

T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MOLEKÜLER BİYOLOJİ VE GENETİK ANABİLİM DALI

**STREPTOZOTOSİN İLE DİYABET OLUŞTURULAN RATLARDA
HANZABEL (*Achillea arabica*) BİTKİ EKSTRAKTININ ANTİDİYABETİK VE
ANTİOKSİDAN ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HAZIRLAYAN: Hanife Ceren HANALP
DANIŞMAN: Doç. Dr. Abdulahad DOĞAN

VAN-2019

T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MOLEKÜLER BİYOLOJİ VE GENETİK ANABİLİM DALI

**STREPTOZOTOSİN İLE DİYABET OLUŞTURULAN RATLARDA
HANZABEL (*Achillea arabica*) BİTKİ EKSTRAKTININ ANTİDİYABETİK VE
ANTİOKSİDAN ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HAZIRLAYAN: Hanife Ceren HANALP

Bu çalışma YYÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı tarafından TYL-2019-7865
No'lu proje olarak desteklenmiştir.

VAN-2019

KABUL VE ONAY SAYFASI

Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı'nda Doç. Dr. Abdulahad DOĞAN danışmanlığında, Hanife Ceren HANALP tarafından sunulan "Streptozotosin ile Diyabet Oluşturulan Ratlarda Hanzabel (*Achillea arabica*) Bitki Ekstraktının Antidiyabetik ve Antioksidan Etkilerinin Araştırılması" isimli bu çalışma Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili hükümleri gereğince 18/09/2019 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile başarılı bulunmuş ve Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan : Prof. Dr. İsmail ÇELİK

İmza:

Üye : Doç. Dr. Abdulahad DOĞAN

İmza:

Üye : Dr. Öğr. Üyesi Metin ERTAŞ

İmza:

Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun .04.../...10.../2019 tarih ve ..2019./54.-I..... sayılı kararı ile onaylanmıştır.



TEZ BİLDİRİMİ

Hazırladığım tezin tamamen kendi çalışmam olduğunu ve tüm alıntılara kaynak gösterdiğimi taahhüt eder, tezimin kâğıt ve elektronik kopyalarının Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü arşivlerinde aşağıda belirttiğim koşullarda saklanmasına izin verdiğimi onaylarım.

Hanife Ceren HANALP



ÖZET

STREPTOZOTOSİN İLE DİYABET OLUŞTURULAN RATLARDA HANZABEL (*Achillea arabica*) BİTKİ EKSTRAKTININ ANTİDİYABETİK VE ANTİOKSİDAN ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

HANALP, Hanife Ceren
Yüksek Lisans Tezi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı
Tez Danışmanı: Doç. Dr. Abdulahad DOĞAN
Ekim 2019, 69 sayfa

Achillea arabica, halk hekimliğinde yaygın olarak kullanılan çok yıllık aromatik bir bitkidir. Bu çalışmada, streptozotosin (STZ) 50 mg/kg ile diyabet oluşturulan sıçanlarda *A. arabica* çiçek etanolik liyofilize ekstresinin antidiyabetik, antihiperlipidemik ve antioksidan etkileri değerlendirildi. Toksikite testinden sonra otuz beş dişi rat beş gruba ayrıldı. Kontrol, Diabetes mellitus (DM), *A. arabica* (400 mg/kg ekstre), DM+A. *arabica* (400 mg/kg ekstre) ve DM+Glibenklamid (2 mg/kg). 21 günlük tedavinin sonunda, hem *A. arabica* ekstresi hemde glibenklamid diyabetik gruplarda glukoz ve glikolize hemoglobin (HbA1c) seviyelerinde DM grubuna göre önemli düşüş gösterdi. *A. arabica* ekstresi ile tedavi edilen diyabetik grupta, malondialdehit içeriği, serum aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, laktat dehidrojenaz, alkalan fosfataz, kreatinin, üre, trigliserit, kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol düzeylerindeki azalma ve redükte glutatyon (GSH) artışı anlamlı bulundu. Ayrıca, karaciğer ve böbrek dokularının antioksidan enzim aktiviteleri genellikle değişmezken, böbrek dokusunun glutatyon S-transferaz aktivitesi DM grubu ile karşılaştırıldığında tedavi gruplarında anlamlı bir düşüş gösterdi. Bu bulgular *A. arabica* ekstresinin karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu ve diyabetin neden olduğu oksidatif stres üzerinde, muhtemelen antioksidan ve antidiyabetik etkilerinden dolayı terapötik bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir. *A. arabica* çiçek ekstresi, diyabet ve hiperlipidemi ilaçları geliştirmek amacıyla doğal bir kaynak olarak kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: *Achillea arabica*, Antioksidan, Diabetes mellitus, Lipit peroksidasyonu, Liyofilize ekstre, Rat.



ABSTRACT

THE INVESTIGATION OF ANTIDIABETIC AND ANTIOXIDANT EFFECTS OF HANZABEL (*Achillea arabica*) PLANT EXTRACT AGAINST STREPTOZOTOCIN INDUCED IN RATS

HANALP, Hanife Ceren

M. Sc. Thesis, Department of Molecular Biology and Genetic

Supervisor: Assoc. Prof. Abdulahad DOĞAN

October 2019, 69 Pages

Achillea arabica is a perennial aromatic herb widely used in folk medicine. The present study was carried out to evaluate the antidiabetic, antihyperlipidemic and antioxidant effects of *A. arabica* flower ethanolic lyophilized extract against streptozotocin (50 mg/kg)-induced in rats. After toxicity test thirty five female rats were divided into five groups. Control, Diabetes mellitus (DM), *A. arabica* (400 mg/kg extract), DM+*A. arabica* (400 mg/kg extract) and DM+Glibenclamide (2 mg/kg). At the end of the 21-day treatment, both *A. arabica* extract and glibenclamide showed a significant decrease in glucose and glycolised hemoglobin (HbA1c) levels in diabetic groups compared to DM group. *A. arabica* extract-treated diabetic groups exhibited significant reduction in malondialdehyde content, serum aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, lactate dehydrogenase, alkaline phosphatase, creatinine, urea, triglyceride, cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol and restoration of reduced glutathione (GSH) level. In addition, antioxidant enzyme activities in liver and kidney tissues generally did not change, while glutathione S-transferase activity in kidney tissue showed a significant decrease in treatment groups compared to DM group. These findings suggested that *A. arabica* extract had a therapeutic effect on liver and kidney dysfunction and oxidative stress induced by diabetes, that may be probably due to its antioxidant and antidiabetic effects. *A. arabica* flower extract could be used as a natural source to develop diabetic and hyperlipidemic drugs.

Keywords: *Achillea arabica*, Antioxidant, Diabetes mellitus, Lipid peroxidation, Lyophilized extract, Rat.



ÖN SÖZ

Bu tez çalışması süresince, yoğun çalışmalarına rağmen her türlü ilgi ve yardımda bulunan, akademik bilgisiyle beni yönlendiren, tecrübe ve çalışma disipliniyle birlikte eğitimime katkı sağlayan bir danışmandan öte olan değerli danışman hocam saygıdeğer Doç. Dr. Abdulahad DOĞAN'a teşekkür ederim.

Bitki teşhisinde yardımcı olan Dr. Öğr. Üyesi Süleyman Mesut PINAR ve Araş. Gör. Hüseyin EROĞLU'na, laboratuvar sürecinde yanımda olan değerli çalışma arkadaşlarım Araş. Gör. Fatih DÖNMEZ ve Ayşegül EROĞLU'na, Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalındaki ve Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalındaki tüm hocalarıma teşekkür ederim. Projemize destek sağlayan YYÜ Bilimsel Araştırma Başkanlığı'na teşekkür ederim.

Bitki toplama sürecinde yardımını esirgemeyen değerli babam Emin HANALP, abim Süleyman ve kardeşim Murat Berke HANALP' a ve bugünlere gelmem de en büyük destekçim olan canım anneme çok teşekkür ederim.

2019

Hanife Ceren HANALP



İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	i
ABSTRACT	iii
ÖN SÖZ.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vii
ÇİZELGELER LİSTESİ	xi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xiii
SİMGELER VE KISALTMALAR	xv
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Diabetes Mellitus (DM)	1
1.2. DM'nin Tarihi.....	2
1.3. DM'nin Tanı Kriterleri	2
1.4. DM Tipleri	3
1.4.1. Tip 1 diyabet (T1 DM).....	3
1.4.2. Tip 2 diyabet (T2 DM).....	4
1.4.3. Gestasyonel diyabet (Gebelik diyabeti) (GDM)	4
1.4.4. Sekonder diyabet (Spesifik diyabet)	5
1.5. DM'nin Komplikasyonları.....	5
1.6. Pankreas	6
1.7. DM Tedavisinde Kullanılan Bitkisel Yöntemler	6
1.7.1. <i>Achillea arabica</i> (sinonimi <i>Achillea biebersteinii</i>).....	6
1.8. DM'nin önlenmesi ve tedavisi	8
1.9. Biyokimyasal Parametreler	8
1.9.1. Aspartat aminotransferaz (AST)	8
1.9.2. Alanin aminotransferaz (ALT).....	8
1.9.3. Laktat dehidrogenaz (LDH)	9
1.9.4. Alkalin fosfataz (ALP)	9
1.9.5. Glikozillenmiş hemoglobin (HbA1c).....	9
1.9.6. Kreatinin.....	10
1.9.7. Üre.....	10

	Sayfa
1.9.8. Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL).....	11
1.9.9. Düşük dansiteli lipoprotein (LDL).....	11
1.9.10. Çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL).....	11
1.9.11. Total protein ve biyokimyasal önemi.....	11
1.10. Serbest Radikaller	12
1.11. Antioksidan Savunma Sistemleri.....	12
1.11.1. Süperoksit dismutaz (SOD).....	13
1.11.2. Glutasyon peroksidaz (GPx).....	13
1.11.3. Katalaz (CAT).....	14
1.11.4. Glutasyon S-transferaz (GST)	14
1.11.5. Glutasyon redüktaz (GR).....	14
1.11.6. Redükte glutasyon (GSH).....	14
1.12. Lipid peroksidasyonu.....	15
1.13. Deney Hayvanlarında Diyabet Oluşturulması	15
1.13.1. STZ (Streptozotosin) ve etki mekanizması	16
1.14. DM Tedavisi ve Glibenklamid (Gliburid)	17
2. KAYNAK BİLDİRİŞLERİ	19
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	27
3.1. Bitkisel Materyal.....	27
3.2. Deney Hayvanı (Sıçan).....	27
3.3. Analizlerde Kullanılan Cihazlar ve Malzemeler	27
3.4. Analizlerde Kullanılan Kimyasal Maddeler	28
3.5. Etanol Bazlı Liyofilize Ekstrakt Hazırlanması	28
3.6. Toksikite Testi ve Dozların Belirlenmesi.....	29
3.7. Streptozotosinle (STZ) Sıçanlarda Diyabet Oluşturulması	29
3.8. Deneysel Muamele ve Grupların Oluşturulması	29
3.9. Kan ve Doku Örneklerinin Alınması	30
3.10. Doku Homojenizasyonu	30
3.11. Serum Biyokimyasal Parametre Tayini	30
3.12. Total Protein Tayini	31
3.13. İndirgenmiş Glutasyon (GSH) Tayini	32

	Sayfa
3.14. Malondialdehit (MDA) Tayini.....	33
3.15. Süperoksit Dismutaz (SOD) Enzim Tayini	34
3.16. Glutasyon Peroksidaz (GPx) Enzim Tayini	36
3.17. Glutasyon S-transferaz (GST) enzim tayini	38
3.18. Katalaz (CAT) Enzim Tayini.....	39
3.19. İstatistiksel analizler	40
4. BULGULAR	41
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	47
KAYNAKLAR.....	55
EKLER	67
ÖZ GEÇMİŞ.....	69

ÇİZELGELER LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 3.1. Küvete SOD ayıraçların pipetlenmesi.....	35
Çizelge 3.2. GPx ayıraçların küvete pipetlenmesi.....	37
Çizelge 3.3. Karışımların küvete alınması ile GST ölçümün yapılması.....	38
Çizelge 3.4. CAT fosfat tamponun hazırlanışı (pH:7.5).....	39
Çizelge 3.5. CAT tampon ve örneklerin küvete pipetlenmesi.....	39
Çizelge 4.1. STZ ile diyabet oluşturulan sıçanlarda <i>A. arabica</i> ve Glibenklamid'in 21 günlük uygulamanın canlı hayvan ağırlık düzeylerine etkisi.....	41
Çizelge 4.2. STZ ile diyabet oluşturulan sıçanlarda <i>A. arabica</i> ve Glibenklamid'in 21 günlük uygulamanın kan glukoz düzeylerine etkisi.....	42
Çizelge 4.3. STZ ile diyabet oluşturulan sıçanlarda <i>A. arabica</i> ve Glibenklamid'in 21 günlük uygulamanın biyokimyasal parametrelere etkisi.....	43
Çizelge 4.4. STZ ile diyabet oluşturulan sıçanlarda <i>A. arabica</i> ve Glibenklamid'in 21 günlük uygulamanın antioksidan enzim aktivitelerine etkisi.....	45



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil		Sayfa
Şekil 1.1.	<i>Achillea arabica</i> görseli.....	7
Şekil 1.2.	STZ molekülünün açık formülü (Schafer ve ark., 2001).....	16
Şekil 3.1.	Protein standart eğrisi.....	32
Şekil 3.2.	GSH standart eğrisi.....	33
Şekil 3.3.	SOD standart eğrisi.....	36
Şekil 4.1.	STZ ile diyabet oluşturulan sıçanlarda <i>A. arabica</i> ve Glibenklamid'in 21 günlük uygulamanın MDA seviyesine etkisi.....	44
Şekil 4.2.	STZ ile diyabet oluşturulan sıçanlarda <i>A. arabica</i> ve Glibenklamid'in 21 günlük uygulamanın GSH seviyesine etkisi.....	45



SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış bazı simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler

Açıklama

μL	Mikrolitre
cm	Santimetre
dk	Dakika
dL	Desilitre
G	Gram
KDa	Kilo dalton
Kg	Kilogram
L	Litre
M	Metre
mg	Miligram
mL	Mililitre
mm	Milimetre
mmol	Milimol
nm	Nanometre
U	Ünite
μg	Mikrogram
μM	Mikromolar

Kısaltmalar

Açıklama

$\cdot\text{O}_2^-$	Süperoksit anyonlar
$\cdot\text{OH}$	Hidroksil radikali
A	Absorbans
ABTS	2,2'-azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulphonic acid)
ADA	American Diabetes Association
Ag-NP	Gümüş nanopartiküller
ALP	Alkaleen fosfat

Kısaltmalar

Açıklama

ALT	Alanin aminotransferaz
APG	Açlık plazma glukozu
AST	Aspartat aminotransferaz
ATP	Adenozin trifosfat
bFGF	Basic fibroblast growth factor
BHT	Bütillenmiş hidroksitolüen
BSA	Sığır serum albümini
°C	Santigrat derece
Ca⁺²	Kalsiyum
CAT	Katalaz
CCl₄	Karbondoteklorür
CDNB	1-kloro-2,4-dinitrobenzen
CHA	Canlı hayvan ağırlığı
D	Doğru
DM	Diabetes mellitus
DNA	Deoksiribo nükleik asit
DP	Dinetoate pestisit
DPPH	2,2-difenil-1-pikrilhidrazil
DTNB	5-5'-Ditiobis 2- nitrobenzoik asit
EDS	Enerji dağıtıcı X-ışını spektrometreleri
EDTA	Etilen diamin tetra asetik asit
EtOH	Etanol
GC	Gaz kromatografisi
GC-MS	Gaz kromatografisi-kütle spektrometresi
GDM	Gestasyonel diabetes mellitus
GLP-1	Glukagon benzeri peptid-1
GLUT	Glukoz taşıyıcı
Gly	Glibenklamid
GOT	Glutamik oksaloasetik transaminaz
GPT	Glutamik-piruvik transaminaz
GPx	Glutasyon peroksidaz
GR	Glutasyon redüktaz
GSH	Redükte glutasyon

Kısaltmalar

Açıklama

GSSG	Okside glutasyon
GST	Glutasyon s-transferaz
H₂O₂	Hidrojen peroksit
HbA1c	Glikozillenmiş hemoglobin
HCl	Hidroklorik asit
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein
HPLC-DAD	Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi
HPO₃	Metafosforik asit
I.N.T.	2-(-Iodophenyl)-3-(4-nitrophenol)-5-phenyltetrazolium chloride
IDF	Uluslararası diyabet federasyonu
i.p.	İntraperitonal
K	Kuzey
K⁺	Potasyum
KH₂PO₄	Potasyum dihidrojen fosfat
LC-MS	Sıvı kromatografisi-Kütle spektrometresi
LDH	Laktat dehidrogenaz
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
LP	Lipit peroksidasyonu
MDA	Malondialdehit
Na₂CO₃	Disodyum karbonat
Na₂HPO₄	Disodyum hidrojen fosfat
Na₂SO₄	Sodyum sülfat
Na₃C₆H₅O₇	Sodyum sitrat
NaCl	Sodyum klorür
NADPH	Beta nikotinamid adenin nükleotit fosfat
NaH₂PO₄	Sodyum dihidrojen fosfat
NaOH	Sodyum hidroksit
NP-SH	Protein olmayan sülfhidril
O₂	Oksijen
OD	Optik Dansite
OGTT	Oral glukoz tolerans testi
PCR	Polimeraz chain reaction

Kısaltmalar

Açıklama

PPAR-γ	Peroksizom proliferatör ile aktive edilmiş reseptör-gamma
RNS	Reaktif nitrojen türleri
ROS	Reaktif oksijen türleri
Rpm	Dakikada dönme sayısı
SGOT	Serum glutamat oksalaasetat transaminaz
SGPT	Serum glutamik-piruvik transaminaz
SOD	Süperoksit dismutaz
SSA	Sülfosalisilik asit
STZ	Streptozotosin
T1 DM	Tip 1 diabetes mellitus
T2 DM	Tip 2 diabetes mellitus
TBA	Thiyobarbitürik asit
TCA	Triklor asetik asit
TEM	Transmisyon elektron mikroskobu
TEMED	Türkiye endokrinoloji ve metabolizma derneği
TGFβ1	Transforme edici büyüme faktör beta 1
TP	Toplam protein
Tris	Hidroksi metil amino metan
UV	Ultraviyole
VLDL	Çok düşük dansiteli lipoprotein
WHO	Dünya sağlık örgütü
γ-GGT	Gama-glutamil-transpeptidaz

EKLER DİZİNİ

	Sayfa
Ek 1. Etik kurul raporu.....	67
Ek 2. Tez orijinallik raporu.....	68





1. GİRİŞ

1.1. Diabetes Mellitus (DM)

Diabetes mellitus (DM), pankreastan salgılanan insülinin kullanılmaması ya da insülinin eksikliği nedeniyle kişinin tükettiği besinlerdeki karbonhidrat, protein ve yağlardan yeterince yararlanamadığı, düzenli tıbbi müdahale gerektiren tüm dünyada yaygın görülen kronik bir endokrin bozukluktur (Yaman ve Doğan, 2016; Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2018).

DM, yüksek morbidite ve aşırı mortalite ile karakterize edilen ve dünya çapında, 400 milyondan fazla bireyi etkilediği tahmin edilen karmaşık bir hastalıktır. Özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde yaşayan bireylerde, çocuk ve ergenlerde, fazla kilolu ve obez bireylerde diyabet ile ilgili yeni vakaların görülme sıklığının arttığı bilinmektedir (WHO, 2016).

DM'nin kesin nedenini açıklamak zordur, ancak sedanter yaşam tarzı, kalıtsal yatkınlık, obezite, gebelik, çarpık kentleşme ve sağlıksız diyetler hastalığın ortaya çıkmasını tetiklemektedir (Marieb ve Hoehn, 2010).

DM'li kişilerde sık görülen semptomlar; polidipsi (aşırı su içme), poliüri (sık idrara çıkma), polifaji (aşırı yemek yeme) veya iştahsızlık, halsizlik veya çabuk yorulma, ağız kuruluğu gibi semptomlardır. Daha nadir görülen semptomlar; bulanık görme, açıklanamayan kilo kaybı, iyileşmeyen enfeksiyonlar veya yaralar, tekrarlayan mantar enfeksiyonları, kaşıntı gibi semptomlar diyabetli hastalarda nadir görülen semptomlardandır (Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2018).

Uluslararası diyabet federasyonu (IDF) Diyabet Atlasının 2015 dünya tahminlerine göre; her 11 yetişkin kişinin 1'i diyabetlidir (yaklaşık olarak 415 milyon) ve 2035'te bu rakamın 500 milyonun üzerine çıkacağı tahmin edilmektedir. Diyabetli hastaların yaklaşık % 46.5'i diyabet hastası olduğunu bilmiyor. Türkiye'de ise nüfusun % 7,8 inin yaklaşık olarak 7.112.000 kişinin diyabet hastası olduğu bilinmektedir. 7 hamile kadından 1'i gebelik diyabetinden etkileniyor. Diyabet hastalarının yaklaşık olarak beşte dördü (% 75) düşük ve orta gelirli ülkelerde yaşıyor. 542,000 çocuk tip1 diyabet hastasıdır. Her geçen 6 saniyede 1 kişi diyabet hastalığından ve oluşan

komplasyonlardan hayatını kaybediyor. Hayatını kaybedenlerin sayısının 5 milyon olduğu tahmin ediliyor.

1.2. DM'nin Tarihçesi

Diyabet, aşırı idrara çıkmayı tanımlayan “akla gelmek” veya “siphon” anlamına gelen yunanca bir kelimedir. Latince ve yunancadan gelen mellitus tamamlayıcısı ise bu bozukluğun adına sonradan eklenmiş olup bal anlamına gelmektedir. Diyabetli kişilerin idrarının tadının tatlı olduğu antik mısır zamanlarından beri bilinmektedir. Bu durum, Hindistan'daki Mısır tıbbı veya eski geleneksel tıbbi yöntemler tarafından bu hastalığın tanınmasında bir kriter olarak kullanılmıştır (Scobie, 2006; Anjana ve ark., 2011). Diabetes mellitus, eski dönemlerden beri bilinen bir hastalık olmasına rağmen tedavileri ilk kez Orta Çağ'da uygulanmaya başlanmıştır. Ancak hastalığın net bir şekilde sınıflandırılması 20. yüzyıla kadar yapılamamıştır. Mering ve Minkowski 1889 yılında köpekleri kullanarak yaptıkları çalışmada pankreasın diyabet ile ilişkisi rapor edilmiştir. Sir Sharpey-Schafer 1910 yılında pankreasta üretilmesi gereken bir maddenin üretilmemesinden ötürü diyabetin oluştuğunu saptadı. Bu maddeyi sonradan insülin olarak tanımladı (WHO, 1998).

1.3. DM'nin Tanı Kriterleri

Günümüzde yapılan son çalışmalarla beraber DM tanısı dört farklı kriterden herhangi birisi kullanılarak yapılmaktadır (Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2018). Ağır ve normal diyabet semptomlarının bulunmadığı durumlarda, kişinin diyabet olup olmadığına kullanılan kriterlerden birinin kullanılması ile kesin bir tanı konması gerekmektedir (ADA, 2016).

Kullanılan kriterler şunlardır;

Açlık Plazma Glukozu (APG): Amerikan Diyabet Birliği (ADA) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre DM, günün herhangi bir saatinde 126 mg / dL'den yüksek ölçülen bir açlık plazma glikoz konsantrasyonu veya 200 mg / dL'den yüksek rastgele ölçülen kan glikoz ile teşhis edilebilir (WHO, 1999; ADA, 2005). Glikozun ölçülmesi plazma, kan ve serum ile yapılmaktadır (Sacks ve ark., 2002).

Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT): Amerikan Diyabet Birliği (ADA) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre, diyabette en etkili test olan OGTT' nin değeri 2 saatte yaklaşık olarak 200 mg / dL'dir. Bu test, APG değeri % 110-126 mg / dL arasında olduğunda yapılabilir fakat APG değeri 126 mg / dL'nin üzerinde olduğunda herhangi bir testin yapılmasına gerek yoktur (Vassault, 2007).

Glikozillenmiş Hemoglobin Testi (HbA1c): HbA1c, uzun yıllardan beri kullanılan glisemik kontrol için iyi bir standart haline geldiği bilinen bir kriterdir. 2009'da % 6.5 (48 mmol/mol) düzeyinde olması diyabet tanısı için uygun olarak belirlenmiştir (Annalise ve ark., 2011). Birçok çalışmada, kontrol edilmeyen diyabetin hastalıktan kaynaklanan komplikasyonlara yol açtığını raporlanmış olup genellikle diyabetli kişilerde HbA1c değeri % 7'den az olmalıdır. HbA1c arttıkça, diyabetle ilgili komplikasyonların geliştirme riski de artmaktadır (Zendjabil, 2015).

1.4. DM Tipleri

DM esas olarak dört ana tip grubuna ayrılmaktadır. Bunlar arasında insüline bağımlı DM (tip 1), insüline bağımlı olmayan DM (tip 2) en yaygın görülen tiplerdir. Diğer iki tip ise daha nadir görülen diyabet tipleridir (Deepika ve ark., 2013). Bu tiplerde güçlü bir genetik etkinin yanı sıra yaşam tarzıda diyabete etki etmektedir. Bazı diyabetli kişilerde herhangi bir belirti görülmezken sadece laboratuvar teknikleriyle tanı konulabilmektedir (Baynes ve Dominiczak, 2009).

