonunu engeller (Dasgupta ve Klein 2014).



Daha önceki araştırmalarda C vitamini düzeylerinin, diyabetli hastalarda sağlıklı bireylere kıyasla az olduğu görülmüştür (Blanco ve Blanco 2017b, Memişoğulları ve ark. 2008).

E Vitamini (Tokoferol)

Tokoferol yapısındaki E vitamininin α , β , γ , δ şeklinde dört şekli bulunmaktadır. Bunlardan α - tokoferol' ün aktioksidan özelliği daha fazladır (Tabakoğlu ve Durgut 2013).

Yapısındaki fenolik hidroksil sınıfındaki aromatik halkadan dolayı antioksidan özelliği vardır. α -Tokoferol her dokuda aynı miktarlarda bulunmaz. Daha çok vitamin E konsantrasyonları, mitokondri ve mikrozomlar gibi hücre fraksiyonlarında vardır. E vitamini, süperoksit ve hidroksil radikallerini, singlet oksijeni, lipit peroksi radikallerini ve diğer radikal örneklerini indirger (Dasgupta ve Klein 2014b). E vitamini

hücrelerde zincir kırıcı antioksidandır ve lipit peroksidasyonu için birincil korunma mekanizmasıdır (Dasgupta ve Klein 2014b).



Reaksiyon sonucunda α - tokoferol, tokoferol-O. (tokoferoksil radikali) radikalini oluşturur. Bu radikal zayıf bir reaktiviteye sahip olduğundan lipit peroksidasyonun devamlılığı sağlanamaz (Halliwell ve Gutteridge 1999).

E vitamini ile GSH-Px serbest radikaller için birbirini destekleyici etkide bulunurlar. GSH-Px peroksitleri temizlerken, E vitamini peroksitlerin yapımını önler. E vitamini selenyumla beraber hidroperoksit oluşumunu engelleyerek zar lipitlerinin oksidatif hasarını engeller. Endojen peroksitlerin yıkımı ve inhibisyonu ile hücre zarı ve organelleri peroksidatif zarardan korur. Böylece membran bütünlüğünü koruyarak oksidatif stresi en aza indirger (Memişoğulları 2005, Gupta ve ark. 2005, Valko ve ark.2006).

A Vitamini (β - Karoten)

Karotenoitler, sebze ve meyvelere renk veren antioksidan özellikteki pigmentlerdir. Başlıcaları α -karoten, β -karoten, likopen, krosetin, kantaksantin ve fukoksantindir. β -karoten, iki tane vitamini A' nın (retinol) yan yana gelmesiyle oluşur. Diyetteki β -karoten ince barsak mukozasında emilirken retinole dönüşmektedir. β -karotenin singlet oksijeni yakalaması, serbest radikalleri temizlemesi ve hücre membranı lipitlerini oksidatif dejenerasyona karşı koruması antioksidan özelliğini gösterir. Oksijen miktarı az olduğunda β -karoten peroksil radikali ile tepkime verir. Bu durum yüksek oksijen konsantrasyonlu vitamin E ile benzer etkiyi oluşturmaktadır (Dasgupta ve Klein 2014b, Çaylak 2011).

Glutasyon (GSH):

Değerli bir intrasellüler antioksidan olan GSH glutamik asit, sistein ve glisin amino asitlerinden oluşur. GSH'nin antioksidan özelliği sisteinin tiyol grubundan ileri gelmektedir. GSH süperoksit radikali, hidroksil radikali ve hidrojen peroksit ile direkt tepkimeye girerek antioksidan özellik göstererek oksidatif zararı önler. Ayrıca proteinlerdeki -SH gruplarını oksidasyona karşı korumaktadır (Lushchak 2011, Sies 1999, Shimizu ve Morita 1992).

Ürik Asit

Ürik asitin antioksidan özelliğini hakkında değişik görüşler ileri sürülmüştür. Bazı kaynaklara göre C vitaminini oksidasyondan koruyarak, bazılarında göre geçiş metal iyonlarını (Fe, Cu) bağlayarak, bir bölümüne göre de radikal temizleyicisi olarak (süperoksit radikali, hidroksil radikali) antioksidan etki gösterdiği savunulmaktadır (Yu 1998).

Seruloplazmin

Seruloplazmin bakır bağlayıcı bir glikoproteindir. Oksidoredüktaz etkisi sayesinde oksijenden türemiş (örneğin, •OH) SOR'ni etkisizleştirmektedir. Ayrıca, SOR oluşumunu uyaran bakırı da bağlayarak antioksidan özellik göstermektedir (Yu 1994, Memişoğulları 2005).

Transferrin

Transferrin, plazmada yer alan demir bağlayıcı bir glikoprotein yapısındadır ve yaklaşık 1/3'ü demir ile yüklü olup plazmada serbest olarak demir dolaşımını büyük ölçüde önlemektedir. Bu özelliği ile demirin uyardığı serbest radikal oluşumunu engelleyen bir antioksidandır (Burtis ve Ashwood 2005, Memişoğulları 2005).

Ferritin

Dolaşımdaki serbest demiri bağlayarak serbest radikal reaksiyonlarına kolayca girmesini önleyen bir proteindir (Yu 1994).

Bilirubin

Bilirubin fizyolojik bir antioksidandır ve plazma antioksidan aktivitenin %10 – 30’nu bilirubin oluşturur. Zincir kırıcı ve çöpçü etkileri vardır (Hatfield ve Barclay 2004).

2.4.Diyabet ve Oksidatif Stres İle İlişkisi

Reaktif oksijene türleri (ROS) ve reaktif nitrojen türleri (RNS) gibi moleküllerin üretiminin artmasına veya antioksidan savunma sistemleri aracılığıyla ortadan kaldırılmaları esnasında oluşan yavaşlamanın sonucunda denge kaybedilir ve oksidatif stres diye adlandırılan durum meydana gelir. Oksidatif denge, organizmada denge halinde olduğu zaman dokular serbest radikallerden etkilenmezler (Taş ve ark. 2014).

Diyabette istenmeyen durumların reaktif oksijen türleri ile olan ilgisini gösteren araştırmalarda, enzimatik olmayan glikasyon, sorbitol yol aktivitesi, enerji metabolizmasındaki değişimlerin oluşturduğu metabolik stres, hipoksi ve iskemi-reperfüzyon sonucu meydana gelen doku hasarının serbest radikal üretimini artırıp antioksidan savunma sistemini farklılaştığı anlatılmaktadır (Altan ve ark. 2006, Baynes ve Thorpe 1999, Elmalı ve ark. 2004). Oksidatif stres, mutasyonlar, kanserojen toksinler, radyasyona maruz kalma, ateroskleroz ve diyabet durumunda artış göstermektedir. Diyabette görülen hiperglisemi durumunda, oksidatif stresin arttığı ve antioksidan savunma sisteminin azaldığı bilinmektedir (Wincent ve ark. 2004, Altan ve ark. 2006).

Pankreas adacıklarında KAT, SOD, GSH-Px enzimlerinin diğer dokulara nazaran az seviyede bulunmaktadır. Pankreasın beta hücreleri oksidatif strese karşı daha hassastır ve beta hücrelerinde görülen zararın, hiperglisemiden kaynaklanmaktadır (Robertson ve

ark. 2004). Oksidatif stres ile hiperglisemi arasında yakın ilişki olduğu düşüncesi *invivo* çalışmalar ile de desteklenmiştir. Hidrojen peroksitin (H₂O₂), yüksek reaktiviteye sahip hidroksil radikaline (OH.) dönüşmesinden sonra insülin reseptör sinyal sisteminde etkin olduğu ve insülin tarafından reseptör aracılığı ile düzenlenen sinyal transdüksiyon yollarında önemli olduğu hakkında araştırmacıların görüşleri vardır. Glikasyon aracılı serbest radikal üretiminin insülinin gen ifadesini aza indirdiğini ve beta hücre apoptozuna yol açtığını destekleyen çalışmalar bu görüşü destekler özelliindedir (Aluwong ve ark. 2016, Donath ve ark. 1998). Vasküler komplikasyonlara sahip diyabetik hastalarda, LDL' nin oksidasyonu ile enzimatik olmayan glikasyonda, hiperglisemiden dolayı artışlar görülmektedir (Das ve Chainy 2001). Hiperglisemi aracılı ROS üretimi üç mekanizma ile ifade edilmektedir (Bonnefont-Rousselot 2002).

1.Glikozun Oto-Oksidasyonu ve Süperoksit Üretimi

Geçiş elementi bulunduğunda glukoz, reaktif ketoaldehitlere ve süperoksit anyonuna dönüştürülür. Tepkimeler, süperoksit radikalinin hidrojen peroksit üzerinden aşırı reaktif olan hidroksil radikalini meydana getirmesiyle son bulur. Hücre içi glikoz oksidasyonu ile açığa çıkan NADH solunum halkasında oksidatif fosforilasyon yoluyla ATP üretimi için enerjide kullanılır. Aynı zamanda glukoz miktarı arttığında süperoksit radikalinin üretimi artar. Hücre içindeki ROS üretim yeri mitokondridir. Geçmiş zamanlardaki incelemeler, diyabetteki patolojilerin artmış mitokondriyal ROS üretimi ile ilgili olduğunu desteklemektedir (Brownlee 2001, Green ve ark. 2004, Altan ve ark. 2006).

2. Proteinlerin glikasyonu ve ilerlemiş glikasyon son ürünleri (AGE) oluşumu

Kandaki glikoz seviyesi arttığında proteinler enzim aracılığı olmadan durmadan glikoza bağlanıp kontrolsüz glikasyon tepkimelerine neden olur. Protein glikasyona uğrayınca molekül halindeki oksijene bir adet elektron verme yoluyla serbest oksijen radikali meydana gelir. Enzimatik olmayan glikoz ve protein arasındaki glikasyon reaksiyonları aracılığıyla Schiff bazlarının ardından Amodori ürünleri ve en son olarak ileri glikasyon son ürünleri (AGE) oluşur. AGE'ler, endotelin-1 vasıtasıyla vazokonstriksiyonu artırır

endotelde zarara sebep açabileceği gibi, karmaşık biyokimyasal mekanizmalar aracılığıyla serbest radikal oluşturabilir. AGE' ler proteinlerin yapısal özelliklerini ve fonksiyonlarını değiştirecek kadar olumsuz özelliklere sahiptirler. Yapılan çalışmalarda AGE'lerin, reseptör aracılı mekanizma ile serbest radikallerin artmasıyla beraber hücre içi AGE oluşumunu çoğaldığı görülmüştür. Lipid peroksidasyonunun engellenmesi ile AGE' nin de engellenme durumu hücre içi AGE oluşumu ile lipid peroksidasyonu arasındaki ilişkiyi gösterir. Glukoz ile dolaşımdaki ve dokuların yapısındaki proteinler arasında gelişen bir tepkimedir, sonuçta glikozilasyon ürünleri (AGE) meydana çıkar. Bu reaksiyon, diyabetlilerde normal bireylere oranda en az iki kat fazladır ve bu son ürün AGE'ler doku zararına sebep olur (Taniyama ve ark. 2003, Griendling ve FitzGerald 2003, Dündar ve Aslan 2000).

3. Poliöl yolu

Hiperglisemi duruunda poliöl yolunda sorbitol miktarı artar. Su tutma kapasitesi fazla olan sorbitolün bazı dokularda birikmesi hücre hasarına yol açar (Sacks 1999). Kan glüköz düzeyi arttığında poliöl yolunun aktivasyonu ile NADH/ NAD⁺ miktarı çoğalınca enzimatik olmayan glikasyon ile diaçilgliserol sentezi artar. Bu durum protein kinaz C aktivitesini tetikler ve diyabette vasküler komplikasyonlar görülür. Redükte glutatyonun ve NO gibi vazodilatörlerde azalma diyabetik komplikasyonların gelişmesinde rol oynamaktadır (Sacks 1999, Ostenson 2001, Upinski 2001, Das ve Chainy 2001). Glüközün sorbitol yolu ile fruktoza ve sorbitola dönüştürülmesiyle Na⁺ - K⁺ ATP- az aktivitesi azalır. Sinirde iletim hızı için bu enzimin aktivitesi çok önemlidir. Sorbitol bir doku toksiniymiş gibi davrandığı için retinopati, nöropati, katarakt, nefropati ve kalp hastalığı patogenezine zemin hazırlar (Soriano ve ark. 2001, Bonnefont-Rousselot ve ark.2000, Bukan ve ark. 2004).

2.5. *Quercus ithaburensis* (Meşe Palamudu) ve Diyabet ile ilişkisi

Quercus (meşe) kayıngiller familyasından, uzun ömürlü ağaç görünüşünde, kış mevsiminde yaprağını döken ya da her daim yapraklı odunsu bitkilerden olup (Şekil 2.1.), Türkiye Florasında önemli bir yer tutarlar. Ülkemizde kayıngiller familyası içinde

gerek takson sayısınınca gerekse kapladığı orman alanı bakımından en önemli tür meşelerdir.



Şekil 2.1 *Quercus ithaburensis* (<https://www.1organik.com/mese-palamudu-mese-agaci-hakkinda-bilgi.html>)

Ülkemizde yetişen 18 *Quercus* türü ve bunlardan 6 tanesinin 11 alt türü bulunmaktadır. Aynı zamanda 4 adet endemik türü vardır. Bir Doğu Akdeniz bitkisi olan *Quercus ithaburensis* Decne subsp. *macrolepis* (Kotschy) Hedge et Yalt. (Palamut meşesi) (Fagaceae)'in dünyadaki yayılış alanları incelendiğinde, en geniş yayılış alanı Türkiye de görülmektedir. Batıya doğru; Yunanistan, Arnavutluk, İtalya, Balkanlar, Güney Avrupa, doğuya doğru ise; Suriye, İsrail ve Ürdün doğal yayılış alanını oluşturmaktadır. Türkiye'de ise Trakya, Batı, Orta, Güney Anadolu ve Güneydoğu Anadolu'da yetişmektedir (Leela ve Satirapipathkul 2011).

Meşeler; odunlarının anatomisi, meyvelerinin olgunlaşma süresi, yaprak ve kabuk özelliklerine göre 3 gruba ayrılmaktadır. Akmeşeler; saplı meşe (*Quercus Robur*), sapsız meşe (*Quercus Petraea*), Istranca meşesi (*Quercus Hartwissiana*), Macar meşesi (*Quercus Frainetto*), kasnak meşesi (*Quercus Vulcanica*), Doğu Karadeniz meşesi (*Quercus Pontica*), mazı meşesi (*Quercus Infectoria*), tüylü meşe (*Quercus Pubescens*) ve İspir meşesi (*Quercus Macranthera*) gibi türlerden meydana gelir. Kırmızı meşeler ise, Lübnan meşesi (*Quercus Libani*), Makedonya meşesi (*Quercus Trojana*), saçlı meşe (*Quercus Cerris*), İran palamut meşesi (*Quercus Brantii*), Anadolu palamut meşesi (*Quercus Ithaburensis*)'nden oluşur (Umachigi ve ark. 2008).