1.4.1. Tip 1 diyabet (T1 DM)

Tip 1 diyabet, insüline bağımlı DM olarak tanımlanmaktadır (Ullah ve ark., 2015). T1 DM, kronik bir hastalık olup pankreasın langerhans adacıklarındaki beta hücrelerinin otoimmün yıkımından kaynaklanmaktadır (Gingras ve ark., 2015). Tüm diyabetli hastaların yaklaşık % 5-10'unu oluşturur (ADA, 2015). T1 DM çoğunlukla çocuklarda ve gençlerde görüldüğü için "genç diyabet" olarakta isimlendirilir (Petlevski ve ark., 2001). T1 DM'li kişiler metabolik asidoz yüzünden vücudunda biriken hiperglisemiye ve ketoasitleri kontrol edemezler. Bu durumlar da, diyabetik komaya ve hatta ölüme neden olabilir. İnsülin, bu bireylerde ketoasidoz, ölüm ve komadan

kaçınmak için büyük bir öneme sahiptir (Norris ve ark., 2001). Sık sık idrara çıkma, kilo kaybı, bulantı ve kusma, halsizlik, yorgunluk, sürekli açlık ve susuzluk, sinirlilik, ruh halindeki değişiklikler T1 DM'nin belirtileri arasındadır (Maahs ve ark., 2010).

1.4.2. Tip 2 diyabet (T2 DM)

Tip 2 diyabet insüline bağımlı olmayan DM olarak tanımlanmaktadır (Ullah ve ark., 2015). Tip 2 diyabet, genetik yatkınlık ile davranışsal ve çevresel risk faktörleri arasındaki etkileşimin sonucudur. T2 DM çocuklar dahil gençleri de etkilemesine rağmen çoğunlukla 40 yaş üstü kişileri etkilediğinden dolayı yetişkin başlangıç diyabeti olarakta adlandırılmaktadır (Maahs ve ark., 2010; Xavier ve ark., 2014; ADA, 2016). Kontrol edilemeyen ve yüksek seyreden kan glukoz değeri uzun dönemde çeşitli komplikasyonların ortaya çıkmasına sebep olmaktadır. Kalp damar hastalıkları, körlüğe kadar ilerleyen retinopati, böbrek yetmezliğine götüren nefropati, sinir sistemi hastalığı olan nöropati ve ayak ülserleri gibi uzun dönemli komplikasyonların sonucu felç, kangren ve koroner hastalıkların gelişimini hızlandırmaktadır (Mc Kinlay ve Marceau, 1992; Sacks, 1994).

1.4.3. Gestasyonel diyabet (Gebelik diyabeti) (GDM)

Gestasyonel diyabet (GDM), ilk olarak hamilelik ile kendini belli eden glukoz tolerans bozukluğu olarak tanımlanmaktadır (Blumer ve ark., 2013). Çoğunlukla hamileliğin 24. haftası ya da daha sonrasında insan plasental laktojen hormonunun insülinin etkisini inhibe etmesine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (Al-Noaemi ve Shalayel, 2011). Doğumdan sonra glukoz metabolizmasında bir düzelme görülebilir ancak bu durumun sonraki gebeliklerde tekrarlama riski yüksektir. Ayrıca yaş ilerledikçe tip 2 diyabete dönüşme ihtimali de göz ardı edilemez derecede yüksektir (Kim ve ark., 2002). Birçok toplumda hamile kadınların % 8'inden fazlası GDM'e yakalanmaktadır. Bu durum anne ve fetüs için kısa ve uzun vadede olumsuzlukların meydana gelmesine yol açabilmektedir (Capobianco ve ark., 2016).

1.4.4. Sekonder diyabet (Spesifik diyabet)

Spesifik diyabet türleri; endokrin pankreas hastalıkları, β hücrelerinin genetik hastalıkları, enfeksiyonlar, endokrinopatiler, ilaçların ve kimyasalların etkileri, bağışıklık mekanizmaları şekilde sıralanmaktadır (Kuzuya ve ark., 2001).

1.5. DM'nin Komplikasyonları

DM; körlük, böbrek yetmezliği, kalp krizi, felç gibi komplikasyonların ana nedenlerinden biridir (WHO, 2016). DM' nin makrovasküler ve mikrovasküler olmak üzere iki komplikasyonu vardır. Diyabetik retinopati, diyabetik nöropati ve diyabetik nefropati mikrovasküler komplikasyonlardır. Serebrovasküler ve periferik vasküler hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili olup makro vasküler komplikasyonlar ile bağlantılıdır. DM'deki bu komplikasyonlar esasen hiperglisemiye uzun süre maruz kalmaktan kaynaklanmaktadır (Paneni ve ark., 2013). Artan oksidatif stres beraberinde nefropati, nöropati, kardiyovasküler ve serebrovasküler gibi komplikasyonların gelişimine neden olmaktadır (Dogan ve ark., 2015; Doğan ve Çelik, 2016).

Diyabetik nöropati, T1 DM ve T2 DM'nin mikrovasküler komplikasyonlarından biridir. Diyabetik nöropati genellikle periferik ve otonomik olan vasküler ve nöronal hasarlarla alakalıdır. Daha ileri düzey hastalarda görülen bu komplikasyon uzuvların amputasyonuna ve ülserlere sebep olabilir (Ahmad ve ark., 2016; Rodríguez ve ark., 2016). Diyabetik nöropati ayaklar ve eller gibi distal bölgelerde periferik sinir hasarına neden olabilir. (Huynh ve ark., 2014). Buna diyabetik periferik nöropati denir (Dixit ve ark., 2015). Diyabetik periferik nöropatinin başlıca sebebi, sinir hücre hasarı yapan oksidatif streştir (Yin ve ark., 2015).

Diyabetik nefropati, son dönemde görülen böbrek hasarlarının ve hastalıklarının yaygın nedenlerinin başında yer almaktadır (Nakanishi ve ark., 2016). T1 DM'de nefropatinin gelişme riski yaklaşık % 30 iken bu oran T2 DM'de % 20lerdedir (Domingueti ve ark., 2016).

Diyabetik retinopati, DM'li kişilerde en sık görülen mikrovasküler bir komplikasyondur (Fowler, 2008). Diyabetik retinopati göz hasarına hatta körlüğe sebep olmaktadır (Huynh ve ark., 2014; Olamoyegun ve ark., 2015; Wang ve ark., 2016).

1.6. Pankreas

Hem endokrin hem de ekzokrin bölümü olan karma bir bezdir. 80 g ağırlığında ve 12-15 cm uzunluğunda olan bu bez midenin anteriorunda, mide ile ince bağırsak arasında konumlanmıştır. Pankreasın % 1-2'lik kısmını langerhans adacıklarını oluşturmaktadır. Adacık fonksiyonel hücreleri; alfa hücreleri (glukagon hormonu salgılayan), beta hücreleri (insülin hormonu salgılayan), delta hücreleri (somatostatin salgılayan) ve F hücreleri (pankreatik polipeptid salgılayan) olmak üzere 4 farklı hücre tipinden meydana gelmektedir (Aktümsek, 2010).

1.7. DM Tedavisinde Kullanılan Bitkisel Yöntemler

Kaliteli bir hayat sürmede ve birçok hastalığın tedavisinde milattan önceki (M.Ö.) dönemlerden beri bitkiler kullanılmaktadır ve bu bitkilerin çiçek, meyve, yaprak, kabuk, gövde, kök ve tohum kısımlarından yararlanılmaktadır (Nisar ve ark., 2018; Tang ve Halliwell, 2010). DM tedavisi için bitki ekstralarının ve bitkisel ilaçların kullanımı yüzyıllardır bilinmektedir (Yeh ve ark., 2003). Bitki ekstralarının veya bileşiklerinin anti-diyabetik aktiviteye sahip olduğu son zamanlarda yapılan çalışmalarla daha büyük bir önem kazanmaktadır (He ve ark., 2019). Oral yolla alınan antidiyabetik ilaçlar; kilo alımı, anemi, hipoglisemi ve kalp yetmezliği gibi hayatı olumsuz etkileyen yan etkilere neden olmaktadır (Zimmet ve ark., 2001; Nesto ve ark., 2003). Bu yüzden, DM'li kişilerin yaşam kalitesini düzeltmek ve ilaçların yan etkilerinden hastaları korumak için ilaç etkisi yapabilecek olası tıbbi bitkiler üzerine çalışmalar yapılmaktadır. Bu çalışmada *Achillea arabica* bitkisinin antidiyabetik ve antioksidan etkisi araştırılmıştır.

1.7.1. *Achillea arabica* (sinonimi *Achillea biebersteinii*)

Achillea cinsi, çoğunlukla Asya, Avrupa, Kuzey Amerika ve Orta Doğu'da yaygın olan yaklaşık 115 türden oluşan Asteraceae familyasının en önemli cinslerinden biridir (Candan ve ark., 2003). *Achillea* türleri beyaz, beyaz-sarı, beyaz-mor renkli çiçeklere sahip çok yıllık ve 80 cm'ye kadar uzayabilen yüksek rakımlı yerlerde mayıs-

ekim ayları arasında doğal olarak yetişen bitkilerdir (Kiumarsi ve ark., 2009; Karadag, 2007). *Achillea* cinsinin farklı türlerinin geleneksel kullanımlarının yanı sıra antioksidan, antimikrobiyal, anti-enflamatuar ve analjezik aktiviteleri bulunmaktadır ve ayrıca bitki ekstraktlarının ve uçucu yağlarının farmakolojik aktivitelere sahip olduğu onaylanmıştır (Candan ve ark., 2003; Nenaah, 2014).

Achillea L. cinsinin sistematik sınıflandırması (Davis, 1975)

Alem : Plantae

Alt Alem : Tracheobionta

Bölüm : Magnoliophyta

Sınıf : Magnoliopsida

Alt Sınıf : Asteridae

Üst Takım : Asterales

Takım : Asterales

Familya : Asteraceae

Alt Familya : Asteroideae

Cins : *Achillea* L.

Tür : *Achillea arabica*



Şekil 1.1. *Achillea arabica* görseli.

1.8. DM'nin önlenmesi ve tedavisi

DM' nin önlenmesi ve kontrolü; egzersiz, düşük kalorili besinlerle beslenme, obez kişilerde kilo kaybı ve hareketsizlikten uzak bir yaşamdan geçmektedir (Sangi ve ark., 2015; Nakanishi ve ark., 2016). Antioksidan fitokimyasallar ile diyet takviyesi ve antioksidan savunma mekanizması serbest radikallerin neden olduğu oksidatif hasara karşı savunma oluştururken diyabetik komplikasyonların gelişmesini de önleyebilir (Bahadoran ve ark., 2011; Sangi ve ark., 2015).

1.9. Biyokimyasal Parametreler

1.9.1. Aspartat aminotransferaz (AST)

Serum glutamat oksalaasetat transaminaz (SGOT) olarakta isimlendirilir. Aminoasit metabolizmasının en önemli enzimlerinden birisidir (Mert, 1996). Birçok hastalıkta, çeşitli organlardaki zehirlenme ve rejerenasyon durumlarında serumda AST seviyesinde artış oluşur. AST yoğun olarak karaciğer, beyin, kalp kası, iskelet kası ve böbrekte bulunmaktadır (Gözükara, 1989; Keha ve Küfrevioğlu, 2005).

1.9.2. Alanin aminotransferaz (ALT)

ALT, pirüvik asit ile glutamik asit arasındaki reaksiyonu katalizleyen bir enzimdir. Serum glutamik-pirüvik transaminaz (SGPT) olarakta isimlendirilir (Gözükara, 1989; Mert, 1996; Keha ve Küfrevioğlu, 2005). ALT çoğunlukla kanda düşük yoğunlukta olmasına rağmen dokularda özellikle eritrosit, karaciğer ve akciğerde yüksek yoğunlukta vardır. ALT miktarının karaciğerde diğer dokulara göre daha yüksek olması karaciğer hastalıklarında önemli bir belirteçtir. Karaciğer hasarı sırasında oluşan enzim kaçağı serumda ALT aktivitesinin yükselmesine neden olmaktadır (Goldie ve McConnell, 1990; Bizzaro ve ark., 1992).

1.9.3. Laktat dehidrogenaz (LDH)

L-laktatın pirüvata oksidasyonunu reversibl olarak katalizleyen sitozolik bir enzimdir. Nefronun bütün kısımlarına yayılmış olarak bulunan bu enzim deneysel nefropati için en önemli enzimdir (Bomhard ve ark., 1990). Bu enzim ve aktivitesi idrar yolu enfeksiyonları, kistik böbrek, akut piyelonefrit, akut glomerülonefrit, renal infarkt, tübüler nekroz, hipertonic renal hasar, renal lupus eritematozis gibi birçok ürogenital ve renal hastalıkta, salisilat zehirlenmesinde, miyokard infaktüsünde, mesane, ürogenital sistem kanserinde, diabetik nefropatide uzun yıllar boyunca incelenmiştir (Rabb, 1972).

1.9.4. Alkalen fosfataz (ALP)

ALP, membranın iç kısmında bulunan proksimal tübülüs enzimidir. İdrardaki ALP böbrekler ve ince bağırsak kaynaklı olabilmektedir ve optimum aktivitesi pH 10 civarındadır. Normal kişilerin idrarında düzenli bir ALP aktivitesi bulunmaktadır. İdrardaki ALP aktivitesi akşamları en yüksek ve sabahları en düşük seviyededir. ALP aktivitesinin ölçülmeden önce dilüe edilmesi ve diyaliz ile inhibitörlerinin uzaklaştırılması gerekmektedir (Turecky ve Uhlikova, 2003; Handerson ve Moss, 2005).

1.9.5. Glikozillenmiş hemoglobin (HbA1c)

Glikozillenmiş hemoglobin olarak isimlendirilen HbA1c glikozun *hem* grubu bulunduran hemoglobin proteinine bağlanmış şeklidir. HbA1c, plazmadaki glukoz düzeyleri için kullanılan bir gösterge olup yaklaşık 2-3 ay öncesine ait glisemik kontrol durumu hakkında bilgi veren bir proteindir (Koenig ve ark., 1976; Bunn ve ark., 1978). DM'li kişilerde glikolize protein düzeyi DM'siz kişilere göre artış göstermekte ve glikozillenmiş proteinlerin DM'deki komplikasyonların oluşması ve devamında diyabette etkili oldukları bilinmektedir (Cohen, 1998). 2006'da WHO/IDF yayınladıkları makalelerinde tanı kriterlerinde HbA1c değerinin diyabet tanısında kullanılabileceğini rapor ettiler. % 6.5 sınır değeri olarak belirlenirken % 6.5'tan düşük

ölçüldüğünde diyabet olmadığı anlamına gelmemektedir. ADA % 5.7-6.4 arasında ölçülen değerlerin yüksek risk grubunda olduğu bilinmektedir (Hergenç, 2012).

1.9.6. Kreatinin

Kreatin, vücudun tüm hücrelerinin özellikle beyin ve kas hücrelerinin enerji ihtiyacını karşılamak için böbrek, karaciğer ve pankreasta glisin, L-metiyonin, ve L-arjinin tarafından sentezlenen organik bir asittir. Kreatin beyin ve kasta fosforillenerek yüksek enerjili fosfokreatin oluşturmaktadır ve daha sonra kreatinin meydana gelmektedir. Kas kasılması sırasında fosfokreatin olarak büyük bir önemli yer tutan kreatinin böbrek hastalıklarının ve yetmezliklerinin tanı ve teşhisinde önemli bir parametredir (Mehmetoğlu ve ark., 2004).

1.9.7. Üre

Üre, aminoasitlerin amino gruplarının atılma biçimidir. Ürenin moleküler yapısında C, H, O ve N vardır. Molekülde bulunan azotlar aspartattan ve serbest amonyaktan gelmektedir (Gözükara, 1989; Champe ve Harvey, 1997). Protein, aminoasit ve aminlerin çok olması üre oluşumunu arttırmaktadır. Oluşan ürenin bir kısmı idrarla vücuttan uzaklaştırılırken kalanı amonyak ve karbondioksite dönüştürülmek için sindirim kanalına geçer. İdrarla ürenin vücuttan uzaklaştırılması plazma üre konsantrasyonu, glomerüler filtrasyon miktarı ve renal tübüler geri emilim ile ilişkilidir. Sindirim kanalına geçen ürenin yaklaşık % 20'si lümende, geri kalan kısmı sindirim kanalının diğer bölümlerinde parçalanır. Bağırsağa geçen ürenin % 23'ü amonyağa dönüştürülüp dışkı olarak vücuttan atılmaktadır. Ürenin parçalanması genellikle sekum ve kolonda gerçekleşir. Serbest haldeki amonyağın dışarı atılamayan kalan kısmı tekrar emilip üre sentezine dahil olmaktadır (Ersoy ve Bayşu, 1986; Özgünen ve Üstdal, 1997). Plazmadaki üre miktarı böbrek hastalarında yüksek olduğu için kandan bağırsaklara fazla miktarda üre geçer (Champe ve Harvey, 2004).

1.9.8. Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL)

Kan kolesterolünün yaklaşık % 35'i HDL ile taşınır. Bilim insanlarının bir kesimi HDL'nin kolesterolü arterlerden uzaklaştırarak karaciğere taşıdığını, bir kısmı da HDL'nin fazla kolesterolü aterosklerotik plaklardan uzaklaştırıp sonrasında plak oluşumunu engellediğini raporlamışlardır. Bu yüzden HDL "iyi kolesterol" olarak adlandırılmaktadır (Mert, 1996).

1.9.9. Düşük dansiteli lipoprotein (LDL)

LDL plazma total kolesterolünün yaklaşık % 70'ini bulunduran ve tüm organlara kolesterolü ileten bir lipoproteindir. Yapısında % 5 protein ve % 75 lipid bulunur. En önemli görevi kolesterolü karaciğerden periferik dokulara iletmektir. Plazmadaki LDL'in büyük çoğunluğunun VLDL'in bir katabolizma ürünü olduğu tahmin edilmektedir (Yalçın ve Çetin, 2001).

1.9.10. Çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL)

Çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) büyük miktarda karaciğerde diğer kısmı bağırsaklarda üretilir. VLDL'nin çoğunluğu trigliseritten oluşmaktadır. Yağlanmış karaciğer, karaciğerin trigliserit sentezlemesi sonucu VLDL salgısı arasında bir düzensizlik olduğu durumlarda oluşur (Tokullugil ve ark., 1997).

1.9.11. Total protein ve biyokimyasal önemi

Bütün hücrelerde yer alan proteinlerin moleküler yapısında C, H, O ve N vardır. Bitki ve hayvanların neredeyse bütün hücrelerin yaşamsal reaksiyonlarında yer alan proteinler, canlıda en çok bulunan yapı taşıdır (Ersoy ve Bayşu, 1986). Aminoasit bileşimlerinin peptit bağlarıyla bağlanması oluşan proteinler uzun zincirli ve yüksek molekül ağırlıklı biyomoleküllerdir (Ersoy ve Bayşu, 1981; Coles, 1986). Farklı tuz çöktürme yöntemleriyle kanda globulin, albumin, fibrinojen vb. proteinler gözlemlenirken, elektroforetik yöntemlerin kullanılmasıyla 20'den fazla protein

keşfedilmiştir (Mert ve ark., 1997). Proteinin azlığı en çok albumin ve globülini etkilerken çok aşırı azaldığı zamanlarda ödem ve enfeksiyon etkenlerine direnç düşmektedir (Aras ve Erşen, 1975; Murray ve ark., 1990).

1.10. Serbest Radikaller

Serbest radikaller, bir veya birden fazla ortaklaşmamış elektron bulunduran atom veya moleküllerdir. Ömürleri çok kısadır. Fakat radikal olmayan maddeler ile reaksiyona girip onları da radikal yapmaları ve birçok radikal oluşturmalarından dolayı oldukça tehlikelidirler. Başka moleküller ile çok kolayca elektron alışverişine giren bu moleküller "oksidan moleküller" veya "reaktif oksijen türleri (ROS)" olarak isimlendirilirler (Halliwell ve Gutteridge, 1992; Akkuş, 1995). Serbest radikaller kararsız moleküller olup bu kararsız halleri, yer aldıkları tepkimeler ve etkileri ile çeşitli hastalıkların oluşumunda etkilidirler (Dogan ve Celik, 2012). Oksijen, en son suya indirgenirken, kısmi olarak indirgenmesi ile de çok sayıda ROS oluşmaktadır. Oksidasyona neden olan serbest radikaller arasında süperoksit anyonlar (O_2^-), hidrojen peroksit (H_2O_2), hidroksil radikali (OH), hipoklorik asit, kloroaminler, azot dioksit, ozon ve lipit peroksitler sayılabilir (Akkuş, 1995). Oksidatif stres; endojen ve eksojen kaynaklı serbest radikallerin oluşturulmasından sonra meydana gelebilecek, yaşlanma döneminde önemli rolü bulunan, kronik hastalık riskini artıran ve ölümcül sonuçları da beraberinde getiren karmaşık olaylar dizisidir (Dogan ve ark., 2018).

1.11. Antioksidan Savunma Sistemleri

ROS oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için vücutta savunma sistemleri gelişmiştir. Bunlar "antioksidan savunma sistemleri" veya "antioksidanlar" olarak adlandırılırlar. Antioksidan etki tipleri; toplayıcı etki, zincir kırıcı etki, baskılayıcı etki ve onarıcı etki olarak dört etki tipinde incelenmektedir (Akkuş, 1995; Sözmen, 1997). Hücre veya dokular fonksiyonlarını sağlıklı bir şekilde devam ettirebilmek için aşırı üretilen ROS ve RNS'lerin süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), redükte glutatyon (GSH), glutatyon peroksidaz (GPx), glutatyon s-transferaz (GST), glutatyon redüktaz (GR) ve vitaminler savunma sistemlerince zararlı

etkileri yok edilir (Urso ve Clarkson, 2003; Dogan ve ark., 2018). Vücuttaki antioksidan savunma enzimatik veya nonenzimatik olarak gerçekleşmektedir.

1.11.1. Süperoksit dismutaz (SOD)

SOD aslında tek bir enzim değil, bir enzim grubudur. Süperoksit radikallerinin hidrojen peroksit dismutasyonunu katalizler (Akkuş, 1995). Antioksidanların ilk basamağını SOD oluşturur. Normal metabolizma sırasında hücreler tarafından oksijenin tüketilmesi sonucu büyük miktarda süperoksit üretilmesine rağmen SOD intrasellüler süperoksit radikal düzeylerinin belirli bir seviyenin altında tutulmasını sağlar. Bu sayede $O_2^{\cdot -}$ radikalleri hücreye zarar veremezler. Oksijen tüketiminin çok olduğu organlarda SOD aktivitesi, oksijen tüketiminin az olduğu organlardaki SOD aktivitesine göre daha çoktur. Ekstrasellüler SOD aktivitesi çok düşük seviyededir (Çakır, 1997; Kaminaka ve ark., 1999).



1.11.2. Glutatyon peroksidaz (GPx)

GPx, ilk kez 1957'de Mills tarafından hayvan eritrositlerinden izole edilmiş bir enzimdir (Arteel ve Sies, 2001). Bu enzim; 84 kDa molekül ağırlığında olup tetramerik bir yapıya sahip ve 4 selenyum atomu içermektedir (Kılınç, 1986). Moleküler yapısında selenyum bulundurduğu için metalloenzim grubundadır. Sitozol ve mitokondride bulunan bu enzimin aktivitesi NADPH'a bağımlıdır. Düşük konsantrasyonlardaki H_2O_2 , öncelikle glutatyon peroksidaz tarafından temizlenir. Bu enzim, redükte glutatyonu okside glutatyona çeviren reaksiyonda, hidrojen peroksidi detoksifiye eden enzimdir (Akkuş, 1995).



(GSH=Redükte glutatyon, GSSG=Okside glutatyon, GSH-Px=Glutatyon peroksidaz)

1.11.3. Katalaz (CAT)

Tüm hücre tiplerinde farklı konsantrasyonlarda bulunan, dört hem grubu içeren bir hemoproteindir. Eritrositler yüksek oranda katalaz içermekte olup, katalaz aktivitesinin % 98'inden fazlasını sağlarlar (Akkuş, 1995).



1.11.4. Glutasyon S-transferaz (GST)

GST'ler, glutasyonun (GSH) konjugasyonundan sorumlu fonksiyonel enzim grubudur. Bu enzim elektrofilik substratlarla GSH'nin konjugasyonunu katalizleyen detoksifiye bir izoenzim çeşididir (Hayes ve Pulford, 1995). GST'ler, GSH içerisindeki bazı grupların yer değiştirmesi, yeni grupların çıkarılması veya eklenmesi gibi birçok olayın yürütülmesinden sorumludurlar (Hollingworth ve Dong, 2008).

1.11.5. Glutasyon redüktaz (GSSG-R)

Bu enzim okside glutasyonun, indirgenmiş glutatyona dönüşümünü katalizler. Redükte glutasyon, antioksidan enzimler tarafından kullanılır (Akkuş, 1995).



1.11.6. Redükte glutasyon (GSH)

GSH; hücre içi en önemli antioksidan moleküllerinden birisi olup glisin, L-glutamat, L-sistein aminoasitlerinden oluşan neredeyse tüm canlı hücrelerde bulunan bir tripeptittir. Başka bir tabirle GSH, proteinlerle disülfid değiş-tokuşuna girerek tiyol gruplarının indirgenmiş halde tutulmasını sağlamaktadır (Gürdöl, 2016). Canlı hücrelerde büyük bir peptid olarak bulunan GSH karaciğerde 5 mmol/L ve eritrositte 2 mmol/L konsantrasyonlarında bulunmaktadır. GSH antioksidan savunma sistemine katılırken önemli bir sülfidril tampon olarak görev yapar (Baynes ve Dominiczak, 2009).

Bunlara ek olarak; sistein, hemoglobin, ürat, miyogloblin, ferritin, transferrin, laktoferrin, bilirubin, metiyonin, seruloplazmin, melatonin ve albümin ve vitaminler (vitamin E, vitamin A ve vitamin C), folik asit, bakır, selenyum, çinko, flavonoidler ve polifenoller de antioksidan etkili birleşiklerdir (Misso ve ark., 2005).

1.12. Lipid peroksidasyonu

Hücrenin reaktif oksijen türevlerine karşı en hassas yapısı membran lipitleridir. Zarın yapısında bulunan doymamış yağ asitleri serbest radikallerle kolayca tepkimeye girerek doymamış yağ asitlerinin oksidatif yıkımına neden olur. Bu olaya lipit peroksidasyonu (LP) denilmektedir. LP organizma için çok zararlıdır. Çünkü kendiliğinden devam eden bir zincir reaksiyondur ve geri dönüşümsüzdür. LP ürünü olan malondialdehit (MDA) ölçümü yapılarak lipit peroksidasyonunun derecesi ölçülmektedir (Halliwell ve Gutteridge, 1986; Akkuş, 1995). LP, bir metilen grubunun bir H atomunu bağlandığı noktadan çıkartan herhangi bir serbest radikal türü ile başlayabilir. Oksijen, peroksil radikalini oluşturmak için karbon radikaline bağlanır ve sonuçta diğer yağ molekülünden bir H atomu çıkararak lipit hidroperoksil meydana gelir. Daha sonrasında zincirleme reaksiyon başlar. Siklik peroksitler yeniden düzenlenme sonucunda endoperoksitlere, reaksiyon ilerledikten sonra malondialdehit (MDA) dönüşebilirler (Sinclair ve ark., 1990; Erenel ve ark., 1992). LP'ler yıkım ürünleri olan MDA ve 4-hidroksi nonenale dönüşürler. Oluşan bu yıkım ürünleri DNA veya proteinler ile reaksiyona girerek ve kanserojen etki yapabilirler. Ayrıca bazı vitaminlerin ve esansiyel aminoasitlerin kaybına da sebep olmaktadır (Bondet ve ark., 1997).

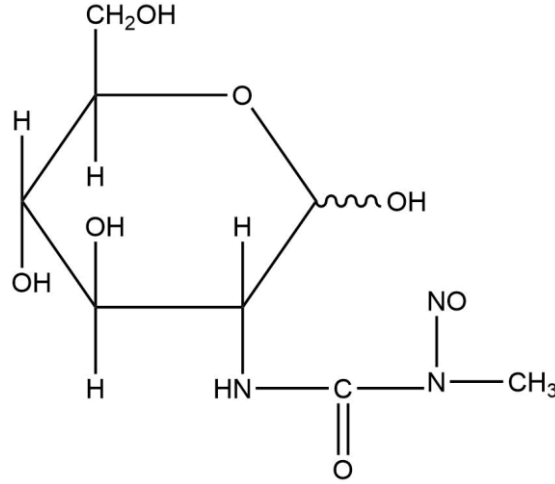
1.13. Deneysel Hayvanlarında Diyabet Oluşturulması

Diyabetin neden olduğu komplikasyonlarının araştırılması ve tedavi yöntemlerinin belirlenmesi amacıyla deneysel diyabet çok önemli bir yer tutmaktadır. Deneysel diyabet yaygın olarak alloxan ve STZ ile oluşturulmaktadır. Yapılan bu çalışmada sıçanlarda deneysel diyabet oluşturmak için STZ kullanılmıştır.

1.13.1. STZ (Streptozotosin) ve etki mekanizması

Streptozotosin, *Streptomyces* bakterisinden veya sentetik olarak elde edilen açık sarıdan beyaza doğru rengi değişiklik gösteren toz halinde ayrıca kimyasal formülü $C_8H_{15}N_3O_7$ ve molekül ağırlığı 265,2 g/mol olan bir antibiyotiktir (White, 1963). STZ 20 °C de havadan, nemden ve ışıktan korunacak şekilde saklanmalıdır. STZ suda, sitrat tamponu kullanılarak alkoller ve ketonlar yardımıyla çözündürülmelidir. Deney hayvanlarında STZ deneysel diyabet oluşturulması için kimyasal ajan olarak kullanılmaktadır (Bell ve Hye, 1983; Öntürk ve Özbek, 2007). Uygulama yapılmadan hemen önce optimum pH'nın 4-4.5 olduğu sitrat tamponu içinde çözündürülüp 4 °C'de ışıktan korumak şartıyla uygulanmalıdır (Bell ve Hye, 1983). Deneysel diyabet oluşturmak için en çok kullanılan doz intraperitoneal (i.p.) olarak sıçanlarda 60-80 mg/kg iken fareler için bu doz 150 mg/kg'dır. Dişi fareler erkek farelere göre STZ'ye daha az duyarlıdır. STZ verildikten iki gün sonra hayvanın kuyruğundan alınan kan ile ölçülen kan glukoz seviyesi 200-300 mg/dL'den büyükse canlı diyabet olmuş olarak kabul edilir. STZ adacık hasarının yanı sıra böbrek hasarı ve endotel hasarına ve alkileyici özelliğinden ötürü DNA hasarına neden olmaktadır (Pascoe ve Storlien., 1990; Patel ve ark., 2006; Valentovic ve ark., 2006; Erbaş, 2015).

Etki mekanizması; STZ'nin ilk önce beta hücrelerinin glukozu yanıtını ortadan kaldırmak için etki gösterdiği tahmin edilmektedir (Rakieten ve ark., 1963; Irer ve Alper, 2004). Daha sonra kalıcı beta hücre hasarına ve hücre kaybına neden olmaktadır. Aç bırakılan sıçanlara STZ uygulandıktan 2 saat sonra kan glukoz düzeyinde artma ve 6 saat sonra ise kandaki insülin düzeyindeki artmaya bağlı olarak hipoglisemi oluşmaktadır. Son olarak insülin düzeyindeki azalmaya bağlı olarak gelişen hiperglisemi ile STZ'nin diyabetojenik etkileri ortaya çıkmaktadır (West ve ark., 1996).



Şekil 1.2. STZ molekülünün açık formülü (Schafer ve ark., 2001).

1.14. DM Tedavisi ve Glibenklamid (Gliburid)

DM'li kişilerin düzenli bir diyet veya ilaç ile tedavi edilmesi ölümcül sonuçlar oluşturabilecek akut ve kronik komplikasyonların önlenmesinde çok önemlidir (Doğan, 2015). Kanda bulunan glukoz değerinin düşmesine yarayan insülin, ticari olarak üretilen ilk rekombinant proteindir ayrıca insüline bağımlı hastaların genelinde kullanılmaktadır. Oral hipoglisemik bir ajan olan glibenklamid, beta hücrelerindeki pankreatik insülin sekresyonunu uyardığı için insülin sekretagogları olarak bilinen sülfonilüre sınıfından ikinci nesil bir ilaçtır. Klinik kullanımı, 1960'lara kadar gitmektedir (Marbl, 1971; Bergel ve ark., 2016). Başka bir glikoz yükünden veya bir öğünden önce verildiğinde pankreasın glibenklamide cevabı artmaktadır (Sartor ve ark., 1982). DM tedavisinde glibenklamid kullanılması, pankreatik β hücrelerinde ATP'ye duyarlı potasyum kanalının inhibe edilmesinden dolayıdır ve bu da β hücre plazma zarının depolarizasyonuna ve voltaj kapılı kalsiyum kanallarının aktivasyonuna neden olmaktadır. Kalsiyum akışı, β hücrelerinden insülin salınımına yol açmaktadır (Ashcroft, 2006; Nichols, 2006).



2. KAYNAK BİLDİRİŞLERİ

Baharara ve ark. (2015)'te meme kanseri hücre hattında aktif antitümör bileşenleri bakımından zengin Asteraceae familyası üyesi olan *Achillea biebersteinii* bitkisinin çiçek ekstresi kullanılarak 40 °C'de yaklaşık 180 dakikalık reaksiyondan sonra sentezledikleri gümüş nonopartiküllerin (Ag-NP) sitotoksik özelliklerini araştırmayı amaçladıkları çalışmalarında Ag-NP'ler hücre yaşamında doza bağlı bir azalma, nükleik asitte parçalanma gözlemlenmiş ve ayrıca programlanmış hücre ölümlerini inhibe etmişlerdir. Sonuç olarak; kanser tedavisinde bu bitki ekstresinin yeni ve umut verici bir yaklaşımın oluşturulması için daha fazla araştırma yapılması gerektiğini ortaya koymuşlardır.

Akkol ve ark. (2011)'de yaygın olarak ishal, karın ağrısı ve halk hekimliğinde yaraların iyileşmesinde kullanıldığı bilinmekte olan *Achillea* türlerinin yara iyileştirme aktivitesini değerlendirmek için farklı çözücüler (hekzan, kloroform, etil asetat ve metanol) ile bitki ekstraktları hazırlamışlardır. Fare ve sıçanlarda tansiyometre ve dairesel eksizyon yara modelleri ile doğrusal kesi yaparak yara iyileştirme etkisini standart cilt merhemi madecassol ile karşılaştırmışlardır. Deneysel verilerin sonucunda *A. biebersteinii* bitkisinin olağanüstü yara iyileştirme aktivitesi gösterdiğini rapor etmişlerdir.

Jaffal ve Abbas (2018), çok yıllık aromatik bir bitki olan *Achillea biebersteinii* Akdeniz bölgesinde yetişen yaprakları acı ve iştah açıcı olan halk hekimliğinde karın ağrısı tedavisinde kullanılmaktadır. Bu çalışmada, *A. biebersteinii* metanolik çiçek ekstraktının analjezik etkisini üç ağrı modelinde test etmişlerdir. *A. biebersteinii* ekstresinin asetik asit tarafından üretilen karın kramplarını inhibe ettiğini ve etkisinin 70 mg / kg indometasininkinden daha iyi olduğunu raporlamışlar. GC-MS analizi ile ascaridol ve izo-askaridolün, *A. biebersteinii* çiçek ekstraktının ana bileşenleri olduğunu kaydetmişlerdir. Sonuç olarak, bu çalışmada ilk kez *A. Biebersteinii* bitkisinin antinosiseptif etkisine kolinerjik reseptörün aracılık ettiğini kanıtlamışlardır.

Abd-Alla ve ark. (2014)'te *Achillea biebersteinii* Afan'ın anten kısımlarının etil asetat ekstresinden üç seskiterpen lakton ve dört tür 3-metoksi flavonu izole ettikleri çalışmada etil asetat ekstresinin sıçanlarda etanolün neden olduğu mide ülserine karşı koruyucu ve terapötik etkilerini araştırmayı amaçlamışlardır. Anti ülser aktivite

değerlendirmesini ülser indeksleri, mide asidite, mide hacmi ve lezyon sayılarını ölçerek yapmışlardır. Oksidatif stres belirteçleri; malondialdehit, glutasyon ve süperoksit dismutaz düzeyleri bakılmıştır. Mide ülseri, ülser indeksi ve oksidatif stres belirteçlerinde önemli bir yükselme gösterirken bitki ekstraları, bu artışları hafifletmiş ve mide ülserine karşı koruyucu ve terapötik etkiler göstermiştir. Çalışmanın sonucunda, *A. biebersteinii*'nin, prandial hiperglisemi azaltıcı etkisi olan değerli bir antiülser ajan kaynağı olduğunu görmüşlerdir.

Sökmen ve ark. (2004) *Achillea biebersteinii* Afan'nın esansiyel yağ ve metanol ekstralarını antioksidan ve antimikrobiyal aktiviteleri açısından *in vitro* olarak yaptıkları çalışmalarında; bitki yağının ekstralarına göre daha güçlü antimikrobiyal aktivite gösterdiğini raporlamışlardır. Antioksidan özelliklerini ayrıca, difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH), süperoksit ve hidroksil radikallerinin inhibisyonunu ve lipit peroksidasyon analizlerinin inhibisyonunu kullanarak değerlendirmişlerdir. Sonuç olarak; yağın GC-MS analizinde; piperiton, ökaliptol, kafur, krizantenon ve borneol ana bileşenler olmak üzere 23 bileşen tanımlamışlardır.

Varasteh-kojourian ve ark. (2015) *Achillea eriophoraa* (*A. eriophora*) DC'den elde edilen ekstraktların antioksidan aktivitelerinin yanı sıra fenol ve flavonoid içeriğini belirlemeyi ve *Achillea biebersteinii* (*A. biebersteinii*) Afan bitkisinin insan hücreleri üzerindeki etkilerini araştırmayı amaçlamışlardır. *Achillea* ekstralarını, çözücü olarak metanol ve etanol kullanılarak iki türün farklı bölümlerinden (topraküstü kısımları, gövde, yapraklar ve çiçeklenme) maserasyon ve çalkalama yöntemleriyle hazırlamışlardır. Toplam fenol ve flavonoid içeriklerini spektrofotometre ile ölçerek bu ekstraktların antioksidan aktivitelerini DPPH radikal temizleyici, BCB ve TBARS analizleriyle belirlemişlerdir. *A. biebersteinii*'nin yaprak ekstresinin, incelenen en yüksek dozda bile (512 µg/ml) sitotoksik olmadığı ve H₂O₂ tarafından indüklenen hücre toksisitesini inhibe ettiği sonucuna varmışlardır.

Baharara ve ark. (2014), önemli tıbbi uygulamaları nedeniyle araştırmacıların ilgisini çeken benzersiz fiziksel ve biyolojik özellikler gösteren gümüş nanopartiküller (Ag-NPs) bu çalışmada *Achillea biebersteinii* (Ab) çiçek ekstresi ile tamamen biyosentetik yöntem kullanılarak biyomedikal uygulamalar için sentezlenmiştir. AbAg-NP'lerin yapısı ve özellikleri UV görünür spektroskopik teknikler, transmisyon elektron mikroskobu (TEM), zeta potansiyeli ve enerji dağıtıcı X-ışını spektrometreleri (EDS) kullanılarak incelenmiştir. AbAg-NP'lerin anti-anjiyojenik özellikleri sıçan aort halka

modeli kullanılarak değerlendirilmiştir. Sonuçlar AbAg-NP'lerin (200 µg/mL), damar benzeri yapıların uzunluğu ve sayısında % 50'lik bir azalma sağladığını ayrıca zararlı kimyasal madde içermeyen *Achillea biebersteinii* çiçek ekstraktlarından sentezlenen gümüş nanoparçacıkların, bu yöntemle iyi dağılmış ve stabilize edilmiş aynı zamanda anjiyogeneze karşı potansiyel terapötik faydalar gösterdiğini kanıtlamışlardır.

Al-Said ve ark. (2016) Bu çalışmada karaciğer hastalıkları dahil çeşitli hastalıklar için bitkisel ilaç olarak kullanılan *Achillea biebersteinii* bitkisinin esansiyel yağının (0.2 mL/kg), kemirgen modelinde CCl₄ ile indüklenen hepatotoksisitenin iyileştirici etkisini araştırmayı amaçlamışlardır. Ayrıca, yağın kimyasal içeriğini GC ve GC-MS yöntemleri kullanarak incelenmişlerdir. Çalışmalarında serum glutamik oksaloasetik transaminaz (GOT), glutamik-piruvik transaminaz (GPT), gama-glutamil-transpeptidaz (γ -GGT), alkalen fosfataz (ALP) ve toplam bilirubin parametrelerini değerlendirmişlerdir. Ayrıca, karaciğer dokusunda lipit profili, malondialdehit (MDA), protein olmayan sülfhidril (NP-SH) ve toplam protein (TP) içeriğini hesaplamışlardır. Sonuç olarak karaciğer dokularındaki yüksek serum enzimatik konsantrasyonları (GOT, GPT, GGT ve ALP) ve bilirubin konsantrasyonlarının yanı sıra MDA, NP-SH ve TP içeriğinin de karaciğer dokularında normalleşmeye doğru önemli ölçüde eski haline geldiğini kaydetmişlerdir.

Bashi ve ark. (2012) bu çalışmada antioksidan özellikler dahil olmak üzere birçok biyolojik aktiviteye sahip *Achillea* türlerinin (*Achillea biebersteinii* Afan ve *Achillea wilhelmsii* C. Koch) toprak üstü kısımlarından metanol ekstraktlarının antioksidan ve antimikrobiyal etkilerini ve ayrıca ekstraksiyon yönteminin ve pH'nın bu biyolojik aktiviteler üzerindeki etkisini araştırmayı amaçlamışlardır. *A. biebersteinii* ve *A. wilhelmsii*'nin metanol ekstratlarını klasik maserasyon ve yüksek yoğunluklu ultrason yöntemleri kullanılarak hazırlamışlardır. *A. biebersteinii* ekstratlarının test edilen tüm mikroorganizmalara karşı *A. wilhelmsii*'den daha aktif olduğunu, gram pozitif bakterilerin duyarlılıklarının her ikisi ekstre için gram negatif bakterilere göre daha yüksek olduğunu rapor etmişlerdir.

Demirel ve ark. (2014) *Achillea biebersteinii* Afan bitkisinin endometriozis tedavisindeki yararlı etkilerini değerlendirmek amacıyla yaptıkları çalışmada deneysel endometriozisi, altı haftalık gebe olmayan Sprague Dawley sıçanlarında, 15 mm'lik bir endometriyum parçasını karın duvarına dikerek oluşturmuşlar. Çalışmanın sonucunda *A.*

biebersteinii'nin etil asetat ekstresinin endometriozis tedavisi için umut verici bir bitki olduğunu rapor etmişler.

Abu-Romman (2016), yapılan bu çalışmada *A. biebersteinii*'nin farklı organlarından hazırlanan su ekstraktlarının çimlenme ve yabancı arpa büyümesine etkisini araştırmıştır. Yabancı arpa çimlenmesi ve büyümesinde maksimum inhibitör etkiler yapraklarıyla minimum etkiler ise kökleri ile sergilendiği ve mevcut bilgiler ışığında, *A. biebersteinii*'nin yabancı arpa kontrolü için doğal bir herbisit olarak kullanılabileceğini ve sentetik herbisite bağımlılığı azaltılabileceğini bildirmiştir.

Zengin ve ark. (2017)' de yaygın şekilde gıda veya besleyici madde olarak kullanılan *Achillea* cinsinin üyelerinin biyolojik ve kimyasal profillerini belirlemek amacıyla üç *Achillea* türünden (*A. biebersteinii*, *A. millefolium* ve *A. teretifolia*) elde edilen farklı ekstraktlar (etil asetat, metanol ve su) hazırlamışlardır. Yaptıkları çalışmada fenolik ve flavonoid içeriklerini belirlemişlerdir ve hazırlanan ekstraktlarda kimyasal profilini belirlemek için LC-MS analizini yapmışlardır. Yapılan analizlerde metanol ve su ekstraktlarının, etil asetat ekstraktlarına kıyasla güçlü bir antioksidan aktiviteye sahip olduğunu ve etil asetat ekstresinin dikkate değer enzim inhibe edici potansiyele sahip olduğunu rapor etmişlerdir. Sonuçlara göre, *Achillea* türleri ümit verici doğal ajan kaynağı olarak tanımlanabilir ve nutrasötikler veya fonksiyonel gıda bileşenlerinin geliştirilmesinde kullanılabilir olduğu kanısına varmışlardır.

Hormozi ve Baharvand (2019)' da *Achillea biebersteinii* Afan hidroetanolik ekstraktının fare embriyonik fibroblast hücrelerinde yara iyileşmesinin etkin büyüme faktörleri olarak TGFβ1 ve bFGF ekspresyonu üzerindeki etkisini araştırmayı amaçlamışlardır. Bu çalışmalarında fare embriyonik fibroblast hücrelerini iki farklı zamanda (12 ve 24 saat) farklı konsantrasyonlarda *Achillea* ekstresine (5 ve 10 µg / ml) maruz bırakarak; TGFβ1 ve bFGF ekspresyonu, gen ve protein seviyelerini eş zamanlı olarak PCR ve ELISA ile ölçmüşlerdir. *Achillea biebersteinii* Afan. ekstresinin yara oluşumunu inhibe edebileceği sonucuna varmışlardır.

Tabanca ve ark. (2011)' de Konya, Isparta ve Ankara'dan beş adet *Achillea biebersteinii* Afan örneğini toprak üstü kısımlarını hidrodistille edilmiş uçucu yağların bileşimini hem gaz kromatografisi (GC-FID) hem de gaz kromatografisi-kütle spektrometresi (GC-MS) ile analiz etmek amacıyla toplamışlardır. Toplam yağ bileşiminin % 87-99'unu temsil eden seksen dört bileşen tanımlamışlardır. Tanımlanan ana bileşenlerin 1.8-cineole (% 9-37), kâfur (% 16-30) ve p-cymene (% 1-27) olduğunu

ve ayrıca iki örnekte piperiton (% 11) ve askaridol (% 4) içeriğinde farklılık olduğunu görmüşlerdir.

Şabanoğlu ve ark (2019), *Achillea biebersteinii* Afan., *A. setacea* Waldst. Et Kit. ve *A. wilhelmsii* C. Koch bitkilerinin toplam fenolik içerikleri ve antioksidan aktivitelerini araştırmak amacıyla yapılan çalışmada toplam fenolik içeriğini, Folin Ciocalteu yöntemi kullanılarak belirlemişler. Ayrıca DPPH ve ABTS antioksidan aktivite testleri türlerin antioksidan aktivitesini değerlendirmek ve karşılaştırmak için kullanılmıştır. Yapılan çalışma hem DPPH hem de ABTS tahlil sonuçları, *A. biebersteinii* yaprak ekstraktının kök temizleme aktivitesinin oldukça yüksek olduğunu ortaya koymuş. Ayrıca bunun yanı sıra gallik asit, klorojenik asit, kafeik asit, ferulik asit, p-kumarik asit, rutin, kersetin, luteolin, apigenin ve kaempferol gibi fenolik bileşenleri HPLC-DAD ile analiz etmişlerdir.

Kızıl ve ark. (2010), çalışmalarında *Achillea aleppica* D.C. subsp. *aleppica* (Aa), *Achillea aleppica* D.C. subsp. *zederbaueri* (Hayek) Hub.-Mor (Az) ve *Achillea biebersteinii* Afan. (Ab) bitkilerinin etanol ekstrelerinin oluşan lipid peroksidasyonu, protein oksidasyonu ve DNA hasarına karşı korucuyu etkilerini fenton sistemi ile araştırmayı amaçlamışlardır. Bu ekstrelerin, reaktif oksijen türlerinin (ROS) neden olduğu DNA hasarını önemli ölçüde inhibe ettiğini kaydetmişlerdir. Bu nedenle; Aa, Az ve Ab ekstrelerinin, gıda endüstrisinde etkili sentetik antioksidanlar olarak faydalı olabileceği sonucuna varmışlardır.

Taskın ve ark. (2019), çalışmalarında beş farklı çözücü kullanarak üç ekstraksiyon yönteminden elde ettikleri 15 farklı *Achillea vermicularis* ekstraktının antiinflamatuvar, antioksidan ve antiureazite aktivitelerini ilk kez karşılaştırmayı amaçlamışlardır. Kloroform ekstrelerindeki aktif fenolik bileşikler, klorojenik asit, kafeik asit, rutin, dikaffeoilkinik asit, naringenin, quercetagenin 3,6-dimetil eter ve 8-hidroksisalvigenin olarak tanımlanırken fenolik içerikleride güçlü antiinflamatuvar ve antioksidan aktivite göstermiştir. Ayrıca kafeik asit hariç tüm bu bileşikler ilk kez *Achillea vermicularis*'te tespit edilmiştir. Bu sonuçlar, bitkinin kloroform ekstraktının, gıda ve ilaç endüstrisinde doğal bir kaynak olarak kullanılmak için yüksek bir potansiyele sahip olduğunu göstermiştir.