Q. ithaburensis (palamut meşesi) eski zaman insanların yeme alışkanlıklarında önemli olduğu gibi günümüzde halâ insan ve hayvan yiyeceği olarak tüketilmektedir. Anadolu'nun fakirlik döneminde pek çok vilayette insanlar meşe palamutunu öğütürerek un haline getirmiş bazen arpa ile karıştırıp bazende su ile karıştırıp ekmek yapmışlardır (Ertuğ ve ark. 2004). Günümüzde ise başta Mersin'in Yanıktepe yöresi olmak üzere Anadolu'nun çoğu yerleşiminde meşe palamutları ateşte közlenerek tüketilmektedir. Tokat ili civarında palamut meşesinin meyveleri taze, kavrulmuş ya da kaynatılmış halde gıda maddesi olarak yenilmektedir (Gökhan ve Ayhan 2001).

Kurtuluş Savaşı sırasında Anadolu meşe meyvelerinin savaş ve yokluk dönemlerinde atalarımızı açlıktan kurtarmıştır. Hatta bu bilgi ağaçlarda hiç meyve kalmadığı o yıllara tanıklık edenlerce aktarılmaktadır. Binlerce yıl öncesinde, tarımın gelişmediği zamanlarda, meşe palamutunun beslenme ve insanların yaşam mücadelelerinde önemli yere sahiptir (Köse ve ark. 2015).

Yapılan araştırmalara göre *Q. ithaburensis* meyvesinde %45-50 oranında nişasta, %2 civarında da protein ve yağ olduğu tespit edilmiştir (Deforce 2009). *Q. ithaburensis* fındık kadar besleyici olmamasına rağmen patates ve kestane kadar yüksek miktarda nişasta içeriğine sahiptir. Ayrıca *Q. ithaburensis* yağı, %53-65 oleik asit, %24-50 linoleik asit içeren özelliğinden dolayı endüstriyel amaçla da kullanılır (Özcan 2007). Meşenin özellikle kıvrıcık tohumları geleneksel olarak tıp alanında kullanılır (Pandey ve Rivzi 2009).

Q. ithaburensis güçlü doğal antioksidan özelliğe sahip olan fenolik asitler, flavonoidler ve tanenler gibi tokoferoller ve fenolik bileşikler birincil biyoaktif bileşiklerdir. Bu bileşenler anti-tümöral, antidiyabetik, anti-allerjik, anti-trombosit, anti-iskemik ve anti-inflamatuar aktiviteler gibi biyolojik fonksiyonlarla ilişkili olup epidemiyolojik çalışmalar kapsamında değerlendirilmiştir (Cantos ve ark. 2003,Süntar ve ark. 2011, Bittar ve ark. 2009, Fernandez ve ark. 2009).

Shahidi ve ark., Contini ve ark. Avrupa *Q. Ìthaburensis*'in biyoaktif bileşiklerini araştırmışlar ve meyve özlerinin çekirdeklerinde daha yüksek antioksidan aktivite olduğunu keşfetmişlerdir. Farklı türlere ait *Q. ithaburensis* kabuklarının yüksek tanen içeriği ile antioksidan aktivitelerini değerlendirmişlerdir (Barreira ve ark. 2008).

Yaptığımız literatür taramalarında, Nicotinamid-Streptozotocin ile tip 2 diyabet oluşturulmuş sıčanlarda *Q. ithaburensis* meyve ekstraktının oksidan–antioksidan sistemler üzerine etkisi ile ilgili bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu amaçla bu tez çalışması, tip 2 diyabet oluşturulmuş sıčanlarda *Q. ithaburensis* meyve ekstraktının oksidan-antioksidan savunma sistemine etkisini araştırmak için planlandı.



3.MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Materyal

3.1.1 Deney hayvanları ve bakım koşulları

Bu çalışmada Uludağ Üniversitesi Deney Hayvanları Yetiştirme ve Araştırma Merkezi'nden sağlanan 40 adet 200-250 g ağırlığında Wistar türü erişkin erkek sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar deneysel çalışmaya başlamadan 3 hafta önce ısısı 18°C- 22°C arasında sabit tutulan özel odaya alındı. Üç sıçan bir kafeste olacak şekilde yerleştirildi ve standart diyet (pelet) yem ile beslendiler. Sıçanların su ve yem alımları serbest bırakıldı.

3.1.2. Deney hayvanlarının gruplandırılması

Deney grupları; her biri 10 sıçandan olmak üzere toplam dört gruba ayrıldı:

Grup 1: Normal kontrol (K)

Grup 2: Kontrol+*Quercus ithaburensis D.* ekstresinin içme suyu ile verilimi (K+QID)

Grup 3: Diyabet (D)

Grup 4:Diyabet+*Quercus ithaburensis D.*ekstresinin içme suyu ile verilimi (D+QID)

Çalışma Uludağ Üniversitesi Deney Hayvanları Yetiştirme ve Araştırma Merkezinin etik koşullarına uygun olarak planlandı.

3.1.3. Diyabetin oluşturulması

Sıçanlarda Tip 2 diyabet oluşturmak için ilk olarak serum fizyolojikte çözülen nikotinamidin (45 mg/kg) intraperitoneal enjeksiyonu yapıldı ve sonrasında streptozotocin (STZ), pH'ı 4.5 olan 20 mM sodyum sitrat tamponu içinde çözülüp ve sıçanlara tek doz (65 mg/kg) intraperitoneal olarak enjekte edildi (Taş ve ark. 2014). Diyabet grubunu oluşturan sıçanların STZ enjeksiyonundan 48 saat sonra kuyrukları kesilerek alınan kanda glikoz düzeyleri 200 mg/dl ve üzerinde olduğu tespit edildiğinde deneysel çalışma başlatıldı.

3.1.4. *Q. ithaburensis*.ekstresinin hazırlanması

Kaz Dağı eteklerinden toplanan toz halindeki 4 g *Q. ithaburensis* (toprak üstü kısmı) bitkisi, 150ml su ve %70'lik etil alkol çözeltisi ile karıştırıldıktan sonra ekstrasyon cihazı olan Emilmak'ta 2 atm basınçta 40°C de ve 120rpm'de 6 saat süre ile işleme tabi tutuldu. Elde edilen ekstraksiyon çözeltisi vakumlu evaporatör cihazı olan Sindirmek cihazında 0.3 atm 45° C de 120 rpm'de 3 saat süre ile buharlaştırıldı, ekstrakt çözeltisinde kalan su fazı SprayDry cihazında 3500m³/dk hava ile ve aynı zamanda 42°C sıcaklıkta kurutularak toz haline getirildi ve çalışmaya kadar -20 ° C'de steril vidalı şişelerde saklandı .

3.1.5. *Q. ithaburensis* ekstresinin verilışı

Q. ithaburensis ekstresi grup 2 ve grup 4'teki sıçanlara 21 gün süre ile %5 oranında içme sularına ilave edildi. Bütün deney gruplarının içme suları ve yemleri günlük olarak hazırlandı ve deney süresi boyunca 24 saatlik yem ve su tüketimi kontrol edildi. Kan glikoz düzeyleri ve vücut ağırlıkları ise haftada bir kez olmak üzere ölçüldü. Kan glikoz düzeyleri sıçanların kuyrukları kesilerek alınan kanda glukometre kullanılarak (AccutrendGlucometer ROCHE DiagnosticsProducts, Almanya) ölçüldü.

3.1.6. Örneklerin toplanması

Deney süresi bitiminde izofloran anestezisi altında sıçanların kalplerinden ponksiyon yöntemi ile kan alınır ve alınan kanlar, lityum heparinli tüpler ve kuru tüplere konmak üzere ayrıldı. Kalp, böbrek, karaciğer ve iskelet kası (*musculus gastrocnemius*) dokuları ise kan alınımının hemen ardından serum fizyolojik ile yıkandı ve çalışılmaya kadar -20°C'de saklandı. Deneyler için kullanılacak olan bu kan örnekleri deneye başlamadan önce 3000 rpm'de 15 dakika santrifüj edildi, serum ve plazmaları ayrıldı. Hemen çalışılmayacak olan parametreler için ayrılan kan örnekleri ise -20°C'de saklandı. Lityum heparinli tüplerden GPX ve SOD ölçümleri için 40 µl ve plazma MDA tayini için 100 µl kan örneği kullanıldı. Kuru tüplerden ise insülin için 100 µl, PON tayini için 25 µl, ARE tayini için 3 µl ve lipid ölçümleri (total kolesterol, HDL-K, trigliserit) için ise 500 µl kan örnekleri kullanıldı.

3.1.7. Deneyde kullanılan araç, gereçler ve kimyasal maddeler

1. Spektrofotometre, “BeckmanCoulterDu 730 Uv/Vis” (ABD)
2. Santrifüj, “HettichRotofix 32” (Almanya)
3. Santrifüj“Eppendorf5415 D” (Almanya)
4. Homojenizatör “Heidolph RZR 2020” (Almanya)
5. Vortex, “HeidolphReax Top” (Almanya)
6. Isıtıcıly mayetik karıştırıcı, “MTOPS MS300HS” (Güney Kore)
7. Hassas terazi, “Kern PC” (Almanya)
8. Derin dondurucu (-20°C), “Uğur” (Türkiye)
9. Buzdolabı, “Arçelik” (Türkiye)
10. Mikroplatespektrofotometre, “Biotek µQuant” (ABD)
11. İnkübatör, “Thermo Scientific LabsystemsİEMS Incubator/Shaker HT” (Finlandiya)
12. Accutrendbloodglucosemeters (Almanya)
13. Klinik kimya analiz cihazı, “Abbott ARCHITECT c8000” (ABD)
14. Otomatik pipet (100-1000 µL), “BiohitProline Plus” (Almanya)
15. Otomatik pipet (20-200 µL), “BiohitProline Plus” (Almanya)
16. Otomatik pipet (20-300µL), “Eppendorf” (Almanya)
17. Pipet ucu (100-1000 µL), “CappExpell” (Danimarka)
18. Pipet ucu (20-200 µL), “ Corning” (ABD)
19. Pridin (> %99), “Sigma-Aldrich” (ABD) Kat. No: 437611
20. 2-Tiyobarbitürik asit (TBA) (>% 98), “Sigma-Aldrich” (ABD) Kat. No:T5500
21. Trikloroasetik asit (TCA), “Merck” (Almanya) Kat. No: 100807
22. Potasyum klorür (KCL), “BioshopCanadaInc.” (Kanada) Kat. No: POC308
23. Sodyum dodesil sülfat (SDS), “Merck” (Almanya) Kat. No: 817034
24. Asetik asit gliseal %99,5-%100, “Carlo Erba” (Fransa) Kat. NO:CE.302011
25. 1-Bütanol, “Merck” (Almanya) Kat. NO:101990
26. Sodyum hidroksit, "Merck" (Almanya) Kat. no: 6462
27. Sodyum klorür, "Merck" (Almanya) Kat. no: 6400
28. Tetramethoxypropane, “Sigma-Aldrich” (ABD) Kat. No: BCBP6297V
29. Sodyumsitrat, “Sigma-Aldrich” (ABD) Kat. No:6104939

30. 2-Propanol ,“Sigma-Aldrich” (ABD) Kat. No:278475
31. Streptozotocin (STZ), “SantaCruzBiotechnology- Chemcruz” (ABD) kat No: U-9889
32. *Q. ithaburensis* ekstraktı, Kale Firması, Edremit-BALIKESİR.

3.1.8. Deneyde kullanılan ticari kitler

1. RatGlutathione peroxidase (GPX) 96 ELİSA Kit, “YL Biotech” (Shangay) Kat No: YLA0119RA
2. RatSuperOxidaseDismutase (SOD) 96 ELİSA Kit, “YL Biotech” (Shangay) Kat No: YLA0115RA
3. RAT Insulin (INS) 96 ELİSA Kit, “Elabscience” (ABD) Kat. No: E-EL-R2466
4. Full Automated Paraoxsanase-1 (PON-1) Enzym Activity Kit, “RelAssayDiagnostics” (Türkiye)
5. Arylesterase (ARE) Assay Kit, “RelAssayDiagnostics” (Türkiye)

3.2. Yöntem

3.2.1. Doku MDA düzeyi ölçümü

Ohkawa ve arkadaşlarının (1979) tanımladığı yönteme göre dokulardaki MDA düzeyleri spektrofotometrik olarak ölçüldü. Dokularda (kalp, karaciğer, böbrek ve iskelet kası) lipit peroksitleri, 2-tiyobarbitürik asit (TBA) ile 100°C sıcaklıkta bir kromojen oluşturdu. Oluşan bu kromojene n-bütanol ilave edildi ve bunun sonucunda oluşan renk şiddeti 532 nm’de spektrofotometrik olarak ölçüldü.

Hesaplama: Numune absorbanısı / Standart absorbanısı X Standart konsantrasyonu
(100 mg/dL) = nmol/mg doku

Çizelge 3.1. Doku MDA ölçümü ve deneyin yapılışı

| | Ayıraç körü | Standart | Örnek |
|--|--------------------|-----------------|----------------|
| | 0.2 ml. distile su | 0.2 ml standart | 0.2g.Homojenat |
| Sodyum dodesil sülfat | 0.2 Ml | 0.2 Ml | 0.2 mL |
| Asetik asit | 1.5 mL | 1.5 mL | 1.5 mL |
| Tiyobarbitürikasit(TBA) | 1.5 mL | 1.5 mL | 1.5 mL |
| Distile su | 0.6 mL | 0.6 mL | 0.6 mL |
| Vortekslenildi.60 dk kaynatıldı ve buzlu suda soğutuldu. | | | |
| Distile su | 1 mL | 1 mL | 1 mL |
| N-Bütanol / Piridin | 5 mL | 5 mL | 5 mL |
| Vortekslenildi 20dk 3000 rpm' de santrifüj edildi. Üst faz absorbans532 nm' de köre karşı okundu. | | | |

3.2.2. Plazma MDA düzeyi ölçümü

Malonaldehit'in (MDA), TBA ayıracağı ile asidik ortamda yüksek ısıya etkisi ile pembe renkli bir kompleks oluşturması ve oluşan bu rengin 535 nm' despektrofotometrik olarak ölçülmesi yöntemi ile yapıldı (Kamal ve ark. 1989).