Gunes ve ark. (2019), çalışmalarını ilaç, gıda takviyesi ve kozmetik sektörü için Asteraceae familyasının bazı türlerinin (*Achillea biebersteinii* Afan., *Achillea millefolium* L., *Achillea nobilis* L., *Artemisia absinthium* L., *Artemisia alba* Turra.,

Artemisia dracuncululus L., *Artemisia santanicum* L., *Artemisia vulgaris* L., *Carthamus tinctorius* L., *Centaurea cyanus* L., *Echinacea pallida* Nutt., *Echinacea purpurea* L. Moench., *Grindelia robusta* Nutt., *Helianthus annuus* L., *Helichrysum plicatum* L., *Înula helenium* L. and *Santolina chamaecyparissus* L.) antioksidan enzim aktivitesini ve fenolik içeriğini belirlemek amacıyla yapmışlardır. *E. purpurea*, *A. nobilis*, *G. robusta* ve *S. chamaecyparissus* türlerinin, Asteraceae'deki diğer türlerden daha fazla antioksidan, enzim aktivitelerine, vitamin içeriğine gibi fenolik maddelere sahip olduğunu gördüler. Elde edilen sonuçlara göre, bölgeye ve iklim şartlarına bağlı olarak şifalı ve aromatik bitkilerin içeriğinde önemli değişiklikler olduğu tespit edilmiştir.

Al-Awthan ve ark. (2017), çalışmalarını analjezik, antipiretik, ishal ve şişkinliğe karşı ve karaciğer hastalıklarında, dinetoate pestisit (DP) ile akut olarak zehirlenmiş karaciğer antioksidan potansiyeli üzerindeki etkisini şifalı bir bitki olan *Achillea biebersteinii* (Ab)'ni ile araştırmak için yapmıştır. Hayvanlara (domuz) 2 hafta boyunca Ab sulu ekstresi veya silimarın ile tatbik edilerek, ardından tek bir akut DP uygulaması yapmışlardır verileri de SPSS kullanılarak tek yönlü ANOVA ile analiz etmişlerdir. Ab ekstresi ile yapılan tedavinin, hepatik marker enzimlerinin (AST, ALT ve ALP) DP ile indüklenen serum seviyelerini önemli ölçüde düşürdüğünü görmüşlerdir. Yapılan bu çalışmada Ab sulu ekstraktının karaciğeri DP kaynaklı oksidatif hasara karşı koruyabileceği sonucuna varmışlardır.

Barış ve ark. (2006), *Achillea biebersteinii* Afan'dan (Asteraceae) elde edilen esansiyel yağ ve metanol ekstraktının in vitro koşullarda antimikrobiyal ve antioksidan aktivitelerini incelemek amacıyla çalışmışlardır. Numunelerin antioksidan kapasitesi, yapılan DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) ve β -karoten / linoleik asit deneylerinde ekstraktının yağdan daha iyi antioksidan kapasiteye sahip olduğunu görmüşlerdir.

Akbaba ve ark. (2018), 3 aylık dişi wistar sıçanlarda *Achillea biebersteinii* esansiyel yağının solunum yoluyla hafıza, kaygı ve depresyon üzerindeki etkilerini araştırmayı amaçlamışlardır. Çalışmalarında kontrol grubu, Scopolamine - alonet tedavi grubu, tek başına diazepam tedavi grubu, tek başına tramadol tedavi grubu, Sco+A. *biebersteinii* esansiyel yağı % 1 uygulanan grup ve Sco+A. *biebersteinii* esansiyel yağı % 3 uygulanan grup olmak üzere gruplar oluşturmuşlar. *Achillea biebersteinii* esansiyel yağı, hafıza oluşumunu önemli ölçüde iyileştirmiştir. Bu bitkinin uçucu yağının Alzheimer hastalığı gibi nörolojik hastalıklara karşı tamamlayıcı tedavi için iyi bir aday olabileceği sonucuna varmışlar.

Çakır ve ark. (2016), *Achillea* türlerinin (*Achillea biserrata* Bieb., *Achillea wilhelmsii* C. Koch ve *Achillea biebersteinii* Afan) uçucu yağlarını ve heksan ekstralarını GC / MS ile analiz etmişlerdir. Bu *Achillea* türlerinin yağlarının ve heksan, aseton ve metanol ekstralarının bitki öldürücü aktiviteleri altı yabancı ot türüne karşı değerlendirilmiş ve çimlenme, yabancı ot türlerinin kök ve sürgün büyümeleri, hem yağlar hem de ekstralar tarafından önemli ölçüde inhibe edilmiş ve zararlı toksisite analizinde yağlar zararlılara karşı koruyucu etki göstermiştir. Mevcut sonuçlara göre, *Achillea* türleri alternatif biyo-insektisitler ve biyo-herbisitler olarak kullanılabilceği sonucuna varmışlardır.

Ahmedi ve ark. (2017), *A. biebersteinii* Afan bitkisinin hipoglisemik etkisini araştırmayı amaçladıkları çalışmalarında STZ ile diyabet oluşturulan sıçanlara, bitkinin toprak üstü kısımlarının etanolik ekstraktını 16 gün boyunca oral gavaj olarak vermişlerdir. Referans standardı olarak 3 mg/kg dozunda glibenklamid ve 300 mg/kg dozunda metformin kullanmışlardır. *A. biebersteinii* Afan, açlık kan şekeri düzeyini önemli ölçüde düşürürken, oral glukoz toleransını arttırmıştır ve ayrıca serum insülin seviyelerini yükseltip, β hücrelerinin yenilenmesini sağlamıştır. Sonuç olarak, *A. biebersteinii* Afan. bitkisinin güçlü antihiperglisemik aktiviteye sahip olduğu ve her iki diyabet tipinin tedavisinde etkili olduğu kanısına varmışlardır.

Gharibi ve ark. (2015)' te yaptıkları çalışmada sekiz *Achillea* cinsi bitkisinin (*A. vermicularis*, *A. nobilis*, *A. wilhelmsii*, *A. millefolium*, *A. filipendulina*, *A. tenuifolia*, *A. biebersteinii* ve *A. eriophora*) esansiyel yağ verimini ve bileşimini, toplam fenolik, flavonoid içeriğini karşılaştırmışlardır. Bitki yapraklarının uçucu yağ verimi *A. wilhelmsii*'de % 0.35 ile *A. biebersteinii*'de % 1.5 arasında değiştiğini göstermişlerdir. GC-MS analizlerinde, sekiz *Achillea* türünün yapraklarında başlıca bileşenler 1.8-cineole, germacrene-D, kafur, borneol ve spathulenol olmak üzere 40 bileşik olduğunu rapor etmişlerdir. Sonuç olarak, çalışılan türlerin karşılaştırılmasında *A. biebersteinii* bitkisinin iyi bir esansiyel yağ, flavonoid içeriği ve yüksek antioksidan aktivite kaynağı olduğunu kanıtlamışlardır.



3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Bitkisel Materyal

Çalışmada Hanzabel (*Achillea arabica*) bitkisinin çiçek kısımları çalışıldı. Bitki Van Edremit ilçesi eski toki yolu mezarlık çevresinden (GPS koordinatlar: 38° 25' 09" K; 43° 15' 54" D) yaklaşık 1743 m yükseklikte Mayıs 2018'de toplandı. Güneşten korunarak gölgede kurutulmuş bitki, teşhis için bir örnek alınarak Botanikçi Dr. Öğr. Üyesi Süleyman Mesut PINAR tarafından teşhis edildi. Teşhis sonrası bitkinin Hanzabel (*Achillea arabica* Kotsch, 1866) olduğu ve sinonimi ise *Achillea biebersteinii* Afanasiev (1975) olduğu rapor edilerek 164098 nolu kayıt numarasıyla Van Fen Fakültesi Herbaryumu (VANF)'nda kayıt altına alındı.

3.2. Deney Hayvanı (Sıçan)

Çalışmada Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Deney Hayvanları Ünitesinden temin edilen 2-3 aylık, 100-350 g ağırlığındaki 40 adet dişi sıçan (*Wistar albino*) kullanıldı. Sıçanlar 25±2 °C oda sıcaklığında 12 saat aydınlık/12 saat karanlık ışık periyodunda standart plastik kaplarda *ad libitum* (istenildiği kadar) olarak beslenmeleri sağlandı. Yapılan çalışmada parametrelere olumsuz etki edecek faktörlerin en aza indirilmesi için gerekli bütün önlemler alındı.

3.3. Analizlerde Kullanılan Cihazlar ve Malzemeler

WiseMix VM-10 vorteks, ISOLab LS-EJ-320AB hassas terazi, NÜVE NF 1200R soğutmalı santrifüj, JSWB-22T sıcak su banyosu, WTW İmolab pH 7110 Ph metre, Blender, Eppendorf plus mikro pipet, Vestel derin dondurucu, Wisecryo difiriz (-80 °C), AE-S90-MD UV/VIS spektrofotometre, Ultrasonik homojenizatör (SONOPULS HD 2200, Bandelin, Berlin, Germany), Kross saf su cihazı, Accu-Chek Go (Roche) glukometer, Falkon 50 mL plastik tüp, enjektör, EDTA'lı ve Biyokimya tüpleri, makas, plastik süzgeç, neşter, jilet, kurutma kağıdı.

3.4. Analizlerde Kullanılan Kimyasal Maddeler

Streptozotosin (STZ) (Sigma), Bovin serum albumin (Sigma, A2153-10G), Etil alkol (Sigma, Cas no:64-17-5), Süperoksit dismutaz (SOD) enzim kiti (Ransod, SD125), Glutasyon peroksidaz (GSH-Px) enzim kiti (Ransel, RS504), Redükte glutasyon (GSH), Okside glutasyon (GSSG), Bütillenmiş hidroksitolüen (BHT), Thiyobarbitürik asit (TBA), 1.1.3.3.tetraethoksiopropan (MDA), 5-5'-Ditiobis 2-nitrobenzoik asit (DTNB), Hidroksi metil amino metan (Tris), Hidroklorik asit (HCl), Sodyum sülfat (Na_2SO_4), Beta Nikotinamid Adenindinükleotit fosfat (NADPH), Metafosforik asit (HPO_3), Triklor asetik asit (TCA), Sodyum klorür (NaCl), Sodyum hidroksit (NaOH), Disodyum hidrojen fosfat (Na_2HPO_4), Sodyum dihidrojen fosfat (NaH_2PO_4), Etilen diamin tetra asetik asit (EDTA), Sodyum sitrat ($\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$), Sülfosalisilik asit (SSA), disodyum karbonat (Na_2CO_3), Potasyum dihidrojen fosfat (KH_2PO_4), Etanol, Ketamin (% 10'lük).

3.5. Etanol Bazlı Liyofilize Ekstrakt Hazırlanması

Liyofilize ekstre Dogan ve ark. (2018)'a göre hazırlandı. Özetle; toprak, toz ve haşerelerden temizlenmiş bitki numuneleri gölgelik laboratuvar ortamında iyice kurutulmaları sağlandı. Kuruyan çiçek kısımları blender yardımı ile toz haline getirildikten sonra 50 g çiçek toz örneği 1 L % 80'lik etanol (EtOH) ile çalkalayıcıda 2 saat süreyle karıştırıldı. Daha sonra tülbent ve süzgeçten geçirildi. Sıvı kısım 20 dk. boyunca, 10 000 rpm'de santrifüj edildi. Elde edilen supernatant enjektör yardımı ile 0.45 μm 'lik hidrofilik filtreden geçirilerek evaporatör yardımıyla +37 °C'de çözücünden arındırıldı. Elde edilen yoğunlaştırılmış fraksiyonlar, -85 °C sıcaklık ve 50 millitor basınç altındaki liyofilizatör cihazında kuruyana kadar bekletildi. Daha sonra EtOH bazlı liyofilize ekstreler ortak bir kaba alındı, iyice karışması sağlandı ve analiz işlemlerine başlanana kadar, -20 °C'de saklandı. Deney aşamasında belirlenen dozlar canlı hayvan ağırlığına göre mg/kg cinsinden toz ekstre miktarı tartılıp belirlenen miktardaki saf suda çözünmesi sağlandıktan sonra çalışma sırasında sıçanlara gavaj seti kullanılarak ekstreler verildi.

3.6. Toksikite Testi ve Dozların Belirlenmesi

Toksikite testi için kullanılan 5 adet *Wistar albino* ırkı dişi sıçana (0, 4, 8, 12, 24, 48 ve 72. saatlerde sırayla 25, 50, 100, 250, 500, 1000 ve 2000 mg/kg ekstreler düşük dozdan yüksek doza doğru gavaj yolla verilerek olası toksik etkiler belirlenmeye çalışıldı. Test sonucunda herhangi bir ölüm veya toksik bulguya rastlanılmadı. Daha sonra çalışmada kullanılacak çalışma dozu (400 mg/kg ekstre) belirlendi.

3.7. Streptozotosinle (STZ) Sıçanlarda Diyabet Oluşturulması

Otuz beş (35) adet sıçan her grupta 7 tane olacak şekilde 5 gruba rastgele ayrıldı. Daha sonra toksikite testiyle eş zamanlı yürütülen hayvanların diyabet oluşturulma işlemi diyabet oluşturulacak gruplara 0.1 M sitrat tamponu (pH:4.5) içinde STZ'nin çözünmesiyle canlı ağırlıklarına göre tek doz (50 mg/kg) enjeksiyonla intraperitoneal (i.p) yolla (Dogan ve ark., 2015) verilerek diyabet olmaları sağlandı. Diyabet oluşturulmuş olan gruplarda STZ verilmesinden 3 gün sonra sıçanların açlık kan glukoz değerleri Accu-Chek Go (Roche) glukometre ile ölçülerek 200 mg/dL üzerindeki sıçanlar diyabet olarak kabul edildi.

3.8. Deneysel Muamele ve Grupların Oluşturulması

Otuz beş (35) adet sıçan her grupta 7 tane olacak şekilde 5 gruba rastgele ayrıldı.

(I) Kontrol grubu: Ek uygulama yapılmadı.

(II) Diabetes mellitus (DM) grubu: 50 mg/kg STZ diyabet oluşturulan sıçanlara ek uygulama yapılmadı.

(III) *Achillea arabica* grubu: Sıçanlar ek olarak günde tek doz (400 mg/kg ekstre, gavaj) verildi.

(IV) DM+*Achillea arabica* grubu: Diyabetik sıçanlara ek olarak günde tek doz (400 mg/kg ekstre, gavaj) verildi.

(V) DM+Glibenklamid (Gly) grubu: Diyabetik sıçanlara ek olarak günde tek doz (2 mg/kg Gly, gavaj) verildi.

Ek uygulamalar dışında tüm hayvanlar aynı koşullarda tutuldu ve beslenmeleri *ad libitum* sağlandı. Ayrıca deney boyunca sıçanların haftalık canlı ağırlık ve kan glukoz değerleri hesaplandı.

3.9. Kan ve Doku Örneklerinin Alınması

Yirmi bir günlük deneme sonunda sıçanlar % 10'luk ketamin ile anesteziye tabi tutularak enjektörler yardımıyla kalplerinden kan alındı. Kanlar EDTA'lı ve biyokimya cam tüplere alındı. EDTA'lı kan HbA1c ve eritrosit paketi için kullanılırken, biyokimya tüplerindeki kanda ise serumda bakılması gereken parametreler için kullanıldı. Karaciğer ve böbrek dokuları serum fizyolojik (% 0.9 NaCl) su ile yıkandıktan sonra sıvı azot içine alınan dokular -80 °C'de difrizde saklanmaları sağlandı.

3.10. Doku Homojenizasyonu

Dokularda antioksidan enzim, malondialdehit ve protein tayinleri için karaciğer ve böbrek doku ekstraksiyon işlemi aşağıdaki şekilde gerçekleştirildi. Difrizde bekletilen karaciğer ve böbrek dokuları oda sıcaklığına gelinceye kadar buz üzerinde kademeli olarak çözünmeleri sağlandı. Ekstraksiyon için 1mmol/L EDTA ve 50 mM KH₂PO₄ (pH 7.4) içeren tampon kullanıldı (Dogan ve ark., 2018). 500 mg doku üzerine 5 mL soğuk tampon eklendi. Dokular cam bagetle iyice ezilerek Ultrasonic Processor homojenizatörde (SONOPULS HD 2200, Bandelin, Berlin, Germany) 3 dakika homojenize edildi. Ekstrakt hemen +4 °C'de 30 dakika 9500 rpm'de santrifüj edildi. Karaciğer ve böbrek dokusundan elde edilen berrak süpernatantlar da hedeflenen parametrelerde kullanıldı.

3.11. Serum Biyokimyasal Parametre Tayini

Serumda aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), laktat dehidrogenaz (LDH), alkalin fosfat (ALP), kreatinin, üre ve lipit profili [trigliserit, kolesterol, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL_C) ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL_C)] parametreleri (ARCHITECT 16200, Abbott park, IL 60064 USA)

otoanalizatör cihazında Abbott biyokimya kitlerinde fotometrik olarak bakıldı. Ayrıca total kanda glikozillenmiş hemoglobin (HbA1c) düzeyleri (Cobas 6000 c501, Almanya) cihazında Roche Cobas kitlerinde bakıldı.

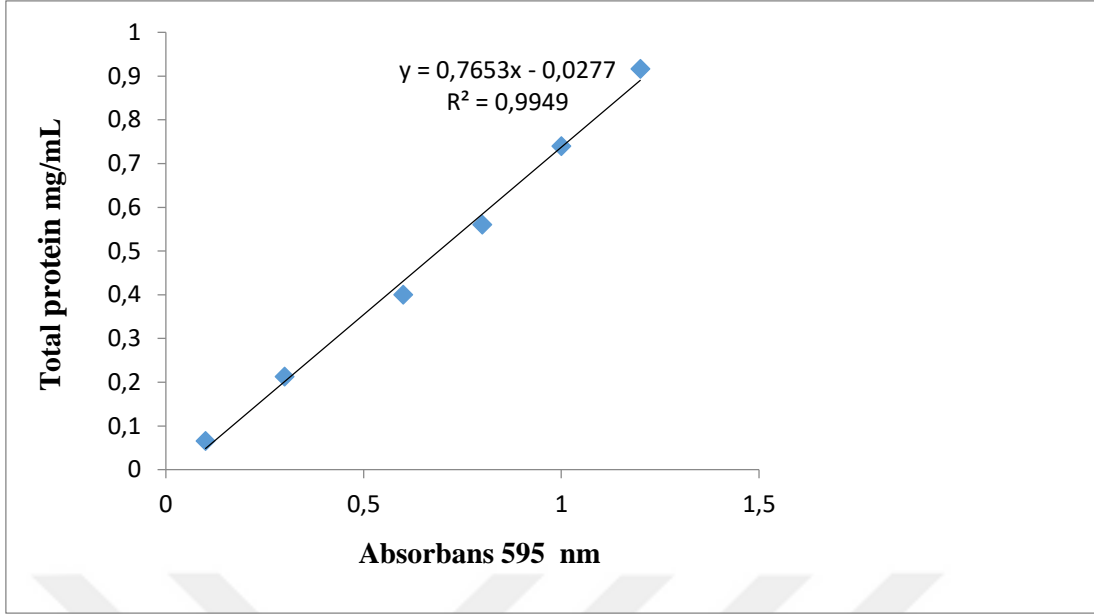
3.12. Total Protein Tayini

Total protein konsantrasyonu için sığır serum albümini (BSA) standart olarak kullanılarak belirlendi (Bradford, 1976). Prensip, proteine bağlanan Coomasie Blue G boya reaktifinin, 595 nm dalga boyundaki maksimum absorpsiyonunun, spektrofotometrik olarak ölçülmesine dayanır. Doku süpernatantlarında bakılan antioksidan enzimler, glutatyon ve MDA parametreleri mg protein cinsinden ifade edilebilmesi için total protein tayini yapıldı.

1. Konsantre Bradford solüsyonu (5×): 100 mg Coomasie Blue G, 50 mL absöüt etanol ve 100 mL ortofosforik asit (% 85) içerisinde çözülür. Solüsyon distile su ile 200 mL'ye tamamlanır ve filtre edilir.

2. Bradford solüsyonu (1×): Yukarıda hazırlanan solüsyonun, distile su ile 1:5 oranında sulandırılması ile hazırlanır.

Yöntem: Standartlar hazırlanmadan önce 10 mg/mL stok BSA hazırlandı. Stoktan seri sulandırmalar yapılarak 0.4 ile 0.0125 mg/mL aralığında 6 adet standart oluşturuldu. Örnek, kör ve standartlar Bradford solüsyonu ile muamele edildikten sonra, 20 dk boyunca karanlık ortamda inkübe edildi. Spektrofotometre köre karşı sıfırlandıktan sonra, örnek ve standartların absorbansı 595 nm dalga boyunda ölçüldü. Standartlara karşılık gelen absorbans değerlerine dayalı olarak standart eğri (Şekil 3.1.) oluşturuldu. Örneklerdeki total protein konsantrasyonu eğriye ait fonksiyon kullanılarak belirlendi. Sonuçlar mg/mL protein olarak ifade edildi.



Şekil 3.1. Protein standart eğrisi.

3.13. İndirgenmiş Glutasyon (GSH) Tayini

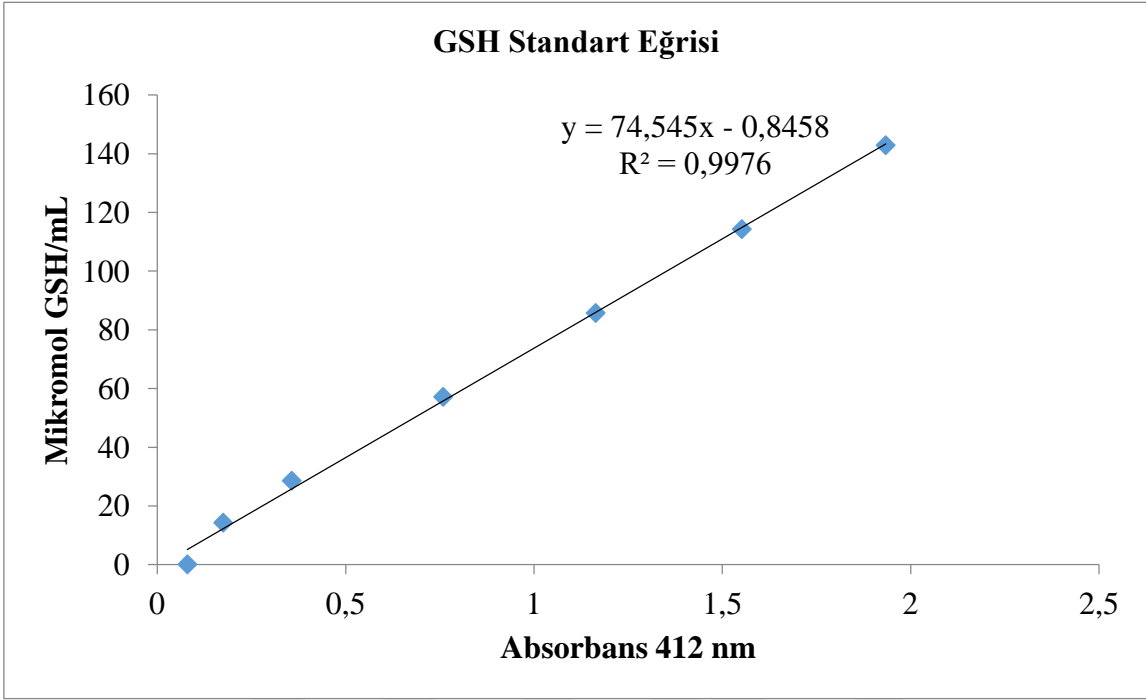
Prensip: İndirgenmiş glutasyon (GSH), fosfat tamponu kullanılarak süpernatanttaki sülfidril gruplarının, 5,5'-ditiyobis-2-nitrobenzoik asit (DTNB) ile reaksiyonu sonucu oluşan sarı rengin absorbansının 412 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçümüne dayanmaktadır (Beutler ve ark., 1963).

Ayırıcılar:

1. Fosfat Çözeltisi: 0.3 M disodyum fosfat, distile su ile hazırlandı (pH:6.8).
2. DTNB (Ellman's Ayırıcı): 40 mg DTNB, % 1 sodyum sitrat, 100 mL'ye distile su ile tamamlandı.

Deneyin yapılışı: Doku süpernatantından 200 µL alındı üzerine 1 mL fosfat çözeltisi eklenerek vortekslendikten sonra sıcak su banyosunda 60 °C'de 10 dakika bekletildikten sonra çıkarıldı, oda ısısına geldikten sonra 200 µL DTNB ayırıcı tüpe konularak AE-S90-MD UV/VIS spektrofotometrede 412 nm'de köre karşı optik dansiteleri okundu. Standartlar için 100 µM GSH stok çözeltisi fosfat tamponu içerisinde taze olarak hazırlandı. Daha sonra stok çözeltisi seyreltilerek 10 µM ile 0.03125 µM konsantrasyon aralığında 6 adet standart hazırlandı. GSH standartlarına karşılık gelen absorbans değerlerinden oluşturulan standart eğri (Şekil 3.2.)'ye göre

örneklerdeki GSH konsantrasyonu hesaplandı. Sonuçlar $\mu\text{mol GSH/mg}$ protein olarak ifade edildi.



Şekil 3.2. GSH standart eğrisi.

3.14. Malondialdehit (MDA) Tayini

Prencip: Yağ asitlerinin, serbest radikallerle reaksiyonu sonucu oluşan peroksidasyon ürünlerinden malondialdehid, tiyobarbitürik asit ile renkli forma girmesi ile ölçüldü (Jain ve ark, 1989).