Hesaplama: $N_{ABS} / S_{ABS} (0,084) \times 10 \text{ nmol/ml} = \text{TBA/ml plazma}$

Çizelge 3.2. Plazma MDA ölçümü ve deneyin yapılışı

| | Numune | Standart | Kör |
|---|----------------|------------------|--------------------|
| | 0.25 ml plazma | 0.25 ml standart | 0.25 ml distile su |
| %20Trikloroasetik asit (TCA) | 2.5mL | 2.5mL | 2.5mL |
| %0.67Tiyobarbitürik asit (TBA) | 1mL | 1mL | 1mL |
| Vortekslenildi ve 30dk kaynatıldıktan sonra buzlu suda soğutuldu. | | | |
| N-Bütanol | 4mL | 4mL | 4mL |
| Vortekslenildi 35dk 3000 rpm' de santrifüj edildi. Üst faz absorbans. 535nm' de köre karşı okundu. | | | |

3.2.3. Serum lipit (TK, TG ve HDL-K) düzeylerinin ölçümü

Serum lipit (TK, TG ve HDL-K) düzeyleri, fotometrik olarak “Abbott ARCHITECT c8000” otoanalizöründe ölçüldü ve mg/dLolarak ifade edildi.

3.2.4. İnsülin enzim düzeyinin belirlenmesi

Deneyin prensibi; elisa kiti kullanılarak insülin enzim düzeyi(Sandiviç-Eliza metodunu içeren “Elabscience, RAT Insulin (INS)”) tayin edildi ve sonuçlar spektrofotometrede okundu. Kit içerisinde çıkan mikro kuyucuklu plaka, sıçan-insülinine özgü bir antikor (INS) ile kaplanmış olup standart ile örnekler bu mikro kuyucuklarakonuldu. Böylece konulan bu standart ve örnekler mikro kuyucuk içerisindeki spesifik antikor ile kombine edilmiş oldu. Daha sonra, sıçan INS ve Avidin-HorseradishPeroksidaz (HRP) konjugatına özgü biyotinlenmiş tespit antikorunu, her mikro plakaya ardı ardına ilave edilerek inkübe edildi. Kit içerisinde yer alan “serbest bileşenler çözeltisi” mikro kuyucuklara eklenip yıkandı ve sonra substrat çözeltileri mikro kuyucuklara eklendi. Kontrol kuyucukları olan “Rat INS, “biyotinlenmiş tespit antikorunu” ve Avidin-HRP konjugatı” antikor ile girdiği tepkime sonunda mavi renkte olduğu gözlemlendi ve sonrasında kit içerisinde yer alan “Stop çözeltisi” eklenerek enzim-substrat tepkimesi sonlandırıldı. Tepkimenin sonlanması ile daha önceden oluşan mavi rengin sarı renge döndüğü gözlemlendi.

Deneyin yapılışı; 100 µl standart ve örnekler kuyucuklara eklendi ve 90 dakika 37°C’ de inkübe edildi. Kuyucukların içerisinde yer alan sıvılar alındı. Ardından kuyucukların üzerine 100 µl “Biotinleşmiş tespit çözeltisi” eklendi ve 1 saat 37°C de inkübe edildi. Kuyucuklar içerisinde bulunan sıvılar tekrardan alındı ve 3 kere yıkandı. Daha sonra kuyucukların içerisine 100 µl “HRP konjugatı” eklendi ve 30 dakika 37°C de inkübe edildi. Tekrardan kuyucuklar içerisindeki sıvılar alındı ve 5 kere daha yıkandı. Ardından 90 µl “substrat ayırıcı” eklendi ve 15 dakika 37°C de inkübe edildi. Kuyucuklara 50 µl “stop çözeltisi” eklendi. Stop çözeltilisinin eklenmesiyle birlikte hemen 450 nm’de optik yoğunluk (OD) değerleri spektrofotometrik olarak ölçüldü ve istatistiksel olarak değerlendirildi. Deney için kullanılan örneklerin optik yoğunluk (OD) değerleri, sıçan

INS düzeyi OD'sinin standart bir eğrisi alındı ve kıyaslanarak hesaplanması yapıldı ve sonuçlar ng/mL olarak ifade edildi.

3.2.5. Paraoksanaz enzim aktivitesinin ölçümü

Paraoksanaz enzim aktivitesi, “RelAssayDiagnostics, “Full Automated Paraoksanase-1 (PON-1) Enzym Activity Kit” kullanılarak kinetik spektrofotometrede tayin edildi. Deneyin prensibi; deneyde kullanılan örneklerdeki paraoksanaz enziminin, reaksiyon ortamındaki paraoksan substratını hidroliz etmesi ve oluşan ürünün absorbanstaki artışının absorbanstaki spektrumuna uygun dalga boyunda kinetik olarak izlenmesine dayanmaktadır. Sonrasında non-enzimatik hidroliz değeri, örnek değerinden çıkarılarak enzim aktivitesine ait net değerler hesaplandı. Sonuçlar dakikada bir mikromolar substratın hidrolizine eşit olan Ünite/Litre cinsinden ifade edildi. Deneyde kullanılan ayıraçlar ve deneyin yapılma aşamaları çizelge 3.3’ de verilmiştir.

Çizelge 3.3. Deneyde kullanılan ayıraçlar ve deneyin aşamaları

| | |
|-----------------------|---------|
| Örnek hacmi | 25 µl |
| Ayıraç 1 hacmi | 500 µl |
| Ayıraç 2 hacmi | 25 µl |
| Dalgaboyu | 412nm |
| Okuma yöntemi | Kinetik |

Deneyin yapılışı; spektrofotometre kütetine 500 µL “ayıraç 1” konuldu ve üzerine 25 µL örnek ilave edildi, karıştırıldı. Daha sonra üstüne 25 µL “ayıraç 2” eklendi ve karıştırıldı. Tam ekleme anında bir kronometre de zaman başlatıldı. Hızlı bir şekilde spektrofotometrede 412 nm’ dalga boyunda absorbanstaki değerleri ölçüldü ve 30. saniye ile 150. saniyelerde ki absorbanstaki değerleri alınarak hesaplandı.

Hesaplama: Sonuç (U/L) = [(150. Saniye ABS – 30. Saniye ABS) /2] x 1202,84

3.2.6. Arilesteraz enzim aktivitesinin ölçümü

Arilesteraz enzim aktivitesi için “RelAssayDiagnostics, Arylesterase (ARE) Assay Kit” kullanıldı ve spektrofotometrik olarak tayin edildi. Deneyin yapılmasında kullanılan ayıraçlar çizelge 3.4.’de verilmiştir

Çizelge 3.4. Deneyde kullanılan ayıraçlar

| | |
|---------------------------|--------|
| Seyreltmeörnekleri | 3 µl |
| Ayıraç 1 hacmi | 260 µl |
| Ayıraç 2 hacmi | 10 µl |
| Ayıraç 3 hacmi | 80 µl |

Deneye başlamadan önce örnekler kit içerisinde yer alan seyreltme çözeltisi ile 1’e 100 oranında seyreltilti. Yine kit içerisinde yer alan “ayıraç 1” örneklerin üzerine ilave edildi ve 548 nm dalga boyunda birinci absorbans değeri ölçüldü. Kit içerisindeki “ayıraç 2” ve “ayıraç 3” de örnekler üzerine eklendi, yaklaşık 2-3 dakika sonra son absorbans değeri 700 nm’de ölçüldü ve sonuçlar ng/ml olarak ifade edildi.

3.2.7. Plazma SOD enzimin miktarının kantitatif ölçümü

Immunoassay Sandiviç-Enzimini temel alan bu yöntemde “YL Biotech, RatSuperOxidaseDismutase (SOD)” elisa kiti kullanılarak SOD enzim düzeyi spektrofotometrikolarak ölçüldü. İlk olarak deneyde kullanılacak olan tüm ayıraçlar, örnekler ve standartlar hazırlandı.Hazırlanan örneklere daha sonra standartlar ve ELISA çözeltileri eklendi ve reaksiyonun gerçekleşmesi için örnekler 60 dakika 37°C’de inkübe edildi. İnkübe edildikten sonra örnekler 5 defa yıkandı. Kit içerisinde yer alan “Kromojen A” ve “Kromojen B” çözeltileri örneklere eklenerek renk oluşumunun gerçekleşmesi için 10 dakika 37°C’de tekrar inkübe edildi. Daha sonra oluşan reaksiyonu durdurmak için kit içerisinde bulunan “Stop Çözeltisi” eklendi. Reaksiyonun bitiş noktasının tespit edilebilmesi için örnekler 10 dakika içerisinde 450 nm dalga boyundaspektrofotometrik

(Mikroplatespektrofotometre, “Biotek µQuant”) olarak ölçüldü ve sonuçlar ng/ml olarak ifade edildi.

Analiz aralığı: 0,05 ng/ml - 20 ng/ml

Hassaslık: 0,016 ng/ml

3.2.8. Plazma GPX enzim miktarının kantitatif ölçümü

ImmunoassaySandiviç-Enziminikullanma esasına dayanan bu yöntemde “YL Biotech, RatGlutationeperoxidase (GPX)” elisa kiti kullanılarak GPX enzim miktarı spektrofotometrikolarak ölçüldü. Deneye başlamadan önce deneyde sırasında kullanılacak olan tüm ayıraçlar, örnekler ve standartlar hazırlandı. Hazırlanan bu örnekler daha sonra standartlar ve ardından ELİSA çözeltisi eklendi. Reaksiyonun gerçekleşmesi için örnekler 60 dakika 37°C’de inkübe edildi. Örnekler inkübasyondan sonra 5 kere yıkandı. Kit içerisinde yer alan “Kromojen A” ve “Kromojen B” çözeltileri örnekler eklendi ve renk oluşumunun gerçekleşmesi için 10 dakika 37°C’de tekrar inkübasyon yapıldı. Daha sonra oluşan reaksiyonu durdurmak için kit içerisinde çıkan “Stop Çözeltisi” örnekler eklendi. Reaksiyonun bitiş noktasının tespit edilebilmesi için 10 dakika içerisinde örnekler 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik (Mikroplatespektrofotometre, “Biotek µQuant”) olarak ölçüldü ve sonuçlar ng/ml olarak ifade edildi.

Analiz aralığı:0,5 ng/ml – 200 ng/ml

Hassaslık: 0,24 ng/ml

3.2.9. İstatiksel analiz

İstatistiksel değerlendirme için SPSS (Statistical Packages of SocialSciencesfor Windows Standart Version23.0) paket programı kullanıldı. Veriler aritmetik ortalama (ort) ± ortalamanın standart hatası (SEM) olarak verildi. Gruplar arasındaki farkı karşılaştırmak için Kruskal Wallis testi yapılarak anlamlılık değeri p<0,05 olan sonuçlara ise Mann-

Whitney U testi uygulandı. Testlerde $p < 0,05$ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

Yem, Sıvı, Vücut Ağırlığı Değerleri

Kontrol+*Q. ithaburensis* grubu, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, yem alımında (sırasıyla $22,8 \pm 0,4$ g/24s ve $24,1 \pm 1,3$ g/24s), sıvı alımında (sırasıyla $45 \pm 1,4$ mL/24s ve $41 \pm 1,3$ mL/24s) ve vücut ağırlığında (sırasıyla $300 \pm 3,1$ g ve 288 ± 7 g) istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmadı.

Diyabet grubunda, kontrol grubuna göre, yem alımı (sırasıyla $34,1 \pm 0,5$ g/24s ve $24,1 \pm 1,3$ g/24s, $p < 0,05$) ve sıvı alımında (sırasıyla $85 \pm 1,3$ mL/24s ve $41 \pm 1,3$ mL/24s; $p < 0,01$) istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanırken, vücut ağırlığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmadı (sırasıyla $298 \pm 4,5$ g ve 288 ± 7 g;).

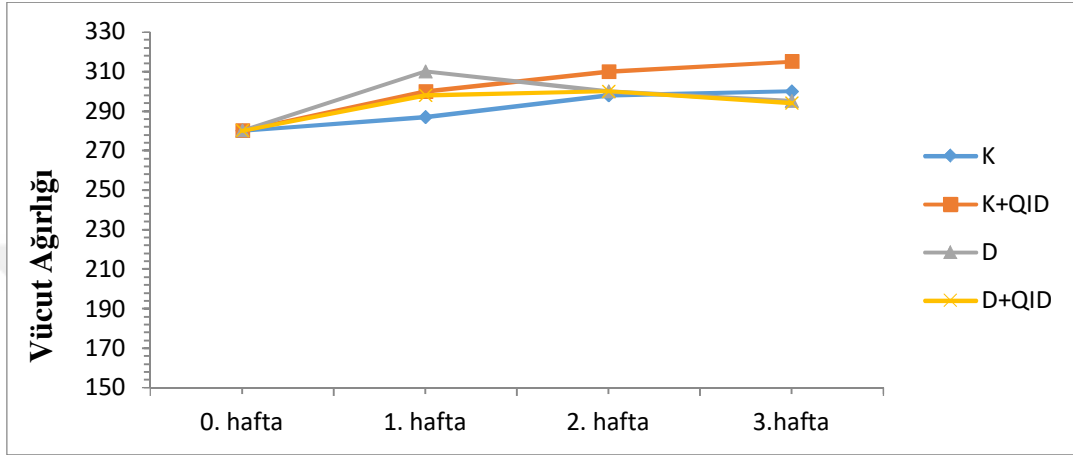
Diyabet +*Q. ithaburensis* grubunda, diyabet grubuna göre yem alımında (sırasıyla; $30,2 \pm 0,46$ g/24s ve $34,1 \pm 0,5$ g/24s; $p < 0,01$) ve sıvı alımında (sırasıyla $76 \pm 2,3$ mL/24s ve $85 \pm 1,3$ mL /24s; $p < 0,05$) istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanırken, vücut ağırlığında ise istatistiksel olarak bir anlam saptanmadı (sırasıyla 289 ± 6 g ve $298 \pm 4,5$ g) (Şekil 4.1, Çizelge 4.1).