Ayırıklar

1. EDTA Çözeltisi (0.1 M) : 37.224 g EDTA- $\text{Na}_2\text{H}_2\text{O}$ 1 litre distile suda eritilir.
2. BHT Çözeltisi (% 88) : 0.220 g BHT 25 mL mutlak alkolde çözdürülür.
3. NaOH Çözeltisi (0.05 N) : 2 g NaOH 1 litre distile suda eritilir.
4. TBA Çözeltisi (% 1) : 1 g TBA 100 mL'ye 0.05 N NaOH ile tamamlanır.
5. TCA (% 30) : 30 g TCA 100 mL distile suda eritilir.
6. Fosfat Tamponu : 8.1 g NaCl, 2.302 g Na_2HPO_4 , 0.194 g NaH_2PO_4 distile suda eritilerek 1 litreye tamamlanır (pH 7.4).

Deneyin yapılışı: Lipid peroksidasyon ürünü MDA seviyesi, TBA reaktifi ile renk reaksiyonu sonucu AE-S90-MD UV/VIS spektrofotometrede 532 nm'de

absorbansta ölçüldü. Bir tüpe doku süpernatantlarından 200 µL alınarak üzerine 800 µL fosfat tamponu ve 25 µL BHT ile süspanse edildi. Sonra 500 µL % 30'luk TCA eklendi. Tüpler vortekslenerek 2 saat -20 °C'de buzdolabında tutuldular. Sonra 15 dakika 2000 rpm'de santrifüj edildiler. Süpernatantların 1 mL'si alınarak başka tüpe aktarıldıktan sonra tüplerin üzerine 75 µL EDTA ve 250 µL TBA eklendi. Tüpler vortekslendikten sonra 15 dakika sıcak su banyosunda (90 °C) tutuldu. Sonra oda ısısına getirilerek 532 nm'de optik dansiteleri okundu (Jain ve ark., 1989).

$$A = a \times b \times c$$

A = Absorbans a = Ekstinksiyon katsayısı

b = Işık yolu c = Konsantrasyon

$$1. \text{Sulandırma} : 0.2 + 0.8 + 0.025 + 0.5 = 1.525 / 0.2 = 7.625$$

$$2. \text{Sulandırma} : 1 + 0.075 + 0.25 = 1.325 / 1 = 1.325$$

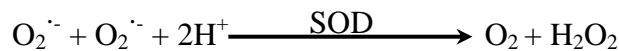
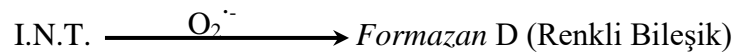
$$\text{Sonuç} = 7.625 \times 1.325 = 10.103125 = F$$

$$c = A/a \times b = (A/\text{mol} \times \text{cm}) / (1.56 \times 10^5 \times \text{lt}) \times (1/\text{cm}) \times (10^9 \text{ nM}/\text{mol}) \times (\text{lt}/10^3 \times \text{mL})$$

$$c = A \times 1 \times F \times 10 / 1.56 = \text{nmol/g protein doku olarak hesaplandı.}$$

3.15. Süperoksit Dismutaz (SOD) Enzim Tayini

Prensip: SOD, oksidatif enerji basamağında üretilen toksik süperoksit radikalının ($\text{O}_2^{\cdot-}$), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve moleküler oksijene (O_2) dismutasyonunu hızlandıran antioksidan bir enzimdir. SOD ksantin ve ksantin oksidaz kullanılarak süperoksit radikali, 2-(iyodofenil)-3-(4-nitrofenol)-5-feniltetrazolyum klörür (INT) ile kırmızı boya formuna dönüşmesi reaksiyonun inhibisyon derecesi ile ölçülmesi prensibine dayanır (McCord ve Fridovich, 1969).



Deneyin yapılışı: SOD enzim aktivitesi Radox-Ransod enzim kiti ile AE-S90-MD UV/VIS spektrofotometrede 505 nm'de 37 °C'de ölçüldü (Radox Lab., İngiltere). Kit içeriği ve solüsyonların başlangıç konsantrasyonları aşağıda verilmiştir.

Ayrıraçlar	Konsantrasyonları
1.Karışık Substrat	
Ksantin	0.05 mmol/L
I.N.T.	0.025 mmol/L
2.Tampon	
CAPS	40 mmol/L pH 10.2
EDTA	0.94 mmol/L
3.Ksantin Oksidaz (XO)	80 U/L
4.Standart	5.70/mL

Kör (S1) olarak, 0.01 mol fosfat tamponu (pH: 7.0) kullanıldı. Kalibrasyon stok solüsyonu 10 mL distile su içerisinde hazırlandı (4.6 U/mL). Standartlar (S2–S6), kitte belirtildiği şekilde, 0.01 mol fosfat tamponu ile kalibrasyon stok solüsyonundan seyreltilerek oluşturuldu. Ölçüm yapılırken, süpernatantın 25 µL’si küvet içerisine pipetlendikten sonra üzerine 850 µL substrat karışımı eklendi. Küvet iyice çalkalandıktan sonra, bu karışımın üzerine 125 µL ksantin oksidaz ilave edildi (Tablo 3.1.). Küvetteki karışımın başlangıç absobansı (A_1 505 nm’de 37 °C’de 30 s sonra ölçüdü ve kaydedildi. Ölçüme 3 dk boyunca devam edildi ve son absorbands değeri (A_2), 3. dk’nın sonunda kaydedildi. Kör ve standartların absorbands değerlerinin ölçümleri de yukarıda belirtildiği gibi gerçekleştirildi.

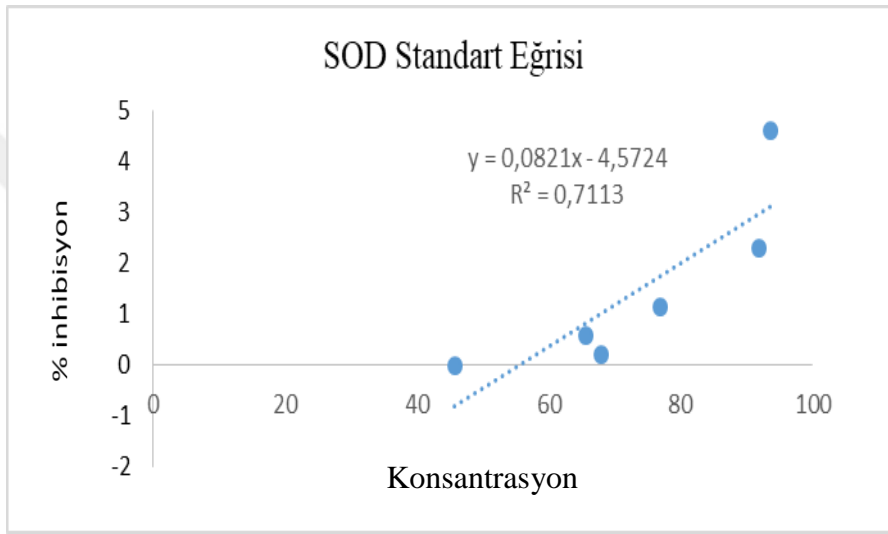
Çizelge 3.1. Küvete SOD ayrıraçların pipetlenmesi

Küvet içi	S1 (µL)	S2-S6 (µL)	Örnek
Örnek.	25 µL	-----	-----
Standart	-----	25 µL	-----
Örnek Sulandırıcı	-----	-----	25 µL
Substrat Karışımı (R1)	850 µL	850 µL	850 µL
Ksantin Oksidaz (R2)	125 µL	125 µL	125 µL

Hesaplama: Standart ve örneklere ait dakika başına düşen absorbands değeri ($\Delta A = (A_2 - A_1)/3$) hesaplandıktan sonra bütün standartlar ve örnekler için % inhibisyon değerleri aşağıdaki formüllerden yararlanılarak hesaplandı.

$$100 - \frac{(\Delta A_{StdDk} \cdot x100)}{(\Delta A_{BlankDk})} = \% \text{İnhibisyon} \quad 100 - \frac{(\Delta A_{\text{ÖrnekDk}} \cdot x100)}{(\Delta A_{BlankDk})} = \% \text{İnhibisyon}$$

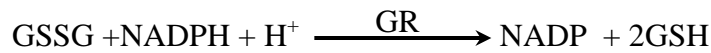
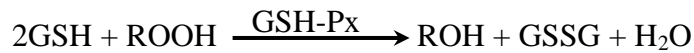
Standartların U/mL cinsinden bilinen konsantrasyonlarına karşılık gelen % inhibisyon değerleri kullanılarak bir standart eğri oluşturuldu (Şekil 3.3.). Örneklerdeki SOD aktivitesi, bu eğriden elde edilen denkleme göre U/mL olarak belirlendi. Bulunan değer, örneğin mL'sindeki total protein miktarına bölünerek SOD'un spesifik aktivite değeri hesaplandı. Sonuçlar U/mg protein olarak ifade edildi.



Şekil 3.3. SOD standart eğrisi.

3.16. Glutasyon Peroksidaz (GPx) Enzim Tayini

Prensip: Glutasyon peroksidaz, kümen hidroperoksitin GSH varlığında indirgenmesini katalizler. Kümen hidroperoksidin indirgenmesiyle oluşan glutasyonun formu GSSG, GR ve NADPH varlığında NADPH'ın NADP⁺'ye yükseltgenmesiyle indirgenir. Enzim aktivitesi, 340 nm'de absorbanstaki değişim izlenerek tayin edilir (Paglia ve Valentine, 1967).



Ayıraçlar

Konsantrasyonları

1.Ayıraç (R1a)	
Glutasyon	4.0 mmol/L
G. Redüktaz	≥ 0.5 U/L
NADPH	0.34 mmol/L
2.Tampon (R1b)	
Fosfat	0.05 mol/L pH 7.2
EDTA	4.3 mmol/L
3.Kümen Hidroperoksit (R2)	0.18 mmol/L
4.Sulandırma Ayıracı (R3)	

Deneyin yapılışı: Glutasyon peroksidaz enzim aktivitesi, Ransel kit (Randox Lab., İngiltere) ile Shimadzu UV/VIS-1201 spektrofotometrede 340 nm’de ultraviyole metotla 37 °C’de ölçüldü. Analiz materyali olarak daha önce hazırlanan ve analiz zamanına kadar derin dondurucuda (-80 °C) muhafaza edilen doku süpernatantları kullanıldı. Küvet içine pipetlemeler (Tablo 3.2.)’te verilmiştir.

Çizelge 3.2. GPx ayıraçların küvete pipetlenmesi

	Sulandırılmış Örnek	Ayıraç Körü
Örnek veya dH ₂ O	10 µL	10 µL
Ayıraç (R1)	500 µL	500 µL
Kümen (R2)	20 µL	20 µL

Küvet içerisine süpernatanttan 10 µL bırakıldı ve üzerine 500 µL Ayıraç (R1) eklendi. Daha sonra bu karışıma 20 µL kümen (R2) hidroperoksit eklendi. Küvet iyice çalkalandıktan sonra, örneğin ve körün başlangıç absorbansı, 340 nm dalga boyunda 37 °C 'de 2 dk. boyunca spektrofotometrik olarak ölçüldü.

Hesaplama: GPx konsantrasyonu, kitte önerilen formülden ($U/L = 8412 \times \Delta A_{340}/dk$) yararlanılarak hesaplandı. Bulunan değer, U/mL’ye dönüştürüldükten sonra, örneğin mL’indeki total protein miktarına bölünerek GPx’in spesifik aktivite değeri belirlendi. Sonuçlar U/mg protein olarak ifade edildi.

3.17. Glutatyon S-transferaz (GST) enzim tayini

Prensip: Glutatyon S-transferaz, 1-kloro-2,4-dinitrobenzen (CDNB) ile glutatyonun –SH grubu arasındaki tepkimeyi katalizler. Enzim aktivitesi 340 nm’de 37 °C’de CDNB ile glutatyon konjugasyon şiddetini ölçerek tespit edilir (Mannervik ve Guthenberg, 1981).



Dokuda GST enzim tayini: Analiz materyali olarak daha önce hazırlanan ve analiz zamanına kadar derin dondurucuda (-80 °C) muhafaza edilen doku süpernatantları kullanıldı. Karışımlar Tablo 3.3.’e göre 3.5 mL’lik küvete pipetlendi ve 340 nm’de absorban ölçümü gerçekleştirildi.

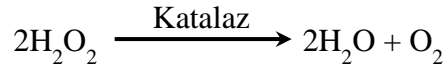
Çizelge 3.3. Karışımların küvete alınması ile GST ölçümün yapılması

	Kör	Numune	Son konsantrasyon
PBS	2.7 mL	2.7 mL	0.1 M
Distile Su	0.1 mL	-	-
CDNB	0.1 mL	0.1 mL	1 mM
GSH	0.1 mL	0.1 mL	1 mM
Süpernatant	-	0.1 mL	-

Absorbanslar, 3 dakika boyunca 30 saniyede bir kaydedildi. Her örneğin absorbanındaki dk başına değişim (ΔA) belirlendikten sonra aşağıda verilen formüle göre, GST’nin molar ekstinksiyon katsayısı (9.6 mmol/L/cm) ve küvetteki sulandırma oranı hesaba katılarak, enzimin mL’deki aktivitesi belirlendi. Bulunan değer, örneğin mL’indeki total protein miktarına bölünerek GST’nin spesifik aktivite değeri hesaplandı. Sonuçlar, nmol CDNB-glutatyon konjugatı/dk/mg protein olarak ifade edildi.

3.18. Katalaz (CAT) Enzim Tayini

Prencip: Katalaz, aşağıdaki reaksiyona göre H_2O_2 'in suya ve oksijene ayrılmasını katalizler. Katalaz enziminin aktivite tayini, 37 °C 240 nm'de H_2O_2 'in tüketilme esasına dayanan spektrofotometrik metoda göre tespit edildi (Aebi, 1974).



Enzim aktiviteleri doku süpernatantlarında ölçüldü. Katalaz tarafından H_2O_2 'in dekompoze olma oranı, spektrofotometrede 240 nm dalga boyunda ölçüldü. Çünkü H_2O_2 , ışığı bu dalga boyunda absorbe etmektedir.

Kullanılan solüsyonlar aşağıda çizelgedeki (Çizelge 3.4.) gibi hazırlandılar.

Çizelge 3.4. CAT fosfat tamponun hazırlanışı (pH:7.5)

Kimyasal	MA	50 mM için	Son Hacim (distile su)	Sol. Adı
KH_2PO_4	136,09 g/mol	6.805g	1000mL	A
$Na_2HPO_4 \cdot 12H_2O$	358,14 g/mol	17.907 g	1000 mL	B ₁
$Na_2HPO_4 \cdot 2H_2O$	178,14 g/mol	8.907 g	1000 mL	B ₂
Na_2HPO_4 (saf)	141,96 g/mol	7.098 g	1000 mL	B ₃
CAT fosfat tampon solüsyonların karıştırılarak hazırlanması				
50 mM Fosfat tamponu (1 L)		A Solüsyonu (mL)	B Solüsyonu (mL)	
pH 7.5 için		160	840	

H_2O_2 çözeltisi ise; absorbansı 0.500 nm'ye tampon ile ayarlanmış olan H_2O_2 'li fosfat tamponudur. Yaklaşık 300 mL, pH 7.50 mM olan fosfat tamponu renkli kaba aktarılır. Spektrofotometre 240 nm'de fosfat tamponuna göre sıfırlanıp renkli kaptaki tampona 10-20 µL hacimlerle H_2O_2 ilave edilir. Optik Dansite (OD) 0.500 nm oluncaya kadar devam edilir ve aralarda karıştırılır.

Deneyin yapılışı: Örnek ve tampon kuvartz küvet içerisine Çizelge 3.5.'da belirtilen miktarlarda bırakıldıktan sonra küvetin ağzı bekletilmeden kapatılır ve küvet hızlıca alt-üst edilerek absorbansı okunur. Absorbans azalması, her 15 sn'de bir defa olmak üzere 5 dakika süre ile kaydedilir ve hesaplamada hesaplamada 2 dakikalık lineer absorbans azalmasının en yüksek (A_1) ve en düşük (A_2) değerleri esas alınır.

Çizelge 3.5. CAT tampon ve örneklerin küvete pipetlenmesi

Tampon	Kör (mL)	Numune (mL)
Fosfat Tamponu	2.99	-
H ₂ O ₂ çözeltisi	0.01	-
H ₂ O ₂ 'li fosfat tamponu	-	2.99
Süpernatant	-	0.01

Enzim aktivitesi hesabı: $A = e \times c \times L$,

A: abs/dk, e: eks kat, c: konsantrasyon, L: ışık yolu (1 cm).

H₂O₂'nin 240 nm'deki milimolar ekstinksiyon katsayısı: 0.0436 mM⁻¹cm⁻¹
(0.0436 mM= 0.0436 mmol/L= 0.0000436 mmol/mL= 0.436 µmol/mL=43.6 nmol/mL)

CAT aktivitesi (nmol/dk/mL)= $\Delta A \times 43.6 \times \text{Küvet içi sulandırma (Vt/Vö)} \times \text{SO}$

CAT spesifik aktivitesi (nmol/dk/mg protein) = $\frac{\text{CAT aktivitesi (nmol/dk/mL)}}{\text{Total protein miktarı (mg/mL)}}$

ΔA : Absorbansın 240 nm dalga boyunda dk başına değişimi

Vt: Toplam hacim

Vö: Örnek hacmi

SO: Süpernatant sulandırma oranı

3.19. İstatistiksel analizler

Çalışmada elde edilen verilerin istatistik analizinde Minitab 14 paket programı kullanıldı. Gruplar arası farklılıkların belirlenmesinde tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanılarak, ikiden fazla olan gruplar arasındaki farklılıkların belirlenmesinde Tukey Çoklu karşılaştırma testinden yararlanıldı. Önem derecesi bütün testler için ($p \leq 0.05$) olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Yirmi bir gün boyunca devam eden uygulamalarda 1, 7, 14 ve 21'nci günlerde ölçülen canlı hayvan ağırlıkları (CHA) ve kan glukoz değerleri sırasıyla Çizelge 4.1. ve Çizelge 4.2.'de verilmiştir.

Çizelge 4.1. STZ ile diyabet oluşturulan sıçanlarda *A. arabica* ve Glibenklamid'in 21günlük uygulamanın canlı hayvan ağırlık düzeylerine etkisi

	Gün	Kontrol	DM	<i>A. arabica</i> (400 mg/kg) ekstre	DM + <i>A. arabica</i> (400 mg/kg) ekstre	DM + Glibenklamid (2 mg/kg)
Canlı Hayvan Ağırlığı (g)	1.	150.33±9.58	143.33±7.76	144.33±8.33	141.67±16.27	148.00±9.21
	7.	157.67±8.89	120.00±7.59* ^a	151.00±12.38 ^b	133.60±24.59 ^a	146.33±9.16 ^{ab}
	14.	165.33±17.05	112.00±8.67* ^a	158.67±11.15* ^b	138.00±30.98	153.00±13.73 ^b
	21.	167.17±9.13*	118.67±7.45* ^a	173.33±10.41* [#] ψ ^b	150.00±27.48 ^b	165.67±15.46* ^{#b}

*: Aynı sütundaki 1.gün ile diğer günler arasındaki fark önemlidir (P < 0.05).

#: Aynı sütundaki 7. gün ile diğer günler arasındaki fark önemlidir (P < 0.05).

ψ : Aynı sütundaki 14. gün ile 21. gün arasındaki fark önemlidir (P < 0.05).

a: Aynı satırdaki Kontrol grubu ile diğer gruplar arasındaki fark önemlidir (P < 0.05).

b: Aynı satırdaki DM grubu ile diğer gruplar arasındaki fark önemlidir (P < 0.05).

c: Aynı satırdaki *A. arabica* grubu ile diğer gruplar arasındaki fark önemlidir (P < 0.05).

d: Aynı satırdaki DM+A. *arabica* grubu ile DM+Glibenklamid grubu arasındaki fark önemlidir (P < 0.05).

Çizelge 4.1'deki sonuçlara göre Kontrol grubunda 21'nci gün, *A. arabica*'da 14 ve 21'nci günler ve DM+Glibenklamid'te 21'nci gün CHA değerleri 1'nci güne göre anlamlı bir artış belirlendi (P < 0.05). DM grubunda ise 7, 14 ve 21'nci gün CHA değerleri ise 1'nci güne göre anlamlı şekilde düştüğü tespit edildi (P < 0.05). Diğer yandan, *A. arabica* grubunun 21'nci gün CHA değerleri 7 ve 14'ncü günlere göre ve DM+Glibenklamid'in 21'nci gün CHA değeri 7'nci güne göre anlamlı artış gösterdi (P < 0.05).

Gruplar arası farklılığa bakıldığında DM grubu 7, 14 ve 21'nci gün CHA değerleri DM+A. *arabica* grubunun 7 ve 14'nci günler dışındaki tüm gruplara göre

anlamli düşüş gösterdiği belirlendi ($P < 0.05$). Kontrol grubu 7'nci CHA değerleri DM+A. *arabica* ve DM+Glibenklamid 7.gün CHA değerlerine göre önemli artış gösterdi ($P < 0.05$).

Çizelge 4.2. STZ ile diyabet oluşturulan sıçanlarda *A. arabica* ve Glibenklamid'in 21 günlük uygulamanın kan glukoz düzeylerine etkisi

	Gün	Kontrol	DM	<i>A. arabica</i> (400 mg/kg) ekstre	DM + <i>A. arabica</i> (400 mg/kg) ekstre	DM + Glibenklamid (2 mg/kg)
Kan glukozu (mg/dL)	1.	89.33±6.62	462.67±63.11 ^a	93.83±6.79 ^b	480.60±46.83 ^{ac}	281.40± 32.85 ^{abcd}
	7.	92.67±4.32	441.50±68.49 ^a	91.33±17.61 ^b	354.75± 25.08 ^{abc}	127.50±28.68 ^{abcd}
	14.	83.83±11.43	423.83±37.40 ^a	82.00±10.24 ^{b*}	358.00±80.61 ^{ac}	167.67±41.52 ^{abcd}
	21.	85.33±6.38	508.50±57.27 ^{aψ}	84.17±7.07 ^{b*}	244.00±83.48 ^{abc}	141.83±33.15 ^{abcd}

* : Aynı sütundaki 1.gün ile diğer günler arasındaki fark önemlidir ($P < 0.05$).

#: Aynı sütundaki 7. gün ile diğer günler arasındaki fark önemlidir ($P < 0.05$).

ψ: Aynı sütundaki 14. gün ile 21. gün arasındaki fark önemlidir ($P < 0.05$).

a: Aynı satırdaki Kontrol grubu ile diğer gruplar arasındaki fark önemlidir ($P < 0.05$).

b: Aynı satırdaki DM grubu ile diğer gruplar arasındaki fark önemlidir ($P < 0.05$).

c: Aynı satırdaki *A. arabica* grubu ile diğer gruplar arasındaki fark önemlidir ($P < 0.05$).

d: Aynı satırdaki DM+A. *arabica* grubu ile DM+Glibenklamid grubu arasındaki fark önemlidir ($P < 0.05$).

Çizelge 4.2.'de gösterildiği gibi DM grubu 21'nci gün glukoz değeri 14'ncü güne göre önemli artış gösterdi ($P < 0.05$). Diğer yandan, *A. arabica* grubu 14 ve 21'nci gün glukoz değerleri ile DM+A. *arabica* ve DM+Glibenklamid gruplarının 7, 14 ve 21'nci gün glukoz değerleri 1'nci güne göre anlamlı düşüş gösterdi ($P < 0.05$). Dahası DM+A. *arabica* grubu 21'nci gün glukoz değeri 7'nci güne göre anlamlı düşüş gösterdi ($P < 0.05$).

Aynı satırdaki grupların kan glukoz değerleri karşılaştırıldığında DM grubu 1, 7, 14 ve 21'nci günlerindeki kan glukoz değerleri tüm gruplara göre önemli artış gösterirken; DM+A. *arabica* (1'nci gün hariç) ve DM+Glibenklamid grupların 1, 7, 14 ve 21'nci günlerinde ölçülen glukoz değerleri Kontrol ve *A. arabica* gruplarına göre artış ve DM grubuna göre azalışlar anlamlı bulundu ($P < 0.05$). Ayrıca, DM+Glibenklamid grubunda glukoz değerlerinin ölçüldüğü tüm günlerde DM+A. *arabica* grubuna göre anlamlı düşüş belirlendi ($P < 0.05$).