Glikoz ve İnsülin Değerleri

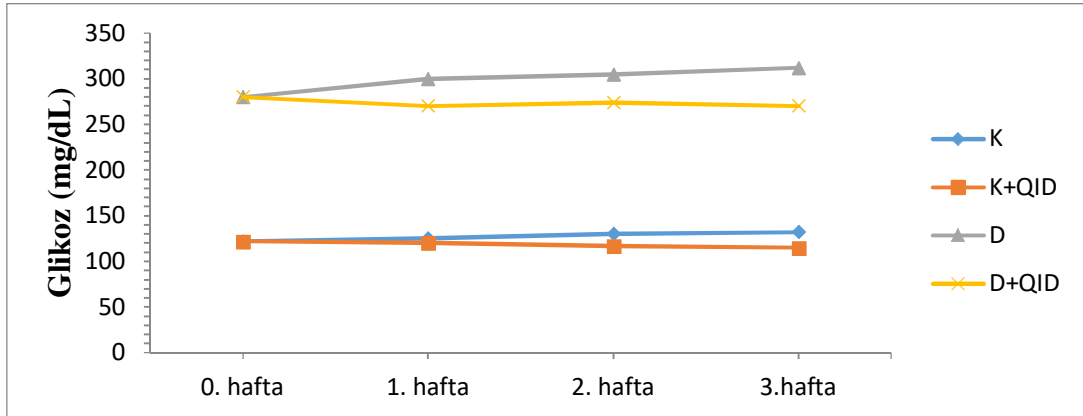
Kontrol+ *Q. ithaburensis* grubu, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında kan glikoz düzeylerinde anlamlı bir azalma saptanırken (sırasıyla; $118,5 \pm 2,5$ mg/dL ve $133,6 \pm 3,2$ mg/dL; $p < 0,05$), serum insülin (sırasıyla $1,7 \pm 0,2$ ng/mL ve $1,7 \pm 0,1$ ng/mL) düzeylerinde istatistiksel olarak anlam saptanmadı.

Diyabet grubunda, kontrol grubuna göre kan glikoz düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanırken (sırasıyla 294 ± 18 mg/dL ve $133,6 \pm 3,2$ mg/dL; $p < 0,01$), serum insülin düzeyinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı (sırasıyla; $0,6 \pm 0,06$ ng/mL ve $1,7 \pm 0,1$ ng/mL; $p < 0,01$).

Diyabet +*Q. ithaburensis* grubu, diyabet grubu ile karşılaştırıldığında kan glikoz düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanırken (sırasıyla; $278,4 \pm 5,6$ mg/dL ve 294 ± 18 mg/dL; $p < 0,01$) serum insülin düzeylerinde ise (sırasıyla $1,02 \pm 0,03$ ng/mL ve $0,6 \pm 0,06$ ng/mL; $p < 0,01$) istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptandı (Şekil 4.2, Çizelge 4.1).



Şekil 4.1. Kontrol (K), Kontrol+*Quercus ithaburensis* (K+QID), Diyabet (D), Diyabet+*Quercus ithaburensis* (D+QID) gruplarında 3 haftalık periyotta meydana gelen vücut ağırlığı değişimi.



Şekil 4.2. Kontrol (K), Kontrol+*Quercus ithaburensis* (K+QID), Diyabet (D), Diyabet+*Quercus ithaburensis* (D+QID) gruplarında 3 haftalık periyotta meydana gelen kan glikoz değişimi.

Çizelge4.1.Kontrol (K),Kontrol+*Quercus ithaburensis* (K+QID), Diyabet (D), Diyabet+*Quercus ithaburensis* (D+QID) gruplarında yem, sıvı alımı, vücut ağırlığı, glikoz ve insülin değerleri (Ort ± SEM).

| Parametreler | K | K+QID | D | D+QID |
|---------------------|------------|---------------------------|---------------------------|----------------------------|
| Yem alımı (g/24s) | 24,1 ± 1,3 | 22,8 ± 0,4 | 34,1 ± 0,5 ^{a*} | 30,2± 0,46 ^{b**} |
| Sıvı alımı (mL/24s) | 41 ± 1,3 | 45 ± 1,4 | 85 ± 1,3 ^{a**} | 76 ± 2,3b* |
| Vücut ağırlığı (g) | 288 ± 7 | 300 ± 3,1 | 298 ± 4,5 | 289 ± 6 |
| Glikoz (mg/dL) | 133,6± 3,2 | 118,5 ± 2,5 ^{a*} | 294± 18 ^{a**} | 278,4 ± 5,6 ^{b**} |
| İnsülin (ng/mL) | 1,7 ± 0,1 | 1,7 ± 0,2 | 0,6 ± 0,06 ^{a**} | 1,02 ± 0,03 ^{b**} |

^a : Kontrol grubu ile karşılaştırma. ^b : Diyabet grubu ile karşılaştırma
İstatistiksel anlamlılık düzeyi: * p< 0.05, **p< 0.01

Lipit Değerleri

Kontrol+*Q. ithaburensis* grubunda, kontrol grubuna göre serum total kolesterol düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenirken (sırasıyla 48 ± 1,7 mg/dL ve 60,2 ± 1,5 mg/d; p<0,05); serum trigliserit (sırasıyla 73,5 ± 3,5 mg/dL ve 78,4 ± 2,2 mg/dL), ve serum yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol düzeylerinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gözlenmedi (sırasıyla 51,1± 1,3 mg/dL ve 50,8 ± 1,9mg/dL). Diyabet grubunda kontrol grubuna göre serum TK (sırasıyla 69,6± 1,8mg/dL ve 60,2 ± 1,5mg/dL; p<0,05) düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanırken; serum TG (sırasıyla 80,6 ± 3,6mg/dL ve 78,4 ± 2,2mg/dL) ve serum serum yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmadı (sırasıyla 54,5 ± 1mg/dL ve 50,8 ± 1,9mg/dL).

Diyabet +*Q. ithaburensis* grubu, diyabet grubu ile karşılaştırıldığında serum TK düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanırken (sırasıyla 60± 2,6 mg/dL ve 69,6± 1,8 mg/dL; p<0,05) ; serum TG (sırasıyla 79,5 ± 3,5 mg/dL ve 80,6 ± 3,6 mg/dL) ve serum serum yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol düzeylerinde ise istatistiksel olarak bir anlam saptanmadı (sırasıyla 55,7 ± 1,6 mg/dL ve 54,5 ± 1 mg/dL) (Çizelge 4.2).

Çizelge 4.2.Kontrol (K),Kontrol+*Quercus ithaburensis* (K+QID), Diyabet (D), Diyabet+*Quercus ithaburensis* (D+QID) gruplarında total kolesterol (TK), trigliserit (TG) ve HDL-Kolesterol (HDL-K) seviyeleri (Ort ± SEM)

| Parametreler | K | K+QI.D | D | D+QI.D |
|----------------|------------|------------------------|-------------------------|-----------------------|
| TK (mg/dL) | 60,2 ± 1,5 | 48 ± 1,7 ^{a*} | 69,6± 1,8 ^{a*} | 60± 2,6 ^{b*} |
| TG (mg/dL) | 78,4 ± 2,2 | 73,5 ± 3,5 | 80,6 ± 3,6 | 79,5 ± 3,5 |
| HDL- K (mg/dL) | 50,8 ± 1,9 | 51,1± 1,3 | 54,5 ± 1 | 55,7 ± 1,6 |

^a : Kontrol grubu ile karşılaştırma. ^b : Diyabet grubu ile karşılaştırma
İstatistiksel anlamlılık düzeyi: * p< 0.05, **p< 0.01

SOD Değerleri

Kontrol+*Q. ithaburensis* grubunda, kontrol grubuna göre plazma SOD düzeylerinde anlamlı bir artış bulundu (sırasıyla 1,59 ± 0,14ng/mL ve 0,94 ± 0,17 ng/mL; p<0,05). Diyabet grubunda kontrol grubuna göre plazma SOD düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış belirlendi (sırasıyla 1,28 ± 0,03 ng/mLve 0,94 ± 0,17 ng/mL; p<0,05). Diyabet +*Q. ithaburensis* grubu,diyabet grubu ile karşılaştırıldığında ise plazma SOD düzeylerinde anlamlı bir artış saptandı (sırasıyla 1,31 ± 0,32 ng/mL ve 1,28 ± 0,03ng/mL).

GPX Değerleri

Plazma GPX düzeylerinde; Kontrol+*Q. ithaburensis* grubu, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında saptanan artış(sırasıyla 12,8 ± 0,53ng/mLve 8,3 ± 1,4ng/mL; p<0,01)ve yine diyabet grubunda kontrol grubuna göre saptanan artışlar istatistiksel olarak anlamlıydı(sırasıyla11,8 ± 0,85 ng/mL ve 8,3 ± 1,4ng/mL; p<0,05).Diyabet+*Q. ithaburensis* grubu diyabet grubu,ile karşılaştırıldığında ise anlamlı bir değişiklik saptanmadı(sırasıyla13,14 ± 0,66 ng/mLve 11,8 ± 0,85ng/mL).

PON ve ARE Değerleri

Kontrol+*Q. ithaburensis* grubu, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, PON aktivitesinde (sırasıyla 144,7 ± 9,8 Ü/Lve 136,5 ± 8,5 Ü/L) ve ARE aktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmedi (sırasıyla 143,1 ± 1,3 Ü/Lve 140,1 ± 2,4 Ü/L). Diyabet

grubunda kontrol grubuna göre, PON aktivitesinde (sırasıyla $52,3 \pm 3,5$ Ü/L ve $136,5 \pm 8,5$ Ü/L; $p<0,01$) ve ARE aktivitesinde (sırasıyla $59,7 \pm 2,4$ Ü/L ve $140,1 \pm 2,4$ Ü/L; $p<0,01$) saptanan azalma anlamlıydı. Diyabet +*Q. ithaburensis* grubunda diyabet grubuna göre PON aktivitesinde (sırasıyla $160,1 \pm 9,5$ Ü/L ve $52,3 \pm 3,5$ Ü/L; $p<0,01$) ve ARE aktivitesinde saptanan artışlar istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $148,7 \pm 7,4$ Ü/L ve $59,7 \pm 2,4$ Ü/L; $p<0,01$)(Çizelge 4.3.).

Çizelge 4.3. Kontrol (K), Kontrol+*Quercus ithaburensis* (K+QID), Diyabet(D), Diyabet+*Quercus ithaburensis* (D+QID) gruplarında plazma Süperoksit Dismutaz (SOD), plazma Glutasyon Peroksidaz (GPX), Paraoksonaz(PON) ve Arilesteraz (ARE) aktivitesi değişimi (Ort \pm SEM)

| Parametreler | K | K+QID | D | D+QID |
|---------------------|-----------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|
| Tüm Kan GPX (ng/mL) | $8,3 \pm 1,4$ | $12,8 \pm 0,53^{a**}$ | $11,8 \pm 0,85^{a*}$ | $13,14 \pm 0,66$ |
| Tüm Kan SOD (ng/mL) | $0,94 \pm 0,17$ | $1,59 \pm 0,14^{a*}$ | $1,28 \pm 0,03^{a*}$ | $1,31 \pm 0,32$ |
| PON (Ü/L) | $136,5 \pm 8,5$ | $144,7 \pm 9,8$ | $52,3 \pm 3,5^{a**}$ | $160,1 \pm 9,5^{b**}$ |
| ARE (Ü/L) | $140,1 \pm 2,4$ | $143,1 \pm 1,3$ | $59,7 \pm 2,4^{a**}$ | $148,7 \pm 7,4^{b**}$ |

^a : Kontrol grubu ile karşılaştırma. ^b : Diyabet grubu ile karşılaştırma
İstatistiksel anlamlılık düzeyi: * $p< 0.05$, ** $p< 0.01$

Doku MDA Değerleri

Kontrol+*Q. ithaburensis* grubunda, kontrol grubuna göre kas doku MDA düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmadı (sırasıyla $342,4 \pm 12$ nmol/mg doku ve $341,4 \pm 16,6$ nmol/mg doku). Karaciğer doku MDA düzeylerinde (sırasıyla $390,1 \pm 18$ nmol/mg doku ve $439,3 \pm 15$ nmol/mg doku) aynı zamanda böbrek doku MDA (sırasıyla $472,8 \pm 23$ nmol/mg doku ve $520,5 \pm 22$ nmol/mg doku) ve kalp doku MDA (sırasıyla $367,9 \pm 18$ nmol/mg doku ve $381,9 \pm 19$ nmol/mg doku) düzeylerinde bulunan değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı değildi.

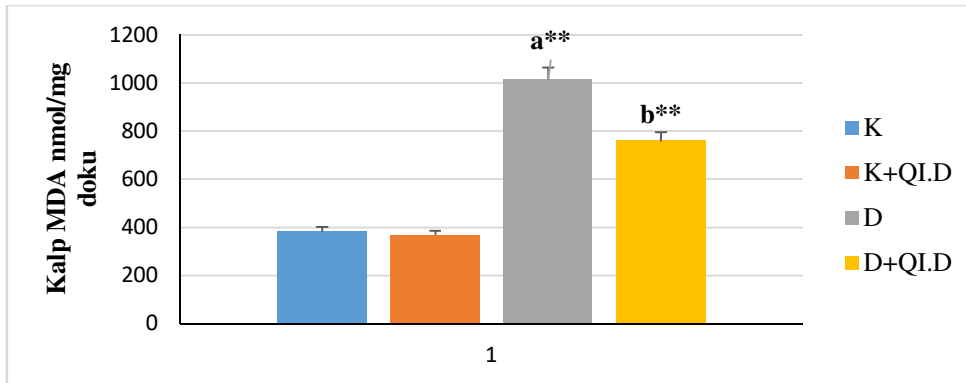
Diyabet grubunda kontrol grubuna göre kalp doku MDA (sırasıyla $1012,8 \pm 52$ nmol/mg doku ve $381,9 \pm 19$ nmol/mg doku; $p<0,01$), böbrek doku MDA (sırasıyla $1047,9 \pm 45$ nmol/mg doku ve $520,5 \pm 22$ nmol/mg doku; $p<0,01$), kas doku MDA (sırasıyla $650,7 \pm 21$ nmol/mg doku ve $341,4 \pm 16,6$ nmol/mg doku; $p<0,01$) ve karaciğer doku

MDA(sırasıyla767,7± 39 nmol/mg doku ve439,3± 15 nmol/mg doku; p<0,01) MDA düzeylerinde saptanan artış istatistiksel olarak anlamlıydı.