Çizelge 4.3. STZ ile diyabet oluşturulan sıçanlarda *A. arabica* ve Glibenklamid'in 21 günlük uygulamanın biyokimyasal parametrelere etkisi

Parametre	Kontrol	DM	<i>A. arabica</i> (400 mg/kg) ekstre	DM + <i>A. arabica</i> (400 mg/kg) ekstre	DM + Glibenklamid (2 mg/kg)
AST (U/L)	167.33±17.92	1093.80±255.28 ^a	101.17±15.17 ^{ab}	205.67±70.69 ^{bc}	100.00±22.99 ^{abd}
ALT (U/L)	67.17±11.29	887.00±83.93 ^a	44.50±8.62 ^{ab}	77.17±18.80 ^{bc}	61.20±13.03 ^{bc}
LDH (U/L)	912.50±202.96	1277.00±126.13 ^a	851.17±163.29 ^b	901.17±157.08 ^{bc}	928.60±133.22 ^b
ALP (U/L)	313.67±65.29	1222.20±230.74 ^a	221.67±51.68 ^{ab}	775.60±153.34 ^{abc}	577.00±139.68 ^{abc}
HbA1c (%)	3.79±0.16	7.61±0.48 ^a	3.51±0.11 ^{ab}	5.38±1.03 ^{abc}	5.16±1.44 ^{bc}
Kreatinin (mg/dL)	0.32±0.03	0.44±0.03 ^a	0.33±0.03 ^b	0.37±0.09	0.37±0.05 ^{ab}
Üre (mg/dL)	50.00±4.34	81.80±4.15 ^a	42.83±6.37 ^{ab}	52.00±10.26 ^b	43.80±7.66 ^b
Glukoz (mg/dL)	123.00±20.83	554.20±39.12 ^a	133.83±22.34 ^b	331.17±82.22 ^{abc}	246.40±110.79 ^{abc}
Trigliserit (mg/dL)	111.50±18.06	120.80±9.23	91.50±11.50 ^{ab}	72.33±17.50 ^{abc}	74.40±17.87 ^{ab}
Kolesterol (mg/dL)	67.00±11.24	75.80±15.35	67.50±15.40	66.67±12.32	61.00±8.75
HDL_C (mg/dL)	31.92±6.67	33.44±4.30	38.70±5.86	42.57±6.12 ^{ab}	35.10±3.49 ^d
LDL_C (mg/dL)	40.25±7.75	47.44±6.45	30.37±2.93 ^{ab}	25.90±4.69 ^{ab}	29.10±5.63 ^{ab}

a: Kontrol grubu ile diğer gruplar arasındaki fark önemlidir (P < 0.05).

b: DM grubu ile diğer gruplar arasındaki fark önemlidir (P < 0.05).

c: *A. arabica* grubu ile diğer gruplar arasındaki fark önemlidir (P < 0.05).

d: DM+A. *arabica* ile DM+Glibenklamid grubu arasındaki fark önemlidir (P < 0.05).

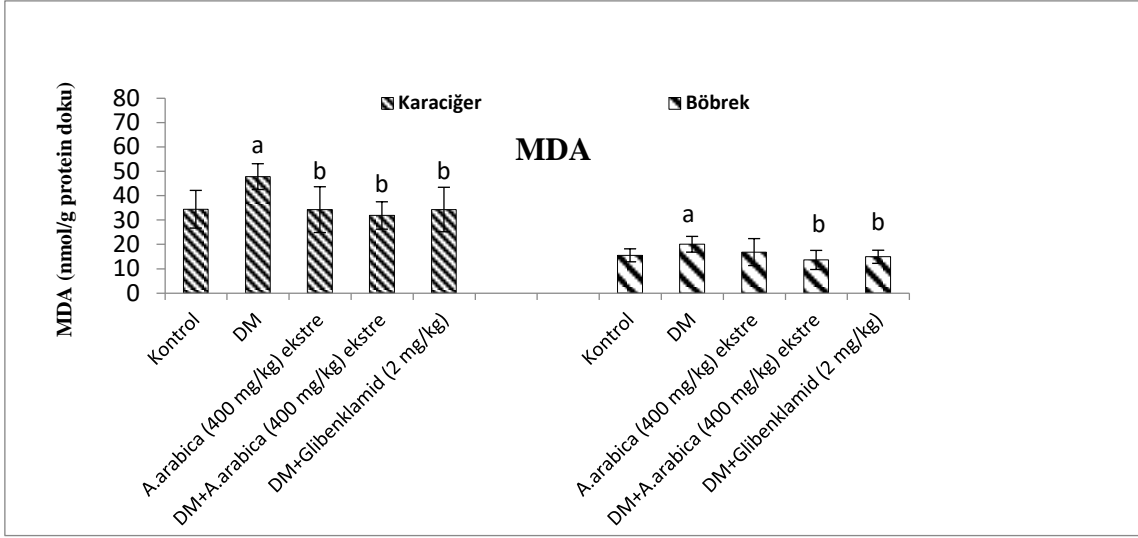
Çizelge 4.3'te gösterildiği gibi DM grubu AST, ALT, LDH, ALP, HbA1c, Kreatinin, Üre ve Glukoz değerleri tüm gruplara (DM+A. *arabica* grubunun Kreatinin değeri hariç) göre önemli artış gösterdi (P < 0.05).

A. arabica grubu AST, ALT, ALP, HbA1c, Üre, Trigliserit ve LDL_C düzeyleri Kontrol grubuna göre düşerken Glukoz düzeyi ise önemli artış gösterdi (P < 0.05).

DM+A. *arabica* grubu Kreatinin, Üre, Kolesterol, HDL_C ve LDL_C parametreleri dışındaki diğer parametre düzeyleri *A. arabica* grubuna göre önemli artış gösterirken DM grubuna göre önemli azalma gösterdi (P < 0.05).

DM+Glibenklamid grubu AST ve HDL_C değerleri DM+A. *arabica* grubuna göre önemli düşüş gösterirken; ALT, ALP ve Glukoz düzeyleri ise *A. arabica* grubuna göre önemli artış gösterdi (P < 0.05).

Diğer yandan LDL_C düzeyi *A. arabica*, DM+A. *arabica* ve DM+Glibenklamid gruplarında Kontrol ve DM gruplarına göre anlamlı düşüş gösterirken; DM+A. *arabica* grubu HDL_C düzeyi ise Kontrol ve DM grubuna göre önemli artış gösterdi (P < 0.05).



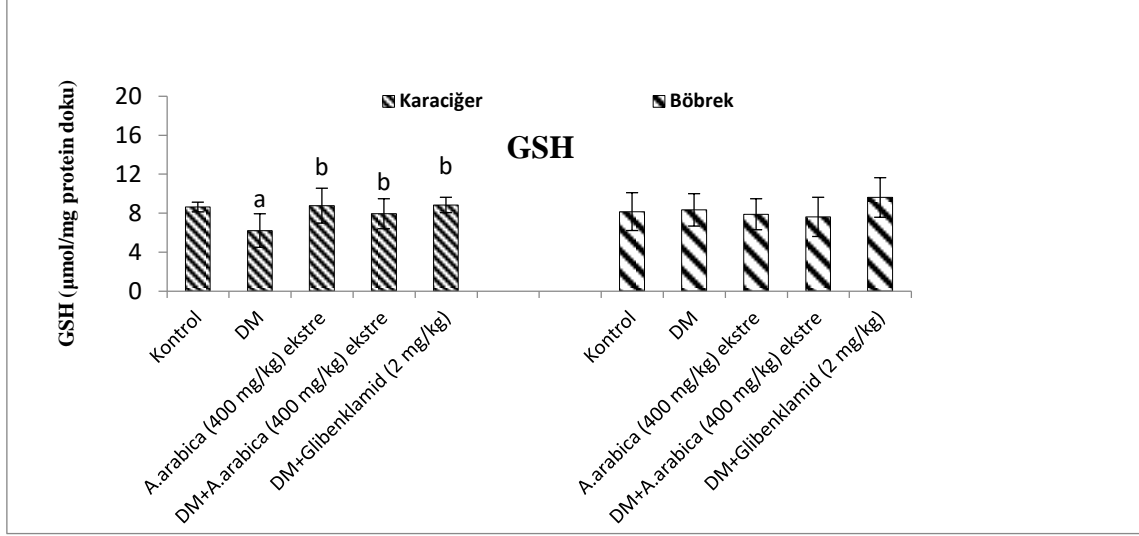
Şekil 4.1. STZ ile diyabet oluşturulan sıçanlarda *A. arabica* ve Glibenklamid'in 21 günlük uygulamanın MDA seviyesine etkisi.

Şekil 4.1'de görüldüğü gibi karaciğer dokusunda MDA içeriği DM grubunda diğer tüm gruplara göre önemli düzeyde arttığı görüldü ($P < 0.05$). *A. arabica* ve diğer tedavi grupları karaciğer MDA içeriği ise DM grubuna göre önemli düşüş gösterdi ve bu düzeyler Kontrol grubuna yakın bulundu.

Böbrek dokusu MDA içeriği DM grubunda, *A. arabica* grubu hariç diğer tüm gruplara göre önemli artış gösterirken; DM+A. *arabica* ve DM+Glibenklamid grupları MDA içerikleri ise DM grubuna göre önemli düşüş gösterdi ($P < 0.05$).

Şekil 4.2'de görüldüğü gibi karaciğer GSH düzeyi DM grubunda diğer gruplara göre önemli azalma gösterirken tedavi gruplarının ise Kontrol değerlerine yakın olduğu tespit edildi.

Böbrek dokusu GSH düzeylerinde ise gruplar arası kıyaslamada istatistiksel açıdan fark bulunmadı.



Şekil 4.2. STZ ile diyabet oluşturulan sıçanlarda *A. arabica* ve Glibenklamid'in 21 günlük uygulamanın GSH seviyesine etkisi

Çizelge 4.4. STZ ile diyabet oluşturulan sıçanlarda *A. arabica* ve Glibenklamid'in 21 günlük uygulamanın antioksidan enzim aktivitelerine etkisi

Doku	Enzim	Kontrol	DM	<i>A. arabica</i> (400 mg/kg) ekstre	DM + <i>A. arabica</i> (400 mg/kg) ekstre	DM + Glibenklamid (2 mg/kg)
Karaciğer	SOD U/g Protein	56.92±11.84	43.47±12.47	60.38±14.76	55.59±13.50	46.14±12.58
	GPx U/g Protein	18.34±1.35	15.80±4.43	22.53±4.03 ^b	21.68±4.40	17.00±3.91
	CAT nmol/g Protein	8.15±2.33	10.48±2.24	17.02±5.21 ^{ab}	10.63±4.70 ^c	14.20±2.06 ^{ab}
	GST nmol/g Protein	18.29±3.99	18.05±2.72	22.85±6.57	17.28±2.38	16.34±1.76 ^c
Böbrek	SOD U/g Protein	92.89±15.57	83.98±9.89	87.84±10.53	80.82±9.08	76.68±16.59
	GPx U/g Protein	32.33±8.68	27.33±6.92	34.40±6.51	26.98±5.46	28.18±3.10
	CAT nmol/g Protein	13.29±3.32	14.27±3.70	15.07±3.91	12.13±3.27	16.24±2.88 ^d
	GST nmol/g Protein	1.70±0.66	3.31±0.96 ^a	1.85±0.61 ^b	1.96±0.56 ^b	2.29±0.46 ^b

a: Kontrol grubu ile diğer gruplar arasındaki fark önemlidir ($P < 0.05$).

b: DM grubu ile diğer gruplar arasındaki fark önemlidir ($P < 0.05$).

c: *A. arabica* grubu ile diğer gruplar arasındaki fark önemlidir ($P < 0.05$).

d: DM+A. *arabica* ile DM+Glibenklamid grubu arasındaki fark önemlidir ($P < 0.05$).

Çizelge 4.4'te görüldüğü gibi *A. arabica* grubu karaciğer GPx aktivitesi DM grubuna göre anlamlı artış gösterdi ($P < 0.05$).

Karaciğer dokusu CAT aktivitesi *A. arabica* ve DM+Glibenklamid gruplarında Kontrol ve DM gruplarına göre önemli artış bulunurken; DM+A. *arabica* grubu CAT aktivitesi *A. arabica* grubuna göre önemli düşüş bulundu ($P < 0.05$).

Karaciğer dokusu GST aktivitesi DM+Glibenklamid grubunda *A. arabica* grubuna göre önemli düşüş gösterdi ($P < 0.05$).

Çizelge 4.4'te görüldüğü gibi böbrek dokusu CAT aktivitesi DM+Glibenklamid grubunda DM+A. *arabica* grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı artış gösterdi ($P < 0.05$).

Böbrek dokusu GST aktivitesi DM grubunda diğer tüm gruplara göre istatistiksel açıdan önemli artış gösterdi ($P < 0.05$).



5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Diabetes mellitus (DM) diğerk adıyla şeker hastalığı, pankreas bezinin langerhans adacıklarındaki β -hücrelerinden insülin salınımının azlığı ve/veya yokluğunun yanı sıra glukozun hücre içine taşınmasında görevli glukoz taşıyıcıların (GLUT) glukozu olan ilgisinin azlığı gibi özelliklerle kendini gösteren ve dolaşımında açlık kan glukoz düzeyinin ≥ 126 mg/dL üstünde olması ile karakterize endokrinolojik bir bozukluktur. Son zamanlarda prevalansı giderek artan ve insanlarda ciddi komplikasyonlara sebep olan DM hastalığı 2040 yılına gelindiğinde, erişkinlerde DM prevalansının küresel popülasyonun % 10.4'üne yükselmesi beklenirken gelişmekte olan ülkelerde bu oranın % 13'ü bulacağı tahmin edilmektedir (Chinsembu, 2019). Türkiye de diyabetli hasta sayısı günümüzde yaklaşık 6.5 milyon iken bu sayının 2045 yılında 11.2 milyon diyabetli hasta ile dünya çapında en yüksek prevalansa sahip onuncu ülke olacağı tahmin edilmektedir (IDF, 2017). Diyabet hastalığı kişinin yaşam standartlarını etkilediği kadar ülkelerin ekonomisine de ciddi yükler getirmektedir. Dünya çapında diyabet nedeniyle 2013 yılı sonu itibariyle yıllık 548 milyar ABD Doları harcama yapıldığı ve bu tutarın toplam sağlık harcamalarının % 11'ine denk geldiği belirtilmiştir (IDF, 2013). Türkiye de ise diyabetli bir birey için yıllık ortalama tedavi maliyetinin 866 ABD doları olduğu belirtilmektedir (IDF, 2013). Diyabetin komplikasyonlarla sonuçlanması durumunda tedavi ve sağlık hizmeti maliyetleri tek başına diyabet tedavisinin beş katından fazla olabileceği rapor edilmiştir (Akalın ve ark., 2012).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kayıtlarına göre dünya nüfusunun büyük bir bölümü tedavi veya çeşitli hastalıklardan korunmak için geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamalarından yararlanmaktadır (WHO, 2008). Bu kapsamda tahmini 250.000 bitkiden yaklaşık 2500 tanesinin anti diyabetik etkisi belirlenmiştir (Arumugam ve ark., 2013). Modern tıbbın mevcut olduğu gelişmiş ülkelerde bile, bitkisel ilaçlara ve diğer doğal tıbbi ürünlere olan ilgi ve kullanımları son yıllarda hızla artmaktadır. Günümüzde piyasada endojen insülin mevcudiyetini arttıran ilaçlar; glibenklamid, glinidler, insülin analogları, glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) agonistleri ve dipeptidil peptidaz IV inhibitörleri gibi, sülfonilüreler (Eriksson ve ark., 2016), insülin duyarlılığını arttıran peroksizom proliferatör ile aktive edilmiş reseptör-gammanın (PPAR- γ) ve biguanid

metforminin agonistleri olan tiyazolidindiyon (glitazonlar) ilaçları (Mardinoglu ve ark., 2016) ve 3.grup ilaç diyebileceğimiz a-glukosidaz inhibitörlerinden akarboz gibi polisakkaritlerin sindirimini ve biyoyararlanımlarını azaltma yönünde etki gösteren ilaçlar bulunmaktadır (Sun ve ark., 2016). Modern tıptaki gelişmelere ve piyasadaki ilaçlara rağmen insanların doğal ürünlere olan ilgisi artarak devam etmektedir. Nitekim bazı ilaçlar bitki ve çeşitli bakterilerden elde edilmektedir. Örneğin: hipoglisemik bir biguanidin olan metformin *Galega officinalis* L. bitkisinden, 4-hidroksiizolükin ilacı ise *Trigonella foenum-graecum* L. bitkisinden elde edilirken; *Actinoplanes* cinsine ait bakterilerden ise bir akarboz öncüsü izole edilmiştir (Yin ve ark., 2014).

Türkiye yaklaşık 11.000 bitki türü ile zengin bir flora sahiptir. Bu bitkilerin yaklaşık % 30'u endemiktir (Guner ve ark., 2000). Yerel halk bu bitkilerden çeşitli amaçlarla yararlanmaktadır. Türkiyede yaklaşık 500 bitki tıbbi amaçla kullanılmaktadır (Güneş ve Özhatay, 2011). Ancak son zamanlarda bitkilerin doğal ürünler olmaları ve yan etkilerinin sentetik ilaçlara göre az olduğu düşüncesi, bitkileri dünyada olduğu gibi ülkemizde de artan araştırma konusu haline getirmiştir.

Bu çalışmada Hanzabel (*Achillea arabica*) bitki çiçeklerinden elde edilen etanolik (EtOH)-liyofilize ekstresinin STZ ile diyabet oluşturulan sıçanlardaki antidiyabetik, antihiperlipidemik, antioksidan ve lipid peroksidasyonu engelleyici etkisi çeşitli dokularda çalışıldı. Çalışmada ayrıca antidiyabetik bir ilaç olan glibenklamid pozitif kontrol grubu olarak kullanıldı. Sülfonilüreler sınıfında yer alan glibenklamid insülin salınımını pankreasın β hücrelerine bağlanarak etkisini gösterir ve karaciğerde glukoz üretimini azaltıp periferde glukoz kullanımını artırır (Lewis ve ark., 2011).

Hayvanlarda deneysel diyabet oluşturmak amacıyla beta hücrelerine spesifik toksik glukoz analogları olan alloksan ve streptozotosin (STZ) sıklıkla kullanılan toksinlerdir (Kurçer ve Karaoğlu, 2012). STZ *Streptomyces achromogenes* tarafından sentezlenen neoplastik, antineoplastik ve diyabetojenik özellikleri olan geniş spektrumlu bir antibiyotiktik olup; yapısında glukoz molekülü ihtiva eder ve pankreatik beta hücreleri içine GLUT 2 aracılığı rahatlıkla alınır (Lenzen, 2008). STZ'in hücre içinde nitrozüre gruplarının dekompozisyonu ile oluşan reaktif karbonyum iyonları DNA bazlarında alkilasyona neden olur. Hücresel enerji depolarının tüketimine bağlı (hücre içindeki NAD^+ depolarını boşaltarak ATP içeriğini azaltması) β -hücresinde nekroza yol açar. STZ oksidan özelliği ile ksantin oksidaz sistemini aktive ettiği ve buna bağlı

olarak hidrojen peroksit ve hidroksil radikallerinin üretildiği bildirilmektedir (Kurçer ve Karaoğlu, 2012). K^+ kanallarının kapanmaması ve Ca^{+2} kanalların açılmaması yani depolarizasyon olayının gerçekleşmemesi ile insülin salınımı gerçekleşmez ve böylelikle dolaşımda glukoz düzeyi yükselir.

Çalışmada sıçan kullanım nedeni ise son zamanlarda araştırmalarda en çok kullanılan omurgalı hayvan olması, fizyolojik yapı itibarıyla insan biyokimyasına yakın oluşu, maliyetlerinin diğer canlılara göre az oluşu, gelişimlerinin hızlı oluşu, istenilen parametrelere bakmak için kan ve doku miktarının ihtiyaçları karşılaması ve toksisite çalışmalarındaki sık kullanılmalarındandır (Van Zutphen ve ark., 2003; Doğan, 2015).

DM yaşam kalitesini olumsuz etkilediği gibi yüksek morbidite ve mortaliteye sahip bir hastalıktır. DM hastalığı tanısında kabul gören çeşitli belirtiler; kilo kaybı ve 3P kuralı dediğimiz poliüri, polidipsi ve polifaji ile biyokimyasal tanı kriterlerinden glukoz, % glikolize hemoglobin (HbA1c), insülin ve c-peptid düzeylerinden yararlanılmaktadır. Bu parametrelerle beraber DM ile oksidatif stres arasında bir korelasyon olduğu kabul edilmektedir. Bu sebeple DM hastalığında genel olarak antioksidan savunma sistem enzimlerinde düşüş görülürken lipid peroksidasyonu, karaciğer ve böbrek hasarı biyomarkırlarında ise artış olduğu rapor edilmiştir (Dogan ve ark., 2015; Doğan ve Çelik, 2016; Dalar ve ark., 2018).

Diyabette en önemli göstergelerden biri ani ve kolay kilo kaybıdır. Bunun sebebi ise muhtemelen diyabetik hastaların dolaşımdaki glukozu hücre içerisine alamaması (veya yetersiz alımı) sonucu glikojen ve lipid sentezinin yetersizliği gibi başta karaciğer ve kaslardaki mevcut enerji depoların tüketiminin bir sonucu olabilir. Çizelge 4.1'deki sonuçlarımızda görüldüğü gibi DM grubunda sıçanların kilo kaybı 7, 14 ve 21. günlerde 1.güne göre önemli artış görülürken; diğer gruplarda ise genel olarak kilo kaybının olmadığı veya zamana bağlı kilo artışların olduğu sonucuna varıldı. Ayrıca gruplar arası kıyaslamada 21. gündeki DM grubundaki kilo kaybı diğer tüm gruplara göre önemli bulundu. Elde ettiğimiz sonuçlar daha önce STZ ile diyabet oluşturulan sıçanlardaki canlı hayvan ağırlıklarıyla benzerlik göstermektedir (Eddouks ve ark., 2019; Fernández Vázquez ve ark., 2018).

Çizelge 4.2'de görüldüğü gibi 21 gün süren çalışmanın kan glukoz değerleri DM grubunda düşmezken tedavi gruplarında (DM+A. *arabica* ve DM+Glibenklamid) ise deney sonuna doğru ölçülen kan glukoz düzeylerinde önemli azalmalar bulundu. Diğer

yandan gruplar arası kıyaslamada kan glukoz düzeyleri DM grubunda diğer tüm gruplara göre önemli artış gösterirken tedavi gruplarında ise deney sonuna doğru kan glukoz düzeyleri DM grubuna göre önemli düşüş gösterdi. DM+A. *arabica* tedavi grubu kan glukoz düzeyleri genel olarak DM+Glibenklamid grubuna göre artışı anlamlı bulundu. Elde edilen bulgulara göre A. *arabica* çiçek etanolik liyofilize ekstresinin antihiperglisemik etkisinin olduğu görülmüştür. Bulgularımızı destekleyen bir çalışmada, STZ (30 mg/kg) ile diyabet oluşturulan sıçanlarda 14 gün boyunca günde tek doz 400 mg/kg *Achillea biebersteinii* Afan ekstresi ile beslenen sıçanların kan glukoz düzeylerinde düşüş ve serum insülin düzeylerinde önemli artış olduğu rapor edilmiştir (Ahmadi ve ark., 2017). *Achillea* bitki cinslerinin farmakolojik etkileri temel olarak esansiyel yağ, proazülenler ve diğer seskiterpen laktonlar, dikaffeoilkinik asitler ve flavonoidlerden kaynaklandığı rapor edilmiştir (Nemeth ve Bernath, 2008). *Achillea biebersteinii* etanolik ekstrenin quercetin, rutin ve myricetin içermektedir (Hammad ve ark., 2013). Myricetin diyabet ile ilişkili Nrf2 ekspresyonunun azalttığı ve IKB/NF- κ B (P65) sinyal yolunu inhibe ederek DM ile ilişkili böbrek yaralanmalarının ve disfonksiyonunun gelişmesini ve ilerlemesini önleyici potansiyeli olduğu rapor edilmiştir (Yang ve ark., 2019).

Çizelge 4.3'te görüldüğü gibi DM grubunda HbA1c, glukoz, trigliserit, kolesterol ve LDL_c değerleri ile karaciğer ve böbrek hasarı biyomarkırları önemli oranda artarken tedavi grupların bu olumsuz tabloyu genel olarak kontrol değerlerine çektiği görülmüştür. Bunlarla beraber DM+A. *arabica* grubunda LDL_c değeri en düşük HDL_c değeri ise en yüksek bulundu. Diyabet üzerine yapılan çeşitli çalışmalarda diyabetik sıçanların glukoz, HbA1c, AST, ALT, LDH, ALP, kreatinin, üre ve lipid profili parametrelerinden trigliserit, kolesterol ve LDL_c düzeylerinde artışlar görülürken HDL_c, insülin ve c-peptid düzeylerinde ise düşüşler olduğunu belirlemişlerdir (Dogan ve ark., 2015; Doğan ve Çelik, 2016). *Achillea arabica* veya diğer ismiyle *Achillea biebersteinii* bitkisinin antidiyabetik, antioksidan ve antihiperlipidemik etkilerinin beraber değerlendirildiği çalışma bulunmamaktadır. Ancak daha önceden *Achillea arabica* bitkisiyle ilgili yapılan bir çalışmada; A. *biebersteinii* Afan. bitkisinde hipoglisemik etki değerlendirilmiş ve STZ ile diyabet oluşturulan ratlara A. *biebersteinii* Afan. bitki ekstresi uygulanmıştır. A. *biebersteinii* Afan. ekstre grubunun referans gruplara göre açlık kan şeker seviyelerini düşürdüğü,

oral glukoz toleransını iyileştirdiği, serum insülin seviyelerini yükselttiği ve β hücrelerinin yenilenmesini arttırdığı rapor edilmiştir (Ahmadi ve ark., 2017). Bir diğer çalışmada; dimetoat (80 mg/kg) ile oksidatif stres oluşturulan Gine domuzlarında *Achillea biebersteinii* bitki ekstresinin 50 ve 100 mg/kg dozlarda kullanımı karaciğer hasar göstergelerinden AST, ALT ve ALP'yi önemli oranda düşürdüğü rapor edilmiştir (Al-Awthan ve ark., 2017). Bir başka çalışmada CCl₄ (1.25 mg/kg intraperitoneal,ip) ile oksidatif stres oluşturulan sıçanlarda *Achillea biebersteinii* esansiyel bitki yağı (0.2 ml/kg ip) dozunun AST, ALT, GGT, ALP ve bilirubin ile lipid profili parametrelerinden trigliserit, kolesterol ve LDL_C düzeylerini CCl₄ grubuna göre önemli oranda düşürdüğü; HDL_C'de ise artışa neden olduğu görülmüştür (Al-Said ve ark., 2016).