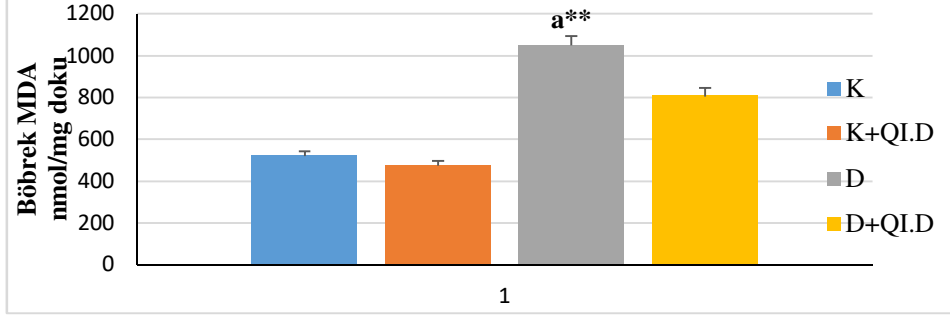
Diyabet +*Q. ithaburensis* grubu, diyabet grubu ile karşılaştırıldığında kalp doku MDA (sırasıyla757,7 ± 37nmol/mg doku ve 1012,8 ± 52nmol/mg doku; p<0,01), kas doku MDA (sırasıyla344,9 ± 45 nmol/mg doku ve650,7 ± 21 nmol/mg doku; p<0,01) ve karaciğer doku MDA (sırasıyla653,2 ± 27 nmol/mg dokuve 767,7± 39 nmol/mg doku; p<0,05) düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanırken, böbrek dokusunda saptanan azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla805,1 ± 41 nmol/mg dokuve 1047,9± 45nmol/mg doku). (Şekil 4.3, Şekil 4.4, Şekil 4.5, Şekil 4.6, Çizelge 4.4).

Plazma MDA Değerleri

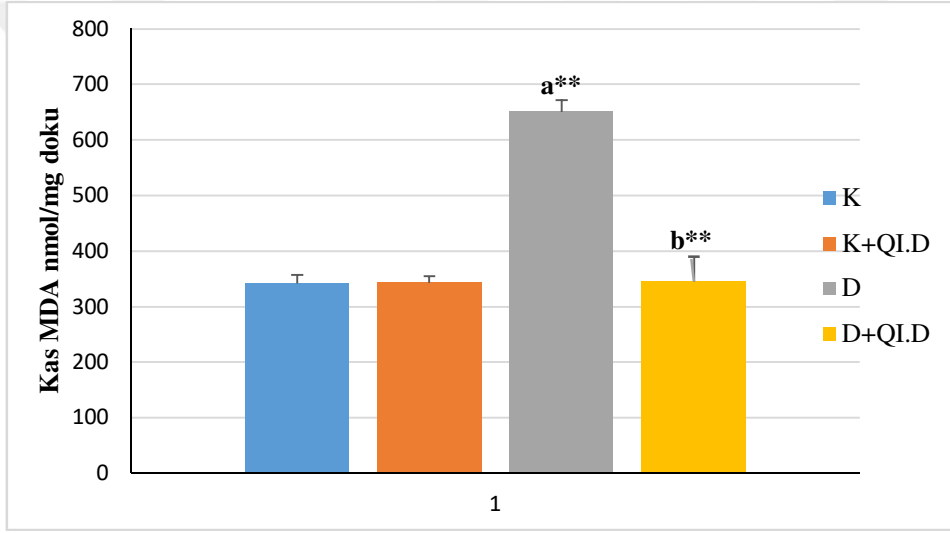
Kontrol+*Quercus ithaburensis* grubu,kontrol grubu ile karşılaştırıldığında plazma MDA düzeylerinde anlamlı bir değişiklik saptanmadı (sırasıyla 9,02 ± 0,23 nmol/mL ve8,7 ± 0,01 nmol/mL). Diyabet grubu, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında plazma MDA düzeylerinde anlamlı bir artış saptanırken(sırasıyla10,7 ± 0,4nmol/mL ve8,7 ± 0,01 nmol/mL; p<0,01), Diyabet+*Q. ithaburensis* grubunda ise diyabet grubuna göre anlamlı bir azalma saptandı (sırasıyla8,4 ± 0,39nmol/mL ve10,7 ± 0,4 nmol/mL; p<0,01)(Şekil 4.7,Çizelge 4.4).



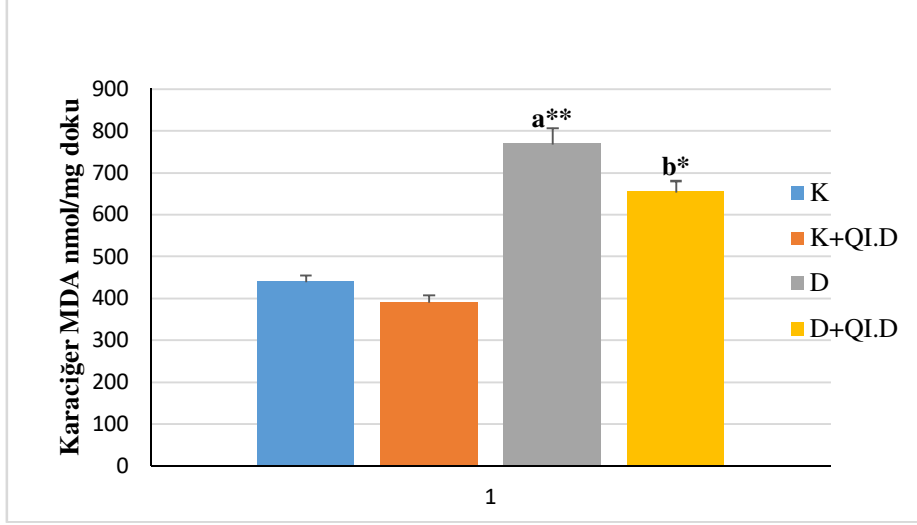
Şekil 4.3.Kontrol (K),Kontrol+*Quercus ithaburensis* (K+QID), Diyabet (D), Diyabet+*Quercus ithaburensis* (D+QID) gruplarındaKalp MDA Düzeyleri.^a : Kontrol grubu ile karşılaştırma ^b : Diyabet grubu ile karşılaştırma. İstatistiksel anlamlılık düzeyi: * p< 0.05, **p< 0.01



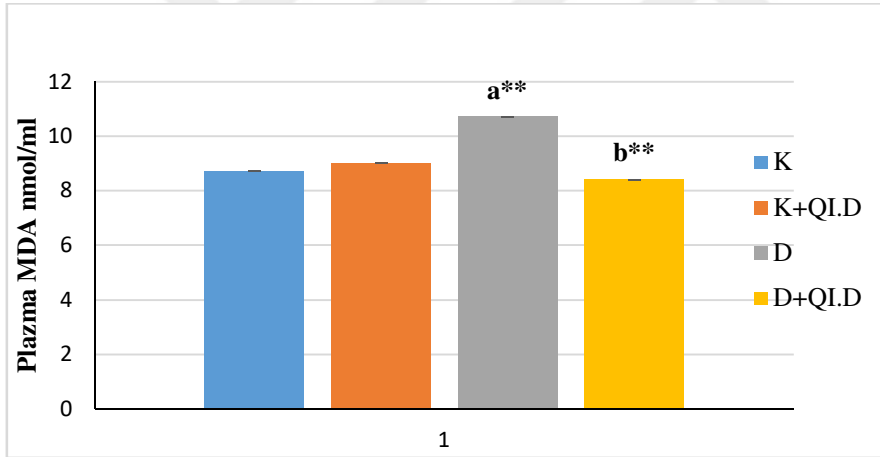
Şekil 4.4.Kontrol (K),Kontrol+*Quercus ithaburensis* (K+QID), Diyabet (D), Diyabet+*Quercus ithaburensis* (D+QID) gruplarında Böbrek MDA Düzeyleri.^a : Kontrol grubu ile karşılaştırma ^b : Diyabet grubu ile karşılaştırma. İstatistiksel anlamlılık düzeyi: * p< 0.05, **p< 0.01



Şekil 4.5.Kontrol (K),Kontrol+*Quercus ithaburensis* (K+QID), Diyabet (D), Diyabet+*Quercus ithaburensis* (D+QID) gruplarında Kas MDA Düzeyleri.^a : Kontrol grubu ile karşılaştırma ^b : Diyabet grubu ile karşılaştırma. İstatistiksel anlamlılık düzeyi: * p< 0.05, **p< 0.01



Şekil 4.6. Kontrol (K), Kontrol+*Quercus ithaburensis* (K+QID), Diyabet (D), Diyabet+*Quercus ithaburensis* (D+ QID) gruplarında Karaciğer MDA Düzeyleri.^a : Kontrol grubu ile karşılaştırma ^b : Diyabet grubu ile karşılaştırma. İstatistiksel anlamlılık düzeyi: * p< 0.05, **p< 0.01



Şekil 4.7. Kontrol (K), Kontrol+*Quercus ithaburensis* (K+QID), Diyabet (D), Diyabet+*Quercus ithaburensis* (D+QID) gruplarında Plazma MDA Düzeyleri.^a : Kontrol grubu ile karşılaştırma ^b : Diyabet grubu ile karşılaştırma. İstatistiksel anlamlılık düzeyi: * p< 0.05, **p< 0.01

Çizelge 4.4.Kontrol (K),Kontrol+*Quercus ithaburensis* (K+QID), Diyabet (D), Diyabetik+*Quercus ithaburensis* (D+QID) gruplarında Kalp, Böbrek, Kas, Karaciğer Doku ve plazma Malondialdehit (MDA) düzeyleri (Ort ± SEM).

| Parametreler | K | K+QID | D | D+QID |
|------------------------------|--------------|--------------|----------------------------|---------------------------|
| Kalp MDA (nmol/mg doku) | 381,9 ± 19 | 367,9 ± 18 | 1012,8 ± 52 ^{a**} | 757,7 ± 37 ^{b**} |
| Böbrek MDA (nmol/mg doku) | 520,5± 22 | 472,8 ± 23 | 1047,9± 45 ^{a**} | 805,1 ± 41 |
| Kas MDA (nmol/mg doku) | 341,4 ± 16,6 | 342,4 ± 12 | 650,7 ± 21 ^{a**} | 344,9 ± 45 ^{b**} |
| Karaciğer MDA (nmol/mg doku) | 439,3± 15 | 390,1± 18 | 767,7± 39 ^{a**} | 653,2 ± 27 ^{b*} |
| Plazma MDA (nmol/ mL) | 9,02 ± 0,23 | 8,7 ± 0,01 | 10,7 ± 0,4 ^{a**} | 8,4 ± 0,39 ^{b**} |

^a : Kontrol grubu ile karşılaştırma ^b : Diyabet grubu ile karşılaştırma
İstatistiksel anlamlılık düzeyi: * p< 0.05, **p< 0.01

TARTIŞMA VE SONUÇ

Günümüzde diyabetes mellitus, sıkça görülen halk sağlığı sorunudur. Hastalık ciddi morbidite, mortalite gibi uzun süreli komplikasyonlara neden olur ve kardiyovasküler hastalık için önemli bir risk faktörü oluşturmaktadır (Pandey ve ark.1995,Oubre ve ark. 1997). Araştırmacılar bütün bu nedenlerden dolayı yeni tedavi ajanlarının bulunması yönünde bir arayış içindedirler (Polakof 2010). Glikoz metabolizması üzerindeki olumlu etkilerinden dolayı antioksidan potansiyele sahip bitkilerin ve bu bitkilerden elde edilen ekstraktların diyabet tedavisinde kullanılmasının iyi bir yol olduğu kabul edilmektedir (Nicolle ve ark. 2011, Dembinska-Kiec ve ark. 2008).

Bu çalışmada tip 2 diyabet oluşturulmuş sıçanlarda yem, sıvı alımında, kan glikoz ve serum TG, TK düzeylerinde artış gözlemlenirken, vücut ağırlığı ve insülin düzeylerinde görülen azalma diyabet tablosunun oluştuğunu gösteren bulgular olarak yorumlandı. D+QID bitki ekstraktı verilen grupta, insülin düzeyinde gözlenen artış ve buna paralel olarak kan glikoz düzeyinde gözlenen anlamlı azalma *Q. ithaburensis* meyve ekstresinin antihiperglisemik ve insülin düzeyini artırma özelliği olduğunu düşündürmektedir. *Q. ithaburensis* bitkisi içeriğinde bulunan yağ asitleri, tokoferol bileşenleri, klorofil, likopen ve β -karoten, flavonoit içerikleri sebebiyle antioksidan aktiviteye sahiptir (Vinha ve ark. 2016). Ali ve Agha (2009) tarafından yapılan bir çalışmada, STZ ile diyabet oluşturulmuş sıçanlara 30 - 60 - 90 mg/kg olmak üzere farklı dozlarda likopen verildiğinde doza bağlı olarak kan glikoz düzeylerinde anlamlı azalma (sırasıyla % 46, % 65 ve % 78) insülin düzeylerinde ise anlamlı artış saptanmıştır (sırasıyla % 105, % 110 ve % 158) (Ali ve Agha 2009). Araştırmacılar, likopenin iyi bir antioksidan etkiye sahip olması ve buna bağlı olarak aynı zamanda pankreası rejenere etme özelliğine bağlı olarak bu etkiyi gösterebileceğini belirtmişlerdir. *Q. ithaburensis* flavonoitler yönünden zengin bir bitkidir ve flavonoitlerin diyabette kan glikozunu düşürme etkilerinin ya pankreası rejenere etme özelliğine bağlı olarak yada bağırsaklardan karbonhidrat emiliminde azalmaya sebep olarak gerçekleştirdiklerini belirtmişlerdir. Çalışmamızda D+QID grubunda kan glikoz düzeyinde bulduğumuz azalma, insülin düzeylerinde saptanan artış *Q. ithaburensis* yapısında bulunan likopenin etkisinden kaynaklanacağı gibi diğer flavonoit içeriklerden de kaynaklanabilir. ElMissiry ve El-Gindy (2000) Yaptığımız

literatür taramalarında *Q. ithaburensis* meyvesinin içeriğindeki flavonoidlerin diyabet üzerine etkisi ile ilgili sınırlı sayıda çalışmaya rastlanmıştır. Bu çalışmalarda genellikle farklı flavonoid yapıların etkileri değerlendirilmiştir. Çalışmamızda ise tüm meyve ekstre içeriğinin diyabet üzerindeki etkisi incelenmiştir. Bu durumda meyve ekstresindeki tüm flavonoidlerin birlikte kan glikozunu ve insülin düzeylerini etkilemede daha güçlü etkiye sahip olduğunu düşünmekteyiz. Yine K+QID grubunda kan glikoz düzeyinde K grubuna göre anlamlı bir azalma saptanması ancak insülin düzeylerinde K grubuna göre herhangi bir değişiklik saptanmaması önemli bir bulgudur. Bu bize sağlıklı bireylerde bu meyve ekstresinin hipoglisemi yönünde etkiye sahip olabileceğini, hipoglisemik tablonun oluşması durumunda ise başta beyin dokusu olmak üzere vücut metabolizmasında farklı sonuçlar doğurabilir. Bu nedenle şimdiki bulgularımıza göre sağlıklı bireylerin bu meyve ekstresini kontrollü bir şekilde kullanmalarının gerekli olduğunu düşündürmüştür. Ayrıca K+QID grubunda saptanan bu hipoglisemik etki *Q. ithaburensis*'in verilme dozuna bağlı olarak ta gelişmiş olabilir bu nedenle farklı dozlarda etkilerinin araştırılması için daha ileri çalışmaların yapılması fikri oluşmuştur.

Diyabette artan serbest radikaller, membrandaki yağ asitleri ve kolesterolün doymamış bağları ile tepkimeye girip lipid peroksidasyonuna sebep olabilir. Vasküler duvarlarda ve plazmada lipid peroksidasyonunun artış göstermesi ateroskleroz riskini arttıran faktörlerden biri olarak değerlendirilmektedir (Çiğremiş ve ark. 2003, Memişoğulları 2005). Laakso ve Clin (1996) tarafından yapılan bir çalışmada tip 2 diyabetin obezite, insülin direnci, hipertansiyon, yüksek trigliserit ve düşük HDL ile ilişkili olduğunu aynı zamanda kardiyovasküler hastalık riskini arttırdığını ifade etmişlerdir. Tip 2 diyabetli hastalarda düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol (LDL-K), TG ve TK düzeyleri genelde yüksek seyretmektedir (Çömlekçi ve ark. 1997).

Bu çalışmada D grubunda K grubuna göre serum TK ve serum TG düzeylerinde anlamlı bir artış saptanırken hem K+QID hem de D+QID grubunda serum TK ve serum TG düzeylerinde anlamlı azalma saptandı. TG ve TK düzeylerinde gözlediğimiz azalma *Q. ithaburensis*'in hipolipidemik özelliğini yansıtmaktadır. Aynı zamanda Ali ve Agha (2009) tarafından yapılan bir çalışmada, hiperglisemik sıçanlara aynı likopen dozlarının uygulanması sonucunda toplam lipid seviyelerinin (sırasıyla % 5, %11, %16 ve % 19),

trigliserit düzeylerinin (sırasıyla % 5, %13, %33 ve% 57) ve toplam kolesterol seviyesinin (sırasıyla %16, %29, %32) azalması yapılan çalışmamızı destekler niteliktedir.

Lipit peroksidasyonu, hücre membranının çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidatif bir değişimidir ve bu çalışmada gösterildiği gibi hiperlipidemi ve hiperglisemi, MDA miktarındaki artışlardan sorumlu olabilir. Çünkü hiperlipidemi ve hiperglisemi tablosu serbest radikallerin düzeylerinde artışa neden olan faktörlerdendir. Meydana gelen serbest radikaller poliansatüre yağ asitlerinin çift bağları ile reaksiyona girerek lipit peroksidasyonunun oluşmasına yol açar. Lipit peroksidasyonu da özellikle hücre membranında tahrip oluşturarak lipitlere geçirgenliğin artmasına neden olup, kanda lipit seviyelerinin yükselmesine sebep olur ki buda aterosklerotik kalp hastalıklarının oluşmasına zemin hazırlayabilir. MDA düzeylerinde gözlenen değişiklikler lipit peroksidasyonunun en önemli göstergelerinden biri olup doku ve plazma MDA düzeyleri ölçümü bu sebeple en sık kullanılan parametrelerden biridir (Sebai ve ark. 2013, Taş ve ark. 2005, Sabari ve ark. 2002). Bu çalışmada diyabet grubunda hem doku hem de plazma MDA düzeylerinde saptanan artışlar bu çalışmada gösterildiği gibi serum lipit düzeylerindeki artış ve/veya yetersiz antioksidan savunma sonucunda gelişebilir ve bu sonuçlar bu konuda yapılan çalışmalarla uyumludur (Ulus ve ark. 2005, Abou-Seif ve Youssef 2004, Martin-Gallan ve ark. 2007). Diyabet grubunda belirlenen hiperlipidemi, lipit peroksidasyonu için lipitlerin substrat olarak kullanılmasına sebep olabilir ki bu da MDA seviyelerinde gözlemediğimiz artışı destekler niteliktedir (Wang ve ark. 2016). *Q. ithaburensis* meyvesi karotenoit açıdan zengindir ve karotenoitlerin MDA düzeyleri üzerine olumlu etkilerini gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Dixon ve arkadaşları (1995 &1998), erişkin kadın denekleri karotenoit düzeyi düşük besinlerle beslediklerinde plazma MDA seviyelerinde bir artış saptamışlardır.. Winklhofer-Roob ve arkadaşları (1995), beta karoten düzeyi düşük olan sistik fibrosis (CF) hastalarına 3 ay boyunca karotenoid tedavisi yaptıklarında plazma MDA düzeylerinde anlamlı azalma bulmuşlardır. Bu çalışmada D+QID grubunda ise hem plazma hem de doku MDA (kalp, kas ve karaciğer) düzeylerinde saptanan anlamlı azalma (sırasıyla K ve D ile karşılaştırıldığında) *Q. ithaburensis*'in gerek sağlıklı organizmada gerekse diyabetik koşulda oluşan serbest radikalleri ortamdan temizleme yönünde kuvvetli bir antioksidan

aktiviteye sahip olduğunu düşündürmektedir. Aynı zamanda *Q. ithaburensis*'nin antihiperlipidemik etkiye sahip olması da MDA düzeyindeki azalmaya katkı sağlayan diğer bir faktör olabilir çünkü ROT'un birinci hedef noktası lipitlerdir.

İnsan vücudunda reaktif oksijen türleri sürekli oluşup SOD, GPX ve KAT gibi endojen antioksidan enzimler tarafından ortamdaki temizlenir. Diyabette antioksidan enzim seviyelerinde veya aktivitelerinde azalma serbest radikallerin oluşmasına zemin hazırlayabilir ve oluşan serbest radikaller hücre yapılarında bozulmaların yanı sıra pek çok hastalığın oluşmasına da zemin hazırlar (Durrington 1989, Lushchak 2014). Günümüzde araştırmacıların antioksidan savunma ile ilgili odaklandıkları temel nokta antioksidan takviyelerinin oksidatif stres ile savaşma çok önemli bir rol üstlendiklerini ve oksidatif stresin önlenmesi yada kontrol altına alınması sonucunda da pek çok kronik hastalık risklerinin oluşma risklerinin azaltılabileceği yönündedir. Bu nedenle besinlerin biyoaktif bileşenleri olan doğal antioksidanlara her geçen gün ilgi artmaktadır. Yapılan pek çok araştırmada meyve ve sebzelerden zengin diyetle beslenen bireylerde kuvvetli antioksidan etkiye sahip flavonoidlerin en başta kanser olmak üzere kardiyovasküler hastalıklar gibi oksidatif stresin arttığı bir çok durumda koruyucu etki gösterdiği belirtilmiştir (Benavente-Garcia ve ark. 2000).

Bu çalışmada K+QID grubunda K grubuna göre plazma GPX ve SOD antioksidan enzim düzeylerinde saptanan anlamlı artışın, *Q. ithaburensis* bitki ekstraktının sağlıklı bireylerde transkripsiyonel düzeyde plazma GPX ve SOD enzimlerinin ekspresyonunu artırmasından kaynaklanabileceğini ve bir antioksidan olarak vücut savunmasını güçlendirebileceği yönünde etki gösterebileceğini düşünmekteyiz. D grubunda plazma GPx ve SOD antioksidan enzim düzeylerinde saptanan artış, diyabetik koşulda arttığı bilinen ROT'un sebep olacağı lipit peroksidasyonunu önlemek amacıyla gelişmiş bir cevap nedeniyle olabilir. Ancak D+QID grubunda D grubu ile karşılaştırıldığında GPx ve SOD antioksidan enzim düzeylerinde anlamlı bir değişim saptanmadı. Bilindiği gibi *Q. ithaburensis* meyvaları likopen yönünden zengindir ve likopenin antioksidan enzim aktiviteleri yada düzeylerini olumlu yönde etkilediğini belirten çalışmalar bulunmaktadır. Ali ve Agha (2009) tarafından yapılan bir çalışmada, hiperglisemik sıçanlara likopen verilmesi sonucunda SOD GPX aktivitesinin arttığını tespit etmişlerdir.

PON, HDL'nin bir bileşeni olup lipoprotein peroksidasyonu önleyerek aterosklerotik süreçte koruyucu rol oynayan bir antioksidan enzimdir. Yapılan bir çok araştırmada gerek diyabetik hastalarda gerekse diyabetik sıçanlarda PON ve/veya ARE aktivitesinde azalma olduğu belirtilmiştir. Yine araştırmacılar yaptıkları çalışmalarda koroner kalp hastalığı,diyabet ve hiperlipidemi durumunda PON1 ve ARE aktivitelerinde azalma gözlemlemişlerdir. Mackness ve ark. (2002) diyabette kan glikoz seviyelerindeki artışa bağlı olarak HDL'nin glikasyonunda gözlenen yükselmenin PON aktivitesinde azalmaya sebep olduğunu bildirmişlerdir. Abbott ve ark. (1995) ise çalışmalarında diyabetik HDL'nin kompozisyonal olarak değiştiğini ve içeriğinin bozulduğunu bulmuşlardır. Araştırmacılar bunun neticesinde ise PON'un HDL'ye bağlanmasının etkilendiğini ve PON' da konformasyonel bir değişimin olduğunu göstermişlerdir (Singha ve ark. 2018, Wamique ve ark. 2018, Mackness ve ark. 2002).

Bu çalışmada, D grubunda PON1 ve ARE aktivitesinde görülen azalmanın daha önce yapılan çalışmalarla uyumlu olduğu görülmektedir. Diyabetik sıçanlarda bulunan serum PON1 ve ARE aktivitesindeki azalma hiperlipidemi, hiperglisemi ve/veya oksidatif stres ile ilişkili olabilir. Diyabette gözlenen hiperglisemi HDL'nin glikasyonunda artışa neden olabilir ve bu durum ise PON ve ARE aktivitesinde azalmayla sonuçlanabilir. Aynı zamanda diyabette hiperlipidemi de lipit peroksidasyonunun meydana gelmesinde diğer bir etmen olup lipit peroksidasyon ürünleri de PON ve ARE aktivitesini inhibe edebilir. ARE enzim kütesini gösteren parametredir.

Diyabetik şartlarda ARE aktivitesindeki azalmanın sebebi nükleik materyal ve/veya transkripsiyon faktörlerinin oksidatif modifikasyona uğramasından kaynaklanabileceği gibi glikasyona bağlı olarak da oluşabilir. Enzim aktivitelerindeki bu azalış diyabette koroner arter hastalığının oluşmasına neden olabilir (Wegner ve ark. 2011).

Bu çalışmada, D grubu sıçanlarında serum PON1 ve ARE aktivitesindeki istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlenirken D+QID ekstraktı alan grupların PON ve ARE aktivitelerinde ise artış saptandı.

Sonuç olarak bu çalışmada; *Q. ithaburensis* meyve ekstresinin nikotinamid ve STZ ile tip II diyabet oluşturulmuş sıçanlarda, antihiperglisemik, antihiperlipidemik etkiye sahip

olduğu saptanmıştır. Aynı zamanda *Q. ithaburensis* insülin ve antioksidan enzim düzeylerini arttırması sebebi ile diyabetin neden olduğu metabolik değişiklikler üzerine ve oksidatif stres tablosunu iyileştirme yönünde olumlu etkiye sahip olduğu kanaatine varılmıştır. Yapılan literatür taramalarında nikotinamidin ve STZ ile tip II diyabet oluşturulmuş sıçanlarda, *Q. ithaburensis* meyve ekstraktının diyabette oksidan-antioksidan sistemler üzerine etkisi ile ilgili çalışmaya rastlanmamış olup daha sonra yapılacak çalışmalara ışık tutması açısından bu bulguların önemli olduğu ve diyabetli hastalarda rolünü araştırmak için daha ileri çalışmaların yapılması gerektiği sonucuna varılmıştır.



KAYNAKLAR

- Abay,G., Kılıç,A., 2001.** “Pürenbeleni ve Yanıktepe (Mersin) Yörelerindeki Bazı Bitkilerin Yöresel Adları ve Etnobotanik Özellikleri”, *Ot Sistematik Botanik Dergisi*, (2).
- Abbott,C.A., Mackness,I., Kumar,S., Boulton, A. J., Durrington,P. N. 1995.** Serum paraoxonase activity, concentration, and phenotype distribution in diabetes mellitus and its relationship to serum lipids and lipoproteins.*Arterioscler Thromb Vasc Biol.*,(11); 1812-8.
- Abdulfatai, B.O., Olusegun, A.O., Lateefat, B.O.2012.** Type 2 Diabetes Mellitus: A Review of Current Trends. *Oman Medical Journal*, (27), 4:269-273.
- Abou-Seif, M.A., Youssef, A.A. 2004.** Evaluation of some biochemical changes in diabetic patients.*Clin Chim Acta.*,346(2):161-70.
- Ahmed,A.M.2002.** History of diabetes mellitus.*Saudi Med J.*,23(4):373-378.
- Akkuş, İ. 1995.** Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. *Mimoza yayınları, Kuzucular ofset, Konya.*
- Ali M.M. , Agha F.G. .2009.**Amelioration of streptozotocin-induced diabetes mellitus, oxidative stress and dyslipidemia in rats by tomato extract lycopene.*Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 69(3):371-379.
- Altan, N., Dinçel, A.S., Koca, C. 2006.** Diabetes Mellitus ve Oksidatif stres. *Türk Biyokimya Dergisi*, 31(2): 51-56.
- Altan, N., Dinçel, A.S., Koca, C. 2006.**Diabetes mellitus ve oksidatif stres. *Türk Biyokimya Dergisi*, 31(2): 51-56.
- Altan, N., Ongun, C.Ö., Hasanoğlu, E., Engin, A., Tuncer, C., Sindel, P.1994.** Effects of the sulfonylurea glyburide on superoxide dismutase activity in alloxan induced diabetic rat hepatocytes. *Diabetes Research and Clinical Practice*,22(2-3): 95- 98.
- Altan. N., Yiğit, Ş., Elmalı, E., Malhatun, E., Rota, S., Kılıç, N.1997.** Effects of the Sulfonylurea Glyburide on Superoxide Dismutase in Streptozotocine-Induced Diabetic Rat Muscle. *General Pharmacology*, 28(5): 795-96.
- Aluwong,T., Ayo,J.O., Kpukple,A., Oladipo,O.O. 2016.** Amelioration of Hyperglycaemia , Oxidative Stress and Dyslipidaemia in Alloxan-Induced Diabetic Wistar Rats Treated with Probiotic and Vitamin C. *Nutrients*, 8(5): 151.
- Ann-Joy, C., Daniel, T.C., Lai-Chu, S. 2001.** Poor prognosis in nasopharyngeal cancer patients with low G6PD activity. *Jpn J Cancer Res*, 92: 576-81.
- Armstrong, A.M., Chestnutt, J.E., Gormley, M.J., Young, I.S. 1996.** The effect of dietary treatment on lipid peroxidation and antioxidant status in newly diagnosed noninsulin dependent diabetes. *Free Radic Biol Med*, 21(5):719-26.
- Armstrong, D. 1998.** Free radical and antioxidant protocols. *Methods in molecular biology, New York*, 300
- Atalay,M., D.E.Laaksonen.2002.**Diabetes,oxidative stres and physical exercise.*J Sports Sci & Med.*, 1:1-14.
- atherosclerosis development in cholesterol fed rabbits. *Eur. J Pharmacol.* 180: 119-127.
- Babior, M.N.,2000.** Phagocytes and oxidative stress. *The American Journal of Medicine* 191:33-44.
- Baiano, A. 2014.** Recovery of biomolecules from food wastes a review. *Molecules*,19:14821–14842.
- Barreira, J.C.M., Ferreira, I.C.F.R., Oliveira, M.B.P.P., Pereira, J.A. 2008.** Antioxidantactivities of the extracts from chestnut flower, leaf, skins and fruit. *Food Chem*,107:1106–1113.