Şekil 4.1'de görüldüğü gibi karaciğer ve böbrek MDA düzeyleri DM grubunda diğer gruplara göre önemli düzeyde artış gösterirken DM+A. *arabica* ve DM+Glibenklamid tedavi gruplarının lipid peroksidasyonunu önemli oranda düşürdüğü görüldü. Şekil 4.2'de ise GSH düzeyi karaciğer dokusunda tedavi gruplarında DM grubuna göre önemli düşüş gösterdi. Tedavi gruplarındaki MDA ve GSH düzeyi arasında zıt korelasyon olması bitki ekstre içeriğinin içermiş olduğu maddelerin antioksidan potansiyelinin olabileceğini göstermektedir. Oksidatif stres diyabet komplikasyonlarının ilerlemesinde önemli rol oynadığı bilinmektedir. Hipergliseminin, oksidatif stres kaynaklı oluşan hidroksil radikallerin (OH[·]) hücre ve organel zarlarındaki fosfolipidlerdeki çift bağlara saldırarak lipid peroksidasyonuna neden olur (Saravanan ve Pari, 2005; Dogan ve ark., 2015). STZ diyabet oluşturulan sıçanların 21 gün sonunda anestezi sonrası alınan karaciğer ve böbrek doku supernatantların MDA düzeyleri kontrol grubuna göre önemli artış gösterdiği rapor edilmiştir (Doğan ve Çelik, 2016). CCl₄ ile oksidatif stres oluşturulan sıçanlarda *A. arabica* esansiyel yağının 0.2 ml/kg dozlarında kullanımının CCl₄ kaynaklı karaciğer hasarını önemli oranda düşürdüğü görülmüştür (Al-Said ve ark., 2016). *A. arabica* bitkisinin lipid peroksiadsyonunu engelleyici özelliği kesin olmamakla beraber içerdiği fitokimyasal bileşiklerin antioksidan özelliğinin bir sonucu olduğunu düşünüyoruz. Yapılan pek çok çalışmada bitkilerin içermiş olduğu fenolik bileşikler, yağ asitleri, vitamin ve minerallerin antioksidan etkisi sonucu serbest radikal oluşumu baskılanarak diyabetin de içinde yer

aldığı pek çok hastalığın ilerlemesini geciktirildiği rapor edilmiştir (Blaner, 2019; Chukwuma ve ark., 2019; Surya ve ark., 2014).

Oksidatif stres diyabete bağlı komplikasyonlarının oluşmasında önemli rolü olan ve hiperglisemide serbest radikal oluşumunu artırarak endojen ve eksojen antioksidanların etkisini azalttığı bilinmektedir (Doğan ve Çelik, 2016). Vücudumuzda önemli *in vivo* antioksidan enzimler bulunmaktadır. SOD, GPx, CAT, GST ve GR enzimleri bunlardan birkaçıdır. SOD moleküler oksijenin (O_2) bir elektron alarak oluşan süperoksid radikalinin ($O_2^{\cdot-}$) hidrojen perokside (H_2O_2) katalizini spontan olarak sağlayan bir antioksidan enzimdir. H_2O_2 düşük konsantrasyonlarda glutatyon varlığında GPx enzimi ile H_2O 'ya ve GSSG dönüşürken; yüksek konsantrasyonlarda ise CAT enzimi ile H_2O ve O_2 'ye dönüşmektedir. GST hücre içi bağlayıcı ve taşıyıcı rolü olan detoksifikasyon etkili bir enzimdir. Katalitik olarak yabancı maddeleri GSH sistine ait -SH grubu ile bağlayarak onların elektrofilik bölgelerini nötralize eder ve ürünün daha fazla suda çözünür hale gelmesini sağlar (Doğan, 2015).

Çalışmamızdaki SOD, GPx, CAT ve GST enzim düzeyleri Çizelge 4.4'teki gibidir. Elde edilen sonuçlara göre; 21 gün boyunca *A. arabica* çiçek liyofilize ekstre verilen sıçanların hem karaciğer hem de böbrek dokusu antioksidan enzim aktiviteleri anlamlı olmamakla beraber DM grubunda hafif düşüş (GST artış gösterdi) gösterirken diğer gruplarda hafif artışlara neden olduğu görüldü. *A. arabica* grubu karaciğer GPx ve CAT düzeyleri DM grubuna göre önemli artış gösterdi. Diğer yandan böbrek GST aktivitesi DM grubunda diğer gruplara göre önemli artış gösterdi. Antioksidan enzim aktivitelerindeki artış ve düşüşler maruz bırakılan stres şartlarının dozuna ve süresine bağlı olarak değişkenlik gösterebilmektedir. Mukherjee ve arkadaşları (1998) STZ ile diyabet oluşturulan sıçanların karaciğer dokusu GST aktivitesinin kontrol grubuna göre önemli artış gösterdiği rapor edilmiştir. Benzer şekilde Sharma ve arkadaşları (2016) tarafından yapılan çalışmada, Tip2 DM hasta grubunun böbrek dokusunda GST aktivitesinin kontrol grubuna göre çok yüksek olduğu ve bu durumun oksidatif strese cevap olarak telafi edici bir mekanizmanın sonucu olabileceği vurgulanmıştır. STZ ile diyabet oluşturulan sıçan pankreasında SOD, CAT, GPx ve GST aktivitesi bakılmıştır. Elde ettikleri sonuca göre DM grubunun SOD enzim aktivitesi kontrol grubuna göre değişim göstermemiş; CAT, GPx ve GST ise kontrol grubuna göre önemli düşüş gösterdiği rapor edilmiştir (Adedara ve ark., 2019). STZ ile diyabet oluşturulan

sıçanlarda DM grubu karaciğer ve böbrek dokusu MDA ve GST düzeyleri kontrol grubuna göre önemli artış gösterirken; CAT, GPx, SOD ve GR enzim aktiviteleri ise kontrole göre önemli düşüş gösterdi (Dogan ve ark., 2015). Yukarıda verilen çalışmalarda da görüldüğü gibi bakılan antioksidan enzim düzeylerinin kimi çalışmalarda arttığı, kimisinde azaldığı veya değişmediği görülmektedir. Çalışma bulgularımız bu bağlamda verilen literatürlere benzerlik göstermektedir.

A. arabica bitkisi monoterpen, seskiterpen, diterpen, triterpen, flavonoid, lignanlar ve caffeolquinic asit türevleri (Marchart ve Kopp, 2003; Demirel ve ark., 2014) uçucu yağlardan kafur, borneol ve 1,8-cineol ile uçucu olmayan b-sitosterol, stigmasterol, seskiterpen laktonlar ve kersetin gibi flavonoid tipi bileşiklerden apigenin, patulitrin, axillarin, kaempferol-3-O-galaktosid, luteolin-7-O-galaktosid ve 4,6-dihidroksi-3-metoksiflavon-7-O-glukosidler içermektedir (Kupeli Akkol ve ark., 2011; Susuz, 2010; Demirel ve ark., 2014). Bir diğer çalışmada *A. arabica* bitkisinin hipoglisemik aktiviteye katkıda bulunan fenolik bileşikler, flavonoidler, terpenoidler, kumarinler, glikopeptid, alkaloidler, steroidleri içerdiği rapor edilmiştir (Crozier ve ark., 2009). Moleküler docking ve *in vitro* yöntemlerle *Achillea biebersteinii* Afan'dan ilaç adayı antikolinesteraz ve antioksidan etkili moleküllerinin araştırıldığı bir diğer çalışmada bitkinin topraküstü kısımlarından quercetin-7-O-b-D-glukozit ve patuletin-7-O-b-D-glukozit izole etmişlerdir (Sevindik ve ark., 2015). Sekiz *Achillea* türünde esansiyel yağ içeriği, flavonoid içeriği ve antioksidan aktivitenin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada *A. biebersteinii* en yüksek esansiyel yağ içeriğine ve toplam fenolik içeriğe sahip olduğu rapor edilmiştir (Gharibi ve ark., 2014). Bitkinin içerdiği maddelerin genel olarak antioksidan, anti-kanser, anti-bakteriyel, anti-gut, anti-epimastigot, anti-kolinesteraz, anti-trombosit, anti-enflamatuar, anti-hiperglisemik ve yara iyileştirici gibi pek çok etkisinin olduğu rapor edilmiştir (Ahmadi ve ark., 2017).

Bu çalışmada ile defa STZ ile diyabet oluşturulan sıçanlarda *A. arabica* bitki çiçeği liyofilize ekstresinin etkileri karaciğer ve böbrek dokularında; SOD, GPx, CAT ve GST antioksidan enzimleri, GSH düzeyi ile lipid peroksidasyonu majör ürünü olan MDA içeriği, pek çok karaciğer ve böbrek hasarı biyobelirteç parametreleri, antihiperlipidemik ve diyabetle ilişkili glukoz ve HbA1c parametreleri beraber değerlendirildi. Elde ettiğimiz sonuçlara göre; *A. arabica* bitki ekstresi ile günde tek doz (400 mg/kg) ile 21 gün boyunca tedavi edilen diyabetik sıçanların kan glukoz ve

HbA1c düzeyleri, MDA ve karaciğer harabiyet parametre düzeylerini önemli oranda düşürdüğü ve antioksidan enzim aktivitelerinin genel olarak kontrol değerlere çekildiği görülmüştür. *A. arabica* bitkisinin bu olumlu etkileri daha önceki çalışmalarda da değinildiği gibi bitkinin içermiş olduğu uçucu ve uçucu olmayan yağ asitleri, fenolik bileşikler ve çeşitli vitamin/vitamin benzeri moleküllerin serbest radikalleri süpürücü, lipid peroksidasyonunu engelleyici ve antioksidan etkilerinin bir sonucu olabileceği gibi; *A. arabica* bitkisinde bulunan kuersetin, rutin ve mirisetin gibi maddelerin GLUT2'nin inhibe edilmesiyle ince bağırsağın glukozu hücre içerisine almada azalma ve GLUT4 gibi taşıyıcıların glukozu kas dokusunda depo edilme yoluna gidilmesi dolaşımdaki kan glukoz ve HbA1c düzeyinin düşmesinin sebepleri olabilir.

Sonuç itibariyle; *A. arabica* çiçeğinin etanol bazlı liyofilize ekstrenin *in vivo* çalışmayla antioksidan etkisinin yanında antihiperglisemik ve antihiperlipidemik etkisinin olabileceği sonucuna varıldı.

Bu çalışmadan elde edilen verilerden yola çıkılarak antidiyabetik, antihiperlipidemik ve antioksidan etkileri belirlenen Hanzabel bitki çiçeği üzerinde yapılacak kanser, imminotoksik, nörotoksik ve hücre kültürü düzeyindeki çalışmalara önemli bir kaynak oluşturabilir.

KAYNAKLAR

- Abd-Alla, H. I., Shalaby, N. M., Hamed, M. A., El-Rigal, N. S., Al-Ghamdi, S. N., Bouajila, J., 2016. Phytochemical composition, protective and therapeutic effect on gastric ulcer and α -amylase inhibitory activity of *Achillea biebersteinii* Afan. ***Archives of Pharmacal Research*, 39** (1): 10-20.
- Abu-Romman, S., 2016. Differential allelopathic expression of different plant parts of *Achillea biebersteinii*. ***Acta Biologica Hungarica*, 67** (2): 159-168.
- Adedara, I. A., Fasina, O. B., Ayeni, M. F., Ajayi, O. M., Farombi, E. O., 2019. Protocatechuic acid ameliorates neurobehavioral deficits via suppression of oxidative damage, inflammation, caspase-3 and acetylcholinesterase activities in diabetic rats. ***Food and Chemical Toxicology*, 125**: 170-181.
- Aebi, H., 1974. ***Catalase, In Methods of Enzymatic Analysis*** (Bergemeyer, H U., ed) Academic Press, New York-London. 673-684.
- Ahmad, A., Moinuddin, A., Ahsan, A., Goel, A., 2016. Study of electrophysiological changes in sensory nerves among diabetic smokers. ***J Clin Diagn Res*, 10**: 1, 9-11.
- Ahmadi, K., Wassim, A., Ream, N., 2017. Evaluation of hypoglycemic effect of *Achillea biebersteinii* Afan., growing in Syria, in induced diabetic rats. ***Int J Pharm Phytochem Res*, 9** (2): 215-222.
- Akalin, S., Satman, I., Ozdemir, O., 2012. Cost of disease and its relationship with diabetic complications in Turkish patients with type 2 diabetes mellitus. ***ISPOR 15th Annual European Congress***, November 3-7 2012, Germany. 498.
- Akbaba, E., Hassan, S., Mohammed Sur, T., Bagci, E., 2018. Memory Enhancing, Anxiolytic and Antidepressant Effects of *Achillea biebersteinii* (Asteraceae) Essential Oil on Scopolamine-Induced Rats. ***Journal of Essential Oil Bearing Plants*, 21** (3): 825-839.
- Akkol, E. K., Koca, U., Pesin, I., Yilmazer, D., 2011. Evaluation of the wound healing potential of *Achillea biebersteinii* Afan.(Asteraceae) by in vivo excision and incision models. ***Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine***, 2011.
- Akkuş, İ., 1995. ***Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri***. Mimoza Yayınları, 1.Baskı, Konya. 1-132.
- Aktümsek, A., 2010. ***Anatomi ve Fizyoloji***. 5. Baskı. Selçuk üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü, Yay. No:171, Ankara. 165-166.
- Al-Awthman, Y. S., Al-Duais, M. A., Hazeb, A. A., Alril, W. A., 2017. Protective role of *Achillea biebersteinii* pretreatment on dimethoate induced oxidative stress in Guinea Pigs liver. ***Pakistan Journal of Biological Sciences*, 20**: 403-409.
- Al-Noaemi, M. C., Shalayel, M. H. F., 2011. Pathophysiology of gestational diabetes mellitus: The past, the present and the future. ***In Gestational Diabetes***. IntechOpen.
- Al-Said, M. S., Mothana, R. A., Al-Yahya, M. M., Rafatullah, S., Al-Sohaibani, M. O., Khaled, J. M., Baser, H. C., 2016. GC-MS analysis: In vivo hepatoprotective and antioxidant activities of the essential oil of *Achillea biebersteinii* afan. Growing in Saudi Arabia. ***Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2016**.
- American Diabetes Association (ADA), 2005. Standards of medical care in diabetes. ***Diabet Care*, 28**: 4-36.

- American Diabetes Association (ADA), 2015. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*, **38**: 1, 10, 11.
- American Diabetes Association (ADA), 2016. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*, **39**: 1, 13-22.
- Anjana, R., Ali, M., Pradeepa, R., Deepa, M., Datta, M., Unnikrishnan, R., Rema, M., Mohan, V., 2011. The need for obtaining accurate nationwide estimates of diabetes prevalence in India-rationale for a national study on diabetes. *The Indian Journal of Medical Research*, 133, 369.
- Annalise, E.Z., Tandi, E.M., Mogamat, S.H., Rajiv, T.E., 2011. HbA1c of 6.5% to Diagnose Diabetes Mellitus. The Bellville South Africa Study; August 12, 2011 <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0022558>.
- Aras, K., Erşen, G., 1975. *Klinik Biyokimya*. AÜ, Dişhekimliği Fak., Ankara Üniversitesi Basımevi, Yay. No: 2, 415-417.
- Arteel, G. E., Sies, H., 2001. The biochemistry of selenium and the glutathione system. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, **10**: 153–158.
- Arumugam, G., Manjula, P., Paari, N., 2013. A review: antidiabetic medicinal plants used for diabetes mellitus. *J. Acute Dis.* **2** (3): 196–200.
- Ashcroft, F. M., 2006. KATP channels and insulin secretion: a key role in health and disease.
- Bahadoran, Z., Mirmiran, P., Hosseinpahan, F., Hedayati, M., Hosseinpour-Niazi, S., Azizi, F., 2011. Broccoli sprouts reduce oxidative stress in type 2 diabetes: a randomized double-blind clinical trial. *Eur J Clin Nutr*, **65**: 972-977.
- Baharara, J., Namvar, F., Ramezani, T., Hosseini, N., Mohamad, R., 2014. Green synthesis of silver nanoparticles using *Achillea biebersteinii* flower extract and its anti-angiogenic properties in the rat aortic ring model. *Molecules*, **19** (4): 4624-4634.
- Baharara, J., Namvar, F., Ramezani, T., Mousavi, M., Mohamad, R., 2015. Silver nanoparticles biosynthesized using *Achillea biebersteinii* flower extract: apoptosis induction in MCF-7 cells via caspase activation and regulation of Bax and Bcl-2 gene expression. *Molecules*, **20** (2): 2693-2706.
- Bakan, G., Azak, A., Özdemir Ü., 2017. Diyabet ve sosyo-kültürel yaklaşım. *Kesit Akademi Dergisi*, (12): 180-195.
- Bariş, Ö., Güllüce, M., ŞAHİN, F., Özer, H., Kiliç, H., Özkan, H., Özbek, T., 2006. Biological activities of the essential oil and methanol extract of *Achillea biebersteinii* Afan.(Asteraceae). *Turkish Journal of Biology*, **30** (2): 65-73.
- Bashi, D. S., Fazly Bazzaz, B. S., Sahebkar, A., Karimkhani, M. M., Ahmadi, A., 2012. Investigation of optimal extraction, antioxidant, and antimicrobial activities of *Achillea biebersteinii* and *A. wilhelmsii*. *Pharmaceutical Biology*, **50** (9): 1168-1176.
- Baynes, J.W., Dominiczak, M.H., 2009. *Medical Biochemistry*. Third Edition. MOSBY Elsevier limited.
- Bell, R.H., Hye, R.J., 1983. Animal models of diabetes mellitus: physiology and pathology. *Journal of Surgical Research*, **35**: 433–460.
- Bergel, R., Hadar, E., Toledano, Y., Hod, M., 2016. Pharmacological management of gestational diabetes mellitus. *Current Diabetes Reports*, **16** (11): 118.
- Beutler, E., Duron, O., Kelly, B. M., 1963. Improved method for the determination of blood glutathione. *J. Lab. Clin. Med.*, **61** (5): 882-888.

- Bizzaro, N., Tremolada, F., Casarin, C., 1992. Serum alanine aminotransferase levels among volunteer blood donors, effect of sex, alcohol intake and obesity, *Ital J Gastroenterol*, **24**: 5, 237-241.
- Blaner, W. S., 2019. Vitamin A signaling and homeostasis in obesity, diabetes, and metabolic disorders. *Pharmacology & Therapeutics* **197**: 153–178.
- Blumer, I., Hadar, E., Hadden, DR., Jovanovic, L., Mestman, JH., Murad, MH., 2013. Diabetes and pregnancy: an endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **98** (11): 4227-4249.
- Bomhard, E., Maruhn, D., Vogel, O., Mager, H., 1990. Determination of urinary glutathione S-transferase and lactate dehydrogenase for differentiation between proximal and distal nephron damage. *Arch Toxicol*, **64**: 269-278.
- Bondet, W., Brand, W., Berset, C., 1997. Kinetics and mechanism of antioxidant actin using the DPPH free radical method. *Lebensmittel Wissenschaft and Technologie*, **30** (6): 609-615.
- Bunn, H. F., Gabbay, K. H., Gallop, P. M., 1978. The glycosylation of hemoglobin: relevance to diabetes mellitus. *Science*, **20**: 21–7.
- Candan, F., Unlu, M., Tepe, B., Daferera, D., Polissiou, M., Sökmen, A., Akpulat, H. A. 2003. Antioxidant and antimicrobial activity of the essential oil and methanol extracts of *Achillea millefolium* subsp. *millefolium* Afan.(Asteraceae). *Journal of Ethnopharmacology*, **87** (2-3): 215-220.
- Capobianco, E., Fornes, D., Linenberg, I., Powell, TL., Jansson, T., Jawerbaum, A., 2016. A novel rat model of gestational diabetes induced by intrauterine programming is associated with alterations in placental signaling and fetal overgrowth. *Mol Cell Endocrinology*, **422**: 221-232.
- Champe, P. C., Harvey, RA., 1997. *Biyokimya*. Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul.
- Champe, P. C., Harvey, R. A., 2004. *Lippincott's Illustrated Reviews:Biochemistry*. 3rd Edition. Lippincott. 608.
- Chinsembu, K. C., 2018. Diabetes mellitus and nature's pharmacy of putative antidiabetic plants. *Journal of Herbal Medicine*.
- Chukwuma, C. I., Matsabisa, M. G., Ibrahim, M. A., Erukainure, O. L., Chabalala, M. H., Islam, M. S. 2019. Medicinal plants with concomitant anti-diabetic and anti-hypertensive effects as potential sources of dual acting therapies against diabetes and hypertension: A review. *Journal of Ethnopharmacology*, **235**: 329-360.
- Cohen, M. P., 1998. Nonenzymatic glycation: a central mechanism in diabetic microvasculopathy. *J Diabet Complications*, **2**: 214–7.
- Coles, E. H., 1986. *Veterinary Clinical Pathology*, 4th Ed. W.B. Saunders Company, London.
- Cooke, D.W., Plotnick, L., 2008. Type 1 diabetes mellitus in pediatrics. *Pediatr. Rev.* **29**: 374–384.
- Çakır, A., Özer, H., Aydın, T., Kordali, Ş., Çavuşoğlu, A. T., Akçin, T., Akçin, A., 2016. Phytotoxic and insecticidal properties of essential oils and extracts of four achillea species. *Records of Natural Products*, **10** (2).
- Çakır, M., 1997. *Aspirin ve Vitamin E (A-Tokoferol)'Nin Farelerde (Mus musculus) Karaciğer Total Süperoksit Dismutaz Ve Katalaz Aktivitelerine Etkileri* (yüksek lisans tezi). OMÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü, Samsun.
- Dalar, A., Dogan, A., Bengu, A. S., Mukemre, M., Celik, I. 2018. Screening in vivo antioxidant and haematological properties of sumac and acorn bioactive rich extracts. *Industrial Crops and Products*, **124**: 20-27.

- Davis, P. H., 1975. *Flora Of Turkey And The East Aegean Islands*, Vol. 5, Edinburgh Univ. Pres, Edinburgh.
- Deepika, D., Kumar, SS., Lalit, S., 2013. Current updates on anti-diabetic therapy. *Drug Deliv*, **3**: 121-126.
- Demirel, M. A., Suntar, I., Ilhan, M., Keles, H., Akkol, E. K., 2014. Experimental endometriosis remission in rats treated with *Achillea biebersteinii* Afan.: histopathological evaluation and determination of cytokine levels. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, **175**: 172-177.
- Dixit, S., Maiya, A., Shasthry, BA., Kumaran, DS., Guddattu, V., 2015. Postural sway in diabetic peripheral neuropathy among Indian elderly. *Ind J Med Res*, **142**, **6**: 713-720.
- Dogan, A., Celik, I., 2012. Hepatoprotective and antioxidant activities of grapeseeds against ethanol-induced oxidative stress in rats. *British Journal of Nutrition*, **107** (1): 45-51.
- Dogan, A., Dalar, A., Sadullahoglu, C., Battal, A., Uzun, Y., Celik, I., 2018. Investigation of the protective effects of horse mushroom (*Agaricus arvensis* Schaeff.) against carbon tetrachloride-induced oxidative stress in rats. *Molecular Biology Reports*, **45** (5): 787-97.
- Dogan, A., 2015. *Deneysel Diyabet Oluşturulan Sıçanlarda Bazı Bitki Ekstraktlarının İyileştirici Etkilerinin Araştırılması* (doktora tezi). YYÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü, Van.
- Dogan, A., Celik, I., Kaya, M. S., 2015. Antidiabetic properties of lyophilized extract of acorn (*Quercus brantii* Lindl.) on experimentally STZ-induced diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*, **176**: 243-251.
- Doğan, A., Çelik, İ., 2016. Healing effects of sumac (*Rhus coriaria*) in streptozotocin-induced diabetic rats. *Pharmaceutical Biology*, **54** (10): 2092-2102.
- Domingueti, C. P., Dusse, L. M. S. A., das Graças Carvalho, M., de Sousa, L. P., Gomes, K. B., Fernandes, A. P., 2016. Diabetes mellitus: the linkage between oxidative stress, inflammation, hypercoagulability and vascular complications. *Journal of Diabetes and its Complications*, **30** (4): 738-745.
- Dubois, H.F.W., Bankauskaite, V., 2005. Type 2 diabetes programmes in Europe. *Euro Observer*, **7**: 5–6.
- Eddouks, M., Khallouki, F., Owen, R. W., Hebi, M., Burcelin, R., 2019. Evaluation of Glucose and Lipid Lowering Activity of Arganimide A in Normal and Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Immune, Endocrine & Metabolic Disorders)*, **19** (4): 503-510.
- Erbaş, O., 2015. Deneysel diyabet modelleri. *İstanbul Bilim Üniversitesi Florence Nightingale Tıp Dergisi*, **1** (1).
- Erenel, G., Erbaş, D., Arıcıoğlu, A., 1992. Serbest radikaller ve antioksidan sistemler. *Gazi Tıp Dergisi*, **3**: 243-250.
- Eriksson, J. W., Bodegard, J., Nathanson, D., Thuresson, M., Nystrom, T., Norhammar, A., 2016. Sulphonylurea compared to DPP-4 inhibitors in combination with metformin carries increased risk of severe hypoglycemia, cardiovascular events, and all-cause mortality. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, **117**: 39–47.
- Ersoy, E., Bayşu, N., 1986. *Biyokimya*. A.Ü. Basımevi, Ankara.