- Barreira, J.C.M., Ferreira, I.C.F.R., Oliveira, M.B.P.P., Pereira, J.A. 2008.** Antioxidant activities of the extracts from chestnut flower, leaf, skins and fruit. *Food Chem.* 107: 1106–1113.
- Barrett, K.E., Barman, S.M., Boitano, S., Brooks, H.L. 2011.** Pankreasın endokrin işlevleri ve karbonhidrat metabolizmasının düzenlenmesi: Ganong ‘un Tıbbi fizyolojisi, Çeviri Editörü: Gökbel, H., Nobel tıp kitabevleri ltd. şti., İstanbul, s.315-336.
- Baynes, J.W., Thorpe, S.R.1999.** Role of oxidative stress in diabetic complications: A new perspective on an old paradigm. *Diabetes*,48(1): 1-9.
- Benavente-Garcia, J., Castillo, J., Lorente, A., Ortuno, A., Del Rio, J.A.2000.** Antioxidant activity of phenolics extracted from *Olea europaea*L. leaves. *Food Chem.*,68:457–462
- bilayers. Org Lett, 6 (10): 1539-42.*
- Bittar,M., De Souza,M.,M., Yunes,R.,A., 2009.** Antinociceptive activity of 13, 118-binaringenin a biflavanoid present in plants of the Guttiferae. *Flanta medicana*, 66:84-86.
- Blanco, A., Blanco, G. 2017a.** Biochemical Bases of Endocrinology (II) Hormones and Other Chemical Intermediates:Medical Biochemistry, Ed: Versteeg-Buschman, L., Academic Press, London (U.K). s.605-611.
- Blanco, A., Blanco, G. 2017b.** Antioxidants:Medical Biochemistry, Ed: Versteeg-Buschman, L., Academic Press, London (U.K). s.205-214.
- Bompart, G., Prevot, S., 1990.** Rapid automated analysis of glutathione reductase, peroxidase, and s-transferase activity. *Clin Biochem*,23, 501-504.
- Bonnefont-Rousselot, D.2002.** Glucose and reactive oxygen species. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 5(5): 561-568.
- Bouayed,J., Torsten, B. 2010.**Exogenous antioxidants Double-edged swords in cellular redox state.*Oxid Med Cell Longev*, 3(4): 228–237.
- Boucher,J., Kleinridders,A., Ronald Kahn,C.2014.**Insulin Receptor Signaling in Normal and Insulin-Resistant States. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 6(1): a009191.
- Brizi, C., Santulli, C., Micucci, M., Budriesi, R., Chiarini, A., Aldinucci, C., Frosini, M.2016.** Neuroprotective effects of *Castanea sativa* Mill. bark extract in humanneuroblastoma cells subjected to oxidative stress. *J. Cell. Biochem*, 117:510–520.
- Brownlee, M.2001.** Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*, 414(6865): 813-820.
- Bukan, N., Sancak, B., Bilgihan, A., Kosova, F., Buğdaycı, G., Altan, N.2004.** The effects of the sulfonylurea glyburide on glutathione peroxidase, superoxide dismutase and catalase activities in the heart tissue of streptozotocin-induced diabetic rat. *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*, 26(7): 519-22.
- Burtis, C.A., Ashwood, E.R. 2005.**Vitaminler.Aslan D. Eds. Klinik Kimyada temel ilkeler. Palme Yayınları, Ankara
- Büyükkuroğlu, M.E., Süleyman, H. 2001.** Glukoz 6-fosfat dehidrogenaz eksikliği. *T Klin J Med Sci*, 21: 415-419.
- Cantos, E., Espín, J.C., López-Bote, C., De La Hoz, L., Ordoñez, J.A., Tomás-Barberán, F.A.2003.** Phenolic compounds and fatty acids from acorns (*Quercus* spp.): the main dietary constituent of free-ranged Iberian pigs. *J. Agric. Food Chem.* 51:6248–6255.
- Cantos, E., Espín, J.C., López-Bote, C., de La Hoz, L., Ordonez, ~ J.A., Tomás-Barberán, F.A.2003.** Phenolic compounds and fatty acids from acorns (*Quercus* spp.):

the main dietary constituent of free-ranged Iberian pigs. *J. Agric. Food Chem.*, 51:6248–6255.

Chen, L., Magliano, D.J., Zimmet, P.Z. 2012. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus-present and future perspectives. *Nature Reviews Endocrinology*, 8(4): 228-236.

Costa, A.S.G., Alves, R.C., Vinha, A.F., Barreira, S.V.P., Nunes, M.A., Cunha, L.M.,Oliveira, M.B.P.P. 2014. Optimization of antioxidants extraction from coffeesilver skin, a roasting by-product, having in view a sustainable process. *Ind.Crops Prod.*,53:350–35.

Çaylak, E. 2011. Hayvan ve bitkilerde oksidatif stres ve antioksidanlar. *Tip Araştırmaları Dergisi*, 9(1): 73-83.

Çiğremiş, Y., Köse, M., Özüğurlu, F., Türköz, Y.,Eğri, M. 2003. Tip 2 diabetes mellituslu hastaların eritrosit içi Cu, Zn-SOD, CAT ve GSH-Px antioksidan enzim düzeylerinin araştırılması. *G.Ü. Fen Bilimleri Dergisi*, 16(2): 239-244.

Çömlekçi, A., Biberoglu, S., Kozan, O. 1997. Correlation between serum lipoprotein and angiographic coronary artery disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Intern Med*, 242: 449-454.

Das, K., Chainy, G.B.N.2001. Modulation of rat liver mitochondrial antioxidant defense system by thyroid hormone. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*,1537(1): 1-13.

Dasgupta, A., Klein, K. 2014a. Introduction to Free Radicals and the Body's Antioxidant Defense: Antioxidants in Food, Vitamins and Supplements, Elsevier Inc. (UK), s.1-18.

Davidson, J. K.1986. Non-insulin-dependent diabetes mellitus.in J. K. Davidason (ed): Clinical Diabetes Mellitus: A Problem Oriented Approach. New York, Thieme Inc. Cham 2, pp 11-25.

Deforce, K., Bastiaens, J., Calster, H.V., Vanhoutte, S. 2009. Iron age acorns from Boezing (Belgium): the role of acorn consumption in prehistory. *Arch Korresp*, 39:381–392.

Deforce, K., Bastiaens, J., Calster, H.V., Vanhoutte, S.2009. Iron age acorns from Boezing (Belgium): the role of acorn consumption in prehistory. *Arch. Korresp.*, 39:381–392.

Dembinska-Kiec, A., Mykkänen, O., Kiec-Wilk, B., Mykkänen, H. 2008. Antioxidant phytochemicals against type 2 diabetes. *British Journal of Nutrition*, 99(1): 109-117.

Dembinska-Kiec, A., Mykkänen, O., Kiec-Wilk, B., Mykkänen, H. 2008. Antioxidant phytochemicals against type 2 diabetes. *British Journal of Nutrition*, 99(1): 109-117.

Dixon Z.R., Burri B.J., Clifford A. 1994.Effects of a carotene-deficient diet on measures of oxidative susceptibility and superoxide dismutase activity in adult women. *Free Radic Biol Med*:17:537.

Dixon Z.R., Shie F.S., Warden B.A., Burri B.J., Neidlinger T.R. 1998. The effect of a low carotenoid diet on malondialdehyde-thiobarbituric acid (MDA-TBA) concentrations in women: a placebo-controlled double-blind study. *J Am Coll Nutr*;17:54

Dominguez, C., Gussinye, M., Ruiz, E. and Carrascosa, A. 1998. Oxidative stress at onset and in early stages of type 1 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Care*, Vol. 21(10), pp. 1736-1742.

Donalath, M.Y., Gross, D.J., Cesari, E., Kaiser, N.1999. Hyperglycemia- induced β cell apoptosis in pancreatic islets of Psammoy's obese during development of diabetes. *Diabetes*, 48(4): 738- 744.

- Durrington, P.N.1989.**Hyperlipidaemia: Diagnosis and Management. London, UK: Wright .
- Dünder, Y., Aslan, R.2000.** Hekimlikte oksidatif stres ve antioksidanlar. *Uyum Ajans, Ankara, 4-10.*
- Elmalı, E., Altan, N., Bukan,N.2004.** Effect of sulphonylurea glibenclamide on liver and kidney antioxidant enzymes in streptozotocin- induced diabetic rats. *Drugs R.D.,5(4):203-8.*
- El-Missiry M.A., El-Gindy A.M. 2000.**Amelioration of alloxan induced diabetes mellitus and oxidative stress in rats by oil of *Eruca sativa* seeds. *Ann Nutr Metab;44:97–100.*
- Ertuğ, D., Tümen, A., Çelik, T., Dirmenci. 2004.**“Buldan (Denizli) Etnobotanik Alan Araştırması”, *TÜBA Kültür Envanteri Dergisi, (2).*
- Fang, YZ., Yang, S., Wu, G. 2002.** Free radicals, antioxidants and nutrition. *Nutrition, 18 :872-9.*
- Fernald, H., Kinsey, A.1943.** Edible wild plants of eastern North America. *Cornwall-on-Hudson., NY: Academic Press.*
- Fernandez,S.,P., Nguyen,M., Yow,T.,T.2009.**The flavanoid glycosides myricitin gossypin and naringin exertanxiolytic action in mice. *Neurochemical research, 34: 1867-1875.*
- Ganong, W.F. 2002.** Pankreasın endokrin işlevleri ve karbonhidrat metabolizmasının düzenlenmesi: Tıbbi fizyoloji, Editör: Kaymak, K., Nobel tıp kitabevleri ltd. şti., İstanbul, 322-341.
- Gaskin, R.S., Estwick, D., Peddi, R. 2001.** G-6-PD deficiency: its role in the high prevalence of hypertension and diabetes mellitus. *Ethn Dis, 11: 749-54.*
- Genestra, M.2007.** Oxyl radicals, redox-sensitive signalling cascades and antioxidants. *Cellular Signalling, 19(9): 1807-1819.*
- Gerich, J. E.1998.** The genetic basis of type 2 diabetes mellitus:impaired insulin secretion versus impaired insulin sensitivity. *Endocrine Rev.,19: 491-503.*
- Green, K., Brand, M.D., Murphy, M.P.2004.** Prevention of mitochondrial oxidative damage as a therapeutic strategy in diabetes. *Diabetes, 53(1): 110-118.*
- Griendling, K.K., Fitz Gerald, G.A. 2003.**Oxidative stress and cardiovascular injury: Part I: Basic mechanisms and in vivo monitoring of ROS. *Circulation., 108 (16): 1912-1916.*
- Griendling, K.K., FitzGerald ,G.A. 2003.**Oxidative stress and cardiovascular injury: Part II: animal and human studies. *Circulation., 108 (17).*
- Gumieniczek, A., Hopkala, H., Wojtowicz, Z., Nieradko, M.2001.**
- Gupta, S., Kumar, H., Soni, J. 2005.** Effect of vitamin E and selenium supplementation on concentrations of plasma cortisol and erythrocyte lipid peroxides and the incidence of retained fetal membranes in crossbred dairy cattle. *Theriogenology, 64(6): 1273-1286.*
- Guyton, A.C., Hall, J.E.2001.** Endokrinoloji ve üreme: Tıbbi fizyoloji, Editörler: Çavuşoğlu, H., Yeğen, B., Aydın, Z., Alican, İ., Yüce yayımları a.ş., Nobel tıp kitabevleri ltd. şti., İstanbul, 884-897.
- Haller, M.J., Atkinson, M.A., Schatz, D. 2005.** Type 1 diabetes mellitus: etiology, presentation, and management. *Pediatric Clinics of North America, 52, 1553-78.*
- Halliwell, B., Gutteridge, J.M.C. 1999.** Free Radicals in Biology and Medicine. *3rd.ed., Oxford University Press, Oxford, UK.*
- Hatfield, G. L. ve L. R. Barclay. 2004.** Bilirubin as an antioxidant: kinetic

- Houslay, M.D.1991.** ‘Crosstalks’: a pivotal role for protein kinase C in modulating relationships between signal transduction pathways. *European Journal of Biochemistry*, 195(1): 9-27.
- Islam, S., Shahid, M., Mohammad, F.2013.** Perspectives for natural product basedagents derived from industrial plants in textile applications a review. *J. CleanProd.*,57:2–18.
- Johansen,J.S., Harris, A.K., Rychly,D J. ,Ergul, A. 2005.**Oxidative stress and the use of antioxidants in diabetes.*Cardiovascular Diabetology*,doi.org/10.1186/1475-2840-4-5.
- Karakurt, Ö., Çağırıcı, G., Akdemir, R. 2012.** Paraoxonase and Atherosclerosis. *Klinikleri J Cardiovasc Sci* ;24(2):128-33
- Laakso M. , Clin Nutr A.m. J. 1996.** Glycemic control and the risk of coronary heart disease in patients with non-insulin-dependent-diabetes-mellitus. *The Finnish studies*.30;124-127.
- Leela,T.,Satirapipathkul,C. 2001.** Studies on the Antibacterial Activity of Quercus Infectoria Galls. *Int Proceed Chem Biol*,7(1).913-919.
- Lin, Y., Sun, Z.2010.** Current views on type 2 diabetes. *Journal of Endocrinology*, 204:1-11.
- Lipinski, B.2001.** Pathophysiology of oxidative stress in diabetes mellitus. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 15: 203-210.
- Lopes, I., Bernardo-Gil, M.2005.** Characterisation of acorn oils extracted by hexane and by supercritical carbon dioxide. *J. Lipid Sci.Technol.*,107:12–19.
- Lubos, E., Loscalzo, J., Handy D.E. 2011.**Glutathione Peroxidase-1 in Health and Disease: From Molecular Mechanisms to Therapeutic Opportunities. *Antioxid Redox Signal*,15(7): 1957–1997
- Lushchak, V.I. 2011.**Glutathione Homeostasis and Functions: Potential Targets for Medical Interventions. *Journal of Amino Acids*, 2012, pp.26.
- Lushchak, V.I. 2014.** Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stress and its classification. *Chemico-Biological Interactions*, 224:164-175
- M. Said Fidan., M. Hakkı Alma., İnci Çınar., Murat Ertaş., Ertuğrul Köse.** “Tokat Yöresinde Kullanılan Geleneksel Bitkilerin Etnobotaniksel Özellikleri”.
- Mackness, B., Mackness, M.I., Arrol, S., Turkei, W., Durrington, P.N. 1998.** The effect of the human serum paraoxonase 55 and 192 genetic polymorphisms on the protection by high density lipoprotein against low density lipoprotein oxidative modification. *FEBS Letters*, 423: 57-60.
- Marıtım, A. C., Sanders, R. A., Watkins, J. B. 2003.** Diabetes, oxidative stress, and antioxidants:A rewiew. *J Biochem Mol Toxicol.*,17: 1.
- Martin-Gallan, P., Carrascosa, A., Gussinye, M., Dominguez, C.2007.**Oxidative stress in childhood type 1 diabetes: Results from a study covering the first 20 years of evolution. *Free Radic Res.*,41(8):919–928.
- Memişoğulları, R. 2005.** Diyabette Serbest Radikallerin Rolü ve Antioksidanların Etkisi. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi*, 3: 30-39.
- Memişoğulları, R., Türkeli, M., Bakan, E., Akçay, F. 2008.** Effect of metformin or gliclazide on lipid peroxidation and antioxidant levels in patients with diabetes mellitus. *Turk J. Med Sc*, 38 (6): 545-548.
- Morris, F., white, C., Kahn,R.1994.** Molecular aspects of insulin action. In: C. R. Kahn, G. C. Weir. eds. Joslin’s Diabetes mellitus, 13th ed. Phidelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 139-162.