- Fernández Vázquez, G., Reiter, R. J., Agil, A., 2018. Melatonin increases brown adipose tissue mass and function in Zucker diabetic fatty rats: implications for obesity control. *Journal of Pineal Research*, **64** (4):
- Fowler, M. J., 2008. Microvascular and macrovascular complications of diabetes. *Clin Diabetes*, **26**, 2, 77-82.
- Gharibi, S., Tabatabaei, B. E. S., Saeidi, G., 2015. Comparison of essential oil composition, flavonoid content and antioxidant activity in eight *Achillea* species. *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, **18** (6): 1382-1394.
- Gingras, V., Rabasa-Lhoret, R., Messier, V., Ladouceur, M., Legault, L., Haidar, A., 2015. Efficacy of dual-hormone artificial pancreas to alleviate the carbohydrate-counting burden of type 1 diabetes: A randomized crossover trial. *Diabetes Metab*, **42**, 1, 47-54.
- Goldie, D. J., McConnell, A. A., 1990. Serum alanine transaminase (ALT) reference ranges estimated from blood donors. *J Clin Pathol*, **43**: 929-931.
- Gözükara, E., 1989. *Enzimler, Biyokimya*. Ofset Repromat Ltd Şti, Ankara, 572-576.
- Guner, A., Ozhatay, N., Ekim, T., Bas, er, K. H. C. (Eds.), 2000. *Flora of Turkey and the East Aegean Islands*, vol. 11. Edinburgh University Press, Edinburgh.
- Güneş, F., Ozhatay, N., 2011. An ethnobotanical study from Kars (Eastern) Turkey. *Biol. Diver. Conserv*, **4**: 30-41.
- Güneş, A., Kordali, Ş., Turan, M., Bozhüyük, A. U., 2019. Determination of antioxidant enzyme activity and phenolic contents of some species of the Asteraceae family from medicinal plants. *Industrial Crops and Products*, **137**: 208-213.
- Güneş, F., Özhatay, N., 2011. An ethnobotanical study from Kars (Eastern) Turkey. *Biological Diversity and Conservation*, **4** (1): 30-41.
- Gürdöl, F., 2016. *Tıbbi Biyokimya*. 2. Baskı. İstanbul: Nobel matbaacılık.
- Halliwell, B., Gutteridge, J. M. C., 1992. Free Radicals in Biology and Medicine, second ed, Clarendon Press, *Oxford*, **12**, 1: 93-95.
- Halliwell, B., Gutteridge, J. M., 1986. Oxygen free radicals and iron in relation to biology and medicine: some problems and concepts. *Archives Biochemistry and Biophysics*, **246**: 501-514.
- Hammad, H. M., Albu, C., Matar, S. A., Litescu, S. C., Al Jaber, H. I., Abualraghib, A. S., Afifi, F. U., 2013. Biological activities of the hydro-alcoholic and aqueous extracts of *Achillea biebersteinii* Afan.(Asteraceae) grown in Jordan. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, **7** (25): 1686-1694.
- Handerson, A. R., Moss, D. W., 2005. Enzimler. Klinik Biyokimyada Temel İlkeler. Ed. Diler Aslan, *Palme Yayıncılık*, Ankara, 352-389.
- Hayes, J. D., Pulford, D. J., 1995. The glutathione S-transferase supergene family regulation of GST and the contribution of the Isoenzymes to cancer chemoprotection and drug resistance, *Biochem Mol Biol*, **30**: 445-600.
- He, J. H., Chen, L. X., Li, H. 2019. Progress in the discovery of naturally occurring anti-diabetic drugs and in the identification of their molecular targets. *Fitoterapia*.
- Hergenç, G., 2012. *Kan Yağları, Kolesterol, Ateroskleroz ve Risk Faktörleri*. Nobel Tıp Kitabevleri-Istanbul.
- Hollingworth, R. M., Dong, K., 2008. The Biochemical and Molecular Genetic Basis of Resistance to Pesticides in Arthropods: Global Pesticide Resistance in Arthropods, *Cromwell*, UK, 40-90.
- Hormozi, M., Baharvand, P., 2019. *Achillea biebersteinni* Afan may inhibit scar formation: In vitro study. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, **7** (5):

- Huynh, K., Bernardo, B. C., McMullen, J. R., Ritchie, R. H., 2014. Diabetic cardiomyopathy: Mechanisms and new treatment strategies targeting antioxidant signaling pathways. *Pharmacol Ther*, **142**, 3: 375-415.
- IDF Diabetes Atlas, Seventh Edition, 2015. https://www.oedg.at/pdf/1606_IDF_Atlas_2015_UK.pdf. Erişim Tarihi:24.11.2017.
- International Diabetes Federation (IDF), 2015. Diabet istatistikleri. <http://www.diabetcemiyeti.org/c/diyabet-istatistikleri>. Erişim tarihi: 10.04.2019.
- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 8th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2017.
- International Diabetes Federation: IDF Diabetes Atlas, 6th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2013.
- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 6th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2013.
- İrer, S., Alper, G., 2004. Deneysel diyabet modelleri. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*, **2** (3): 127-36.
- Jaffal, S. M., Abbas, M. A. 2018. Antinociceptive action of *Achillea biebersteinii* methanolic flower extract is mediated by interaction with cholinergic receptor in mouse pain models. *Inflammopharmacology*, 1-8.
- Jain, S. K., McVie, R., Duett, J., 1989. Erythrocyte membrane lipid peroxidation and glycosylated hemoglobin in diabetes. *Diabetes* **38**, 1539–1543.
- Kaminaka, H., Morita, S., Tokumoto, M., Yokuyama, H., Masumara, T., Tanaka, K., 1999. Molecular cloning and characterization of cDNA for an iron-superoxide dismutase in rice (*Oryza sativa* L.). *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*, **63**: 302-308.
- Karadag, R., 2007. *Dogal Boyamacılık*. Geleneksel El Sanatları ve Magazalar İşletme Müdürlüğü Yayınları No: 3, Ankara.
- Keha, E. E., Küfrevioğlu, Ö. İ., 2005. *Biyokimya*, Aktif Yayınevi, Erzurum.
- Kılınç, K., 1986. Kanserde oksijen radikalleri ve süperoksit dismutaz. *Biyokimya Dergisi*, **11**: 59-76.
- Kim, C., Newton, K. M., Knopp, R. H., 2002 Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care*, **25** (10): 1862-1868
- Kiumarsi, A., Abomahboub, R., Rashedi, S. M., Parvinzadeh, M., 2009. *Achillea millefolium*, a new source of natural dye for wool dyeing.
- Kizil, M., Kizil, G., Yavuz, M., Çeken, B., 2010. Protective activity of ethanol extract of three *Achillea* species against lipid peroxidation, protein oxidation and DNA damage in vitro. *Acta Alimentaria*, **39** (4): 457-470.
- Koenig, R. J., Peterson, C. M., Jones, R.L., Saudek, C., Lehrman, M., Cerami, A., 1976. Correlation of glucose regulation and hemoglobin A1c in diabetes mellitus. *N Engl J Med*. **295**: 417–20.
- Kurçer, Z., Karaoğlu, D., 2012. Deneysel Diyabet Modellerinde Alloksan ve Streptozotosin Kullanımı. *Turkish Journal of Endocrinology & Metabolism*, **16** (2).
- Kuzuya, T., Nakagawa, S., Satoh, J., Kanazawa, Y., Iwamoto, Y., Kobayashi, M., 2001. Report of the committee on the classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus, *Diabet Res Clin Pract*, **15**: 203-210.
- Lenzen, S., 2008. The mechanisms of alloxan-and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia*, **51**: 216-26.

- Lewis, J. D., Ferrara, A., Peng, T., Hedderson, M., Bilker, W. B., Quesenberry, C. P., 2011. Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study. *Diabetes Care*, **34** (4): 916-22.
- Maahs, D. M., Ogden, L. G., Dabelea, D., Snell-Bergeon, J. K., Daniels, S. R., Hamman, R. F., Rewers, M., 2010. Association of glycaemia with lipids in adults with type 1 diabetes: modification by dyslipidaemia medication. *Diabetologia*, **53** (12): 2518-2525.
- Mannervik, B., Guthenberg, C., 1981. Glutathione S-transferase (Human Plasenta). *Method. Enzymol.*, **77**: 231-235.
- Marble, A., 1971. Glibenclamide, a new sulphonylurea: whither oral hypoglycaemic agents?. *Drugs*, **1** (2): 109-115.
- Mardinoglu, A., Boren, J., Smith, U., 2016. Confounding effects of metformin on the human gut microbiome in type 2 diabetes. *Cell Metab*, **23** (1): 10-12.
- Marieb, E. N., Hoehn, K., 2010. The endocrine system: 8th Ed. United States of America. *Benjamin Cummings*, 626-627.
- Mc Kinlay, J., Marceau, L., 1992. US public health and the 21 st century: Diabetes mellitus. *Lancet*, **356**: 757-61.
- McCord, J. M., Fridovich, I., 1969. Superoxide dismutase. anenzymic function for erithrocuprein (Hemocuprein). *J. Biol. Chem.*, **244**: 6049-6055.
- Mehmetoğlu, İ., Çağlayan, O., Koçyiğit, A., 2004. *Klinik Biyokimya Laboratuvarı El Kitabı*. 975-92558-04. Konya. 97-101.
- Mert, N., 1996. *Veteriner Klinik Biyokimya*. UÜ, Güçlendirme Vakfı, Yayın No, 12, 232-235.
- Mert, N., Gündüz, H., Ekin, S., 1997. *Farklı ırk koyunlarda serum protein düzeylerinin elektroforez ile saptanması*. Y.Y.Ü. Vet. Fak. Derg, 8, 1 -2.
- Misso, N. L., Brooks, Wildhaber, J., Ray, S., Vally, H., Thompson, P. J., 2005. Plasma concentrations of dietary and nondietary antioxidants are low in severe asthma, *Eur Respir J*, **26**: 257-264.
- Mukherjee, B., Anbazhagan, S., Roy, A., Ghosh, R., Chatterjee, M., 1998. Novel implications of the potential role of selenium on antioxidant status in streptozotocin-induced diabetic mice. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **52** (2): 89-95.
- Murray, K. R., Mayes, P. A., Granner, D. K., Rodwell, V. W., 1990. *Harper's Biochemistry*. 21'nd ed, Appleton&Lange Medical Publication, California.
- Nakanishi, S., Kishimoto, R., Hamaoka, A., Nagano, C., Miyahara, M., Sawano, F., 2016. Effects of microvascular complications on structural changes in visceral and subcutaneous adiposity among type 2 diabetes patients. *Obese Med*, **1**: 1-5.
- Nemeth, E., Bernath, J., 2008. Biological activities of yarrow species (*Achillea* spp.). *Current Pharmaceutical Design*, **14** (29): 3151-3167.
- Nenaah, G. E., 2014. Chemical composition, toxicity and growth inhibitory activities of essential oils of three *Achillea* species and their nano-emulsions against *Tribolium castaneum* (Herbst). *Industrial Crops and Products*, **53**: 252-260.
- Nesto, R., 2003. Thiazolidinedione Use, Fluid Retention, and Congestive Heart Failure: A Consensus Statement From the American Heart Association and American Diabetes Association. *Circulat*, **108**, 23: 2941-2948.
- Nichols, C. G., 2006. K ATP channels as molecular sensors of cellular metabolism. *Nature*, **440** (7083): 470.

- Nisar, M., He, J., Ahmed, A., Yang, Y., Li, M., Wan, C., 2018. Chemical Components and Biological Activities of the Genus *Phyllanthus*: A Review of the Recent Literature. *Molecules*, **23** (10): 2567.
- Norris, S. L., Engelgau, M. M., Narayan, K. M., 2001. Effectiveness of self-management training in type 2 diabetes: a systematic review of randomized controlled trials. *Diabet Care*, **24**: 561-587.
- Olamoyegun, M., Ibraheem, W., Iwuala, S., Audu, M., Kolawole, B., 2015. Burden and pattern of micro vascular complications in type 2 diabetes in a tertiary health institution in Nigeria. *Afr Health Sci*, **15**, **4**, 1136-1141.
- Öntürk, H., Özbek, H., 2007. Deneysel Diyabet Oluşturulması ve Kan Şeker Seviyesinin Ölçülmesi. *Genel Tıp Dergisi*, **17**: 231-236.
- Özgünen, T., Üstdal, M., 1997. *Hekimlikte Biyokimya. Hangi Test İstenmeli? Barış Kitabevi*, İstanbul, 190-191.
- Paglia, D. E., Valentine, W. N., 1967. Studies on quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *J. Lab. Clin. Med.*, **70**: 158.
- Paneni, F., Beckman, J. A., Creager, M. A., Cosentino, F., 2013. Diabetes and vascular disease. pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy. *Heart*, **34**: 2436- 2443.
- Pascoe, W. S., Storlien, L. H., 1990. Inducement by fat feeding of basal hyperglycemia in rats with abnormal β -cell function: model for study of etiology and pathogenesis of NIDDM. *Diabetes*, **39** (2): 226-233.
- Patel, R., Shervington, A., Pariente, J. A., MARTINEZ-BURGOS, M. A., Salido, G. M., Adeghate, E., Singh, J., 2006. Mechanism of exocrine pancreatic insufficiency in streptozotocin-induced type 1 diabetes mellitus. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **1084** (1): 71-88.
- Petlevski, R., Hadz'ija, M., Slijepc'evic, M., Juretic, D., 2001. Effect of 'antidiabetic' herbal preparation on serum glucose and fructosamine in NOD mice. *Ethnopharmacol*, **75**: 181-184.
- Rabb, W. P., 1972. Diagnostic value of urinary enzyme determinations. *Clin Chem*, **18**: 5-25.
- Rakieten, N. R. M. L. N. M. R., 1963. The diabetogenic action of streptozocin. *Cancer Chemother Rep*, **29**: 91-98.
- Rodríguez, A. J., Nunes, Vdos., S, Mastronardi, C. A., Neeman, T., Paz-Filho, G. J., 2016. Association between circulating adipocytokine concentrations and microvascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of controlled cross-sectional studies. *J Diabetes Complications*, **30**, **2**: 357-367.
- Sacks, D. B., Bruns, D. E., Goldstein, D. E., Maclaren, N. K., McDonald, J. M., Parrott, M., 2002. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem*, **48**, **3**: 436-72.
- Sacks, D. B., 1994. *Carbohydrates*, In: Burtis, C. A., Ashwood, E. R, Editors. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*, 2nd ed. Philadelphia. Saunders. 928-1001.
- Sangi, S. M., Sulaiman, M. I., El-wahab, M. F., Ahmedani, EI., Ali, S. S., 2015. Antihyperglycemic effect of thymoquinone and oleuropein, on streptozotocin-induced diabetes mellitus in experimental animals. *Pharmacogn Mag*, **11**, **2**: 251-257.

- Saravanan, R., Pari, L., 2005. Antihyperlipidemic and antiperoxidative effect of Diasulin, a polyherbal formulation in alloxan induced hyperglycemic rats. ***BMC complementary and Alternative medicine***, **5** (1): 14.
- Sartor, G., Lundquist, I., Melander, A., Schersten, B., Wåhlin-Boll, E., 1982. Improved effect of glibenclamide on administration before breakfast. ***European journal of clinical pharmacology***, **21** (5): 403-408.
- Satman, İ., 2009. ***Diabetes Mellitus Epidemiyolojisi***. Satman İ. Bölüm Ed: ***Diabetes Mellitus 2009 Multidisipliner Yaklaşımla Tanı, Tedavi ve İzlem***. İmamoğlu Ş. Ed. Deomed Medikal Yayıncılık, 3. Baskı, İstanbul,: s. 11-35.
- Sevindik, H. G., Güvenalp, Z., Yerdelen, K. Ö., Yuca, H., Demirezer, L. Ö., 2015. Research on drug candidate anticholinesterase molecules from *Achillea biebersteinii* Afan. using by molecular docking and in vitro methods. ***Medicinal Chemistry Research***, **24** (11): 3794-3802.
- Schafer, Q. F., Spitz, D. R., Domann, F. E., 2001. ***Streptozotocin, Free Radicals in Biology and Medicine***. **342** (1): 63-64.
- Scobie, I. N., 2006. ***Atlas of diabetes mellitus***. CRC Press.
- Sharma, M., Gupta, S., Singh, K., Mehndiratta, M., Gautam, A., Kalra, O. P., Gambhir, J. K., 2016. Association of glutathione-S-transferase with patients of type 2 diabetes mellitus with and without nephropathy. ***Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews***, **10** (4): 194-197.
- Sinclair, A. J., Barnett, A. H., Junec, J., 1990. Free radicals and antioxidant systems in health and disease. ***British Journal of Hospital Medicine***, **43**: 334-344.
- Sökmen, A., Sökmen, M., Daferera, D., Polissiou, M., Candan, F., Ünlü, M., Akpulat, H. A., 2004. The in vitro antioxidant and antimicrobial activities of the essential oil and methanol extracts of *Achillea biebersteini* Afan.(Asteraceae). ***Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives***, **18** (6): 451-456.
- Sözmen, E. Y., 1997. ***Radikal Kavramı ve Oksijen Radikalleri, Temel Biyokimya***. Saray Medikal Yayıncılık, 1.Baskı, İzmir, ED. T. Onat, 521-528.
- Sun, W., Zeng, C., Liao, L., Chen, J., Wang, Y., 2016. Comparison of acarbose and metformin therapy in newly diagnosed type 2 diabetic patients with overweight and/or obesity. ***Curr. Med. Res. Opin.*** **32** (8): 1389–1396.
- Surya, S., Salam, A.D., Tomy, D.V., Carla, B., Kumar, R.A., Sunil, C., 2014. Diabetes mellitus and medicinal plants-a review. ***Asian Pacific Journal of Tropical Disease***, **4** (5): 337-347.
- Şabanoğlu, S., Gökbulut, A., Altun, M.L., 2019. Characterization of phenolic compounds, total phenolic content and antioxidant activity of three *Achillea* species. ***Marmara Pharmaceutical Journal***, **23** (3).
- Tabanca, N., Demirci, B., Gürbüz, İ., Demirci, F., Becnel, J. J., Wedge, D. E., Can Başer, K. H., 2011. Essential oil composition of five collections of *Achillea biebersteinii* from central Turkey and their antifungal and insecticidal activity. ***Natural product communications***, **6** (5): 1934578X1100600526.
- Tang, S.Y., Halliwell, B., 2010. Medicinal plants and antioxidants: What do we learn from cell culture and *Caenorhabditis elegans* studies? ***Biochemical and Biophysical Research Communications***, **394**: 1-5.
- Taskin, T., Balkan, I. E., Tankin, D., Dogan, A., 2019. Characterization of Phenolic Constituents and Pharmacological Activity of *Achillea vermicularis*. ***Indian Journal of Pharmaceutical Sciences***, **81** (2).


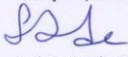
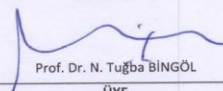
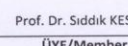

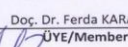
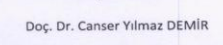
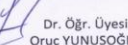
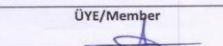
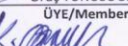
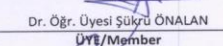
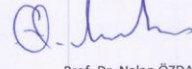
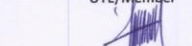
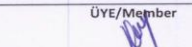
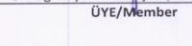
- TEMED Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. 2018. Ankara: BAYT Grafik Tasarım ve Yayın Hizmetleri.
- Tokullugil, A., Dirican, M., Ulukaya, E., 1997. *Biyokimya*. 2. Baskı, Nobel Tıp Kitapevleri Ltd Şti, İstanbul.
- Turecky, L., Uhlikova, E., 2003. Diagnostic significance of urinary enzymes in nephrology. *Bratislavske Lekarske Listy*, **104** (1): 27-31.
- Ullah, A., Khan, A., Khan, I., 2015. Diabetes mellitus and oxidative stress—A concise review. *Saudi Pharm J*, **1319**, 164, 76-86.
- Urso, M. L., Clarkson, P. M., 2003. Oxidative stress, exercise, and antioxidant supplementation. *Toxicology*. **189** (1-2): 41-54.
- Valentovic, M. A., Alejandro, N., Carpenter, A. B., Brown, P. I., & Ramos, K., 2006. Streptozotocin (STZ) diabetes enhances benzo (α) pyrene induced renal injury in Sprague Dawley rats. *Toxicology Letters*, **164** (3): 214-220.
- Van Zutphen, L. F. M., Baumans, V., Beynen, A. C., 2003. Laboratuvar Hayvanları Biliminin Temel İlkeleri. Medipres yayıncılık, Malatya.
- Varasteh-kojourian, M., Abrishamchi, P., Matin, M. M., Asili, J., Ejtehad, H., Khosravitarbar, F., 2017. Antioxidant, cytotoxic and DNA protective properties of *Achillea eriophora* DC. and *Achillea biebersteinii* Afan. extracts: A comparative study. *Avicenna Journal of Phytomedicine*, **7** (2): 157.
- Vassault, A., 2007. Glucose, glucose tolerance Glucose hyperglycémie provoquée. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris). *Biol Clinique*, 90-10-0485.
- Von Mering, J., Minkowski, O. 1889. Diabetes mellitus after pancreas extirpation. *Arch Exp Pathol Pharmacol*, **26**, 111.
- Wang, X., Tang, L., Gao, L., Yang, Y., Cao, D., Li, Y., 2016. Myopia and diabetic retinopathy: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*, **111**: 1-9.
- West, E., Simon, O. R., Morrison, E. Y., 1996. Streptozotocin alters pancreatic beta-cell responsiveness to glucose within six hours of injection into rats. *The West Indian Medical Journal*, **45** (2): 60-62.
- White, F.R., 1963. Streptozotocin. *Cancer Chemotherapy Reports*, **30**: 49–53.
- WHO., 1998. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*, **15** (7): 539–553.
- World Health Organization., 1999. *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus*. World health organization, No WHO/NCD/NCS/99.2. Geneva. 66.
- World Health Organization., 2008. WHO Traditional Medicine Strategy: 2014-2023. World health organization., Geneva. 78.
- World Health Organization., 2016. Global report on diabetes. Geneva, https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204871/9789241565257_20eng.pdf;jsessionid=D76ADB35B1AA110989E9C1319CC95527?sequence=1. Erişim tarihi: 25.03.2019
- Xavier, D. J., Takahashi, P., Manoel-Caetano, F. S., Foss-Freitas, M. C., Foss, M. C., Donadi, E. A., Passos, G. A., Sakamoto-Hojo, E. T., 2014. One-week intervention period led to improvements in glycemic control and reduction in DNA damage levels in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*, **105**, 3, 356-363.

- Yalçın, A., Çetin, M., 2001. Plazma Lipoproteinleri ve Klinik Önemi. *J Fac Vet Med*, **20**: 123-129.
- Yaman, T., Doğan, A., 2016. Streptozotosin ile Diyabet Oluşturulan Sıçanlarda Meşe Palamudu (*Quercus branti Lindl.*) Ekstraktların Karaciğer ve Pankreası Koruyucu Etkileri. *Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, (1): 7-15.
- Yang, Z. J., Wang, H. R., Wang, Y. I., Zhai, Z. H., Wang, L. W., Li, L., Tang, L., 2019. Myricetin Attenuated Diabetes-Associated Kidney Injuries and Dysfunction via Regulating Nuclear Factor (Erythroid Derived 2)-Like 2 and Nuclear Factor-κB Signaling. *Frontiers in Pharmacology*, 10.
- Yeh, G., Eisenberg, D., Kaptchuk, T., Phillips, R., 2003. Systematic Review of Herbs and Dietary Supplements for Glycemic Control in Diabetes. *Diabetes Care*, **26**, 4, 1277-1294.
- Yin, D. H., Liang, X. C., Zhao, L. I., Zhang, H., Sun, Q., Wang, P. Y., Sun, L. Q., 2015. Jinmaitong decreases sciatic nerve DNA oxidative damage and apoptosis in a streptozotocin-induced diabetic rat model. *Exp Ther Med*, **10**, 2, 778-786.
- Yin, Z., Zhang, W., Feng, F., Zhang, Y., Kang, W., 2014. α-Glucosidase inhibitors isolated from medicinal plants. *Food Sci. Hum. Wellness* **3** (3): 136–174.
- Zendjabil, M., 2015. L'hémoglobine glyquée: indication, interprétation et limites. *In Annales Pharmaceutiques