- Mrowicka, M.2005.** Free- radical reactions in diabetes mellitus. *Pol Mercuriusz Lek.*, 19(112): 571-576.
- Nicolle, E., Souard, F., Faure, P., Boumendjel, A. 2011.** Flavonoids as promising lead compounds in type 2 diabetes mellitus: molecules of interest and structure activity relationship. *Current Medicinal Chemistry*, 18(17): 2661-2672
- Njolstad,P.R., Sagen,J.V., Bjorkhaug,L., Odili,S., Shehadeh,N., Bakry,D., Sarici,S.U., Alpay, F., Molnes, J., Molven,A.,Sovik,O., Matschinsky,F.M.2003.** Permanent neonatal diabetes caused by glucokinase deficiency: inborn error of the glucose-insulin signaling pathway.*Diabetes*, 52(11):2854-60.
- Ostenson, C.G.2001.** The pathophysiology of type 2 diabetes mellitus: an overview. *Acta Physiologica Scandinavica*, 171: 241-247.
- Oubre A.Y., Carlson T.J., King S.R., Reaven G.M. 1997.** From plant to patient: an ethnomedical approach to the identification of new drugs for the treatment of NIDDM. *Diabetologia* 40:614–617.
- Özcan, O., Erdal, H., Çakırca, G., Yönden, Z. 2015.** Oksidatif stres ve hücre içi lipid, protein ve DNA yapıları üzerine etkileri. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*, 6(3): 331-336.
- Özcan, T.2007.** Characterization of Turkish Quercus L. taxa based on fatty acidcompositions of the acorns. *J. Am. Oil Chem. Soc.*, 84:653–662.
- Özmen, İ. 2009.** Glukoz 6-fosfat dehidrogenaz üzerine bazı sitotoksik kimyasalların etkisi. *Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Dergisi*, 4(1): 112-119.
- Pandey V.N., Rajagopalan S.S., Chowdhary D.P. 1995.** An effective Ayurvedic hypoglycemic formulation. *J Res Ayurveda Siddha XVI*:1–14.
- Pandey, K.B., Rizvi, S.I. 2009.** Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2: 270–278.
- Pfeiffer, E. F., dolderer, M.1987.** Etiopathogenesis of type II diabetes. *Medicographia*, 9: 22-26.
- Pham-Huy, L.A., He, H., Pham-Huy, C.2008.** Free Radicals, Antioxidants in Disease and Health. *International journal of biomedical science*, 4(2): 89-96.
- Phaniendra, A., Jestadi, D.B., Periyasamy, L.2015.** Free Radicals: Properties, Sources, Targets, and Their Implication in Various Diseases. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 30(1): 11-26.
- Polakof, S. 2010.** Diabetes therapy: novel patents targeting the glucose-induced insulin secretion. *Recent Patents on DNA & Gene Sequences*, 4: 1-9.
- Powers, A. C.2001.** Diabetes mellitus. In: E. Braunwald, A. S. Fauci, D. L. Kasper, S. L. Hauser, D. L. Longo and J. L. Jameson. Eds. Harrison's
- Rakic, ´ S., Petrovic, ´ S., Kukic, ´ J., Jadrantin, M., Tesevi ´ c, ´ V., Povrenovic, ´ D., Siler-Marinkovi ´ c, ´ S. 2007.** Influence of thermal treatment on phenolic compounds and antioxidant properties of oak acorns from Serbia. *Food Chem.*,104:830–834.
- Reaven, G. M.1995.** Pathophysiology of insulin resistance in human disease. *Physiol Rev.*, 75: 473-486.
- Robertson, R.P., Harmon, J., Tran, P.O., Poitout, V.2004.** β -cell glucose toxicity, lipotoxicity, and chronic oxidative stress in type 2 diabetes. *Diabetes*, 53(1): 119-124.
- Sabari, D., Dnesh, N.R., Nibhiti, D., 2002.** Interrelationship between lipid peroxidation, ascorbic acid and superoxide dismutase in coronary artery disease. *Curr Sci.* 83, 1-4.
- Sacks, D.B.1999.** Diabetes Mellitus: Tietz Textbook of clinical chemistry, Ed.: Burtis, C.A., Ashwood, E.R., Philadelphia: WB Saunders Co, pp: 766-776.

- Schrader, M., Fahimi, H.D.** 2006. Review: Peroxisomes and oxidative stress. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1763(12):1755–66.
- Sebai, H., Selmi, S., Rtibi, K., Souli, A., Gharbi, N., Sakly, M.**2013. Lavender (*Lavandula stoechas* L.) essential oils attenuate hyperglycemia and protect against oxidative stress in alloxan-induced diabetic rats. *Lipids in health and disease*, 12: 189-198.
- Shulman, G. I.**1999. Cellular mechanisms of insulin resistance in humans. *Am J Cardiol.*,84: 3-10.
- Sies, H.**1999. Glutathione and its role in cellular functions. *Free Radic Biol Med.*, 27: 916-921.
- Singha, K., Singha, R., Chandraa, S., Tyagi, S.** 2018. Paraoxonase-1 is a better indicator than HDL of Atherosclerosis – A pilot study in North Indian population. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 12(3): 275-278.
- Sorg, O.**2004. Oxidative stress: a theoretical model or a biological reality. *Comptes Rendus Biologies*, 327: 649-662.
- Stagsted, J.** 2005. Absence of both glutathione peroxidase activity and glutathione in bovine milk. *International Dairy Journal*, 16: 662-668.
- studies of the reaction of bilirubin with peroxy radicals in solution, micelles, and lipid
- Süntar İ, Akkol EK, Şenol FS.** 2011. Investigating wound healing , tyrosinase inhibitory and antioxidant activities of the ethanol extras of *Salvia cryptantha* and *Salvia cyanescens* using in vivo and in vitro experimental models. *Journal of ethnopharmacology*,135:71-77.
- Tabakoğlu, E., Durgut, R.** 2013. Veteriner Hekimlikte Oksidatif Stres ve Bazı Önemli Hastalıklarda Oksidatif Stresin Etkileri. *AVKAE Dergisi*, 3(1): 69-75.
- Tandoğan, B., Ulusu, N.N.** 2005. Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz: moleküler özellikleri ve klinik önemi. *Hacettepe Tıp Dergisi*, 36: 13-18.
- Taniyama, Y., Griendling, K.K.** 2003. Reactive oxygen species in the vasculature Molecular and cellular mechanisms. *Hypertenion.*, 42(62):1075-1081.
- Taş, S., Celikler, S., Ziyankok, S., Sarandol, E. Dirican, M.** 2011. Ulva rigida improves carbohydrate metabolism, hyperlipidemia and oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats. *Cell Biochemistry And Function*, 29: 108–113.
- Taş, S., Sarandol, E., Ziyankok, S., Aslan, K., Dirican, M.** 2005. Effects of green tea on serum paraoxonase/arylesterase activities in streptozotocin-induced diabetic rats. *Nutrition Research*, 25: 1061-1074
- Taş, S., Sarandöl, E., Dirican, M.**2014. Vitamin B6 Supplementation Improves Oxidative Stress and Enhances Serum Paraoxonase/Arylesterase Activities in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Scientific World Journal*, 2014:7.
- Tejerina, D.S., García-Torres, M., Cabeza de Vaca, F.M., Vázquez, R.C., Cava, R.** 2011. Acorns (*Quercus rotundifolia* Lam.) and grass as natural sources of antioxidants and fatty acids in the montanera feeding of Iberian pig: intra- and inter-annual variations. *Food Chem.*,124:997–1004.
- Ulusu, G., Erat, M., Çiftci, M., Şakiroğlu, H., Bakan, E.,** 2005. Purification and characterization of glutathione reductase from sheep liver. *Turk J. Vet. Anim Sci.*, 29:1109-1117.
- Umachigi,S.,P., Jayaveera,K.,N., Askok,K.,C.,K.** 2008. Studies on Wound Healing Properties of *Quercus Infectoria*. *Trop. J. Pharm*, 7(1):26-29.
- Usta, B., Yılmaz-Ersan, L.** 2013. Sütün antioksidan enzimleri ve biyolojik etkileri. *UÜ Ziraat Fakültesi Dergisi*, 27(2): 123-130.

- Uysal, S., Akyol, S., Hasgöl, R., Armutcu, F., Yiğitoğlu, M.R. 2011. Çok yönlü bir enzim: Paraoksonaz. *Yeni Tıp Dergisi*, 28(3): 136-141.
- Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M.T.D., Mazur, M., Telser, J. 2007. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 39:44-84.
- Valko, M., Rhodes, C.J., Moncol, J., Izakovic, M., Mazur, M. 2006. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact*, 160(1): 1-40.
- Vallyatyan, V., ve X. Shi. 1997. The role of oxygen free radicals in occupational and environmental lung diseases. *Environ Health Perspect.*, 105:1.
- Vázquez, G., Fontenla, E., Santos, J., Freire, M.S., González-Álvarez, J., Antorrena, G. 2008. Antioxidant activity and phenolic content of chestnut (*Castanea sativa*) shell and eucalyptus (*Eucalyptus globulus*) bark extracts. *Ind. Crops Prod*, 28:279–285.
- Velioglu, S. 2000. Doğal antioksidanların insan sağlığına etkileri. *Gıda*. 25(3): 167-176.
- Vincent, A.M., Russell, J.W., Low, P. and Feldman, E.L. 2004. Oxidative stress in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Endocrine Reviews*, Vol. 25, pp. 612-628.
- Vinha A.F., Costa A.S.G., Barreira João C.M., Pacheco R., Oliveira M. Beatriz P.P. 2016. Chemical and antioxidant profiles of acorn tissues from *Quercus* spp.: Potential as new industrial raw materials. *Industrial Crops and Products*, 94: 143–151.
- Wamique, M., Wahid, A.D., Reddy, H., Vishwakarma, P., Waseem, M. 2018. A case control study on HDL associated PON1 Enzyme level in Northern Indian type 2 Diabetes mellitus Patients. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, In Press
- Wang, L., Ding, L., Yu, Z., Zhang, T., Ma, S., Liu, J. 2016. Intracellular ROS scavenging and antioxidant enzyme regulating capacities of corn gluten meal-derived antioxidant peptides in HepG2 cells. *Food Research International*, 90(2016):33–41.
- Wegner, M., Pioruńska-Stolzmann, M., Araszkiwicz, A., 2011. Evaluation of paraoxonase 1 arylesterase activity and lipid peroxide levels in patients with type 1 diabetes. *Pol Arch Med Wewn.*, 121(12): 448-454.
- Winkhofer-Roob BM, Puhl H, Khoschror G. 1995. Enhanced resistance to oxidation of low density lipoproteins and decreased lipid peroxide formation during -carotene supplementation in cystic fibrosis. *Free Radic Biol Med*; 18:849.
- Wolff, S.P., Dean, R.T. 1987. Glucose autooxidation and protein modification. The potential role of autooxidative glycosylation in diabetes. *Biochem J.*, 245:243-50.
- Yalçın, A.S 1998. Antioksidanlar. *Klinik Gelişim*, 11:342-6.
- Yenigün, M., Altuntaş, Y., 2001. Her yönüyle diabetes mellitus. Nobel tıp kitabevleri ltd.şti, İstanbul, 219(232):939-940.
- Yu Z.F., Bruce-Keller A.J., Goodman Y., Mattson M.P. 1998. Uric acid protects neurons against excitotoxic and metabolic insults in cell culture, and against focal ischemic brain injury in vivo. *J Neurosci Res.* (53):613–625.
- Zima, T., S. Stipek, V. Tesar, K. Nemecek ve A. Mechurova. 1995. Free radicals in the pathogenesis of selected diseases. *Cas Lek Cesk*, 134(10):291-5.
- Zimmet, P. 1983. Epidemiology of diabetes mellitus in M. Ellenberg, H. Rifkin. (eds): *Diabetes mellitus: Theory and Practice* Co, Inc, 21; 451-468.
- Zima, T., Crkovska, J., Merta, M., Stipek, S., Nemecek, K., Tesar, V. 1995. Activity of the antioxidant enzymes, glutathione peroxidase, on autosomal dominant 54 polycystic kidney disease patient. *Biochemical Molecular Biology International*, 35(4): 699-704.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Burcu ÖZMEN
Doğum Yeri ve Tarihi : Osmangazi/BURSA- 25.03.1993
Yabancı Dili : İngilizce

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl)
Lise : Süleyman Çelebi Lisesi - 2010
Lisans : Uludağ Üniversitesi - 2014
Yüksek Lisans : Uludağ Üniversitesi - 2018

İletişim (e-posta) : ozmenburcu.1@gmail.com

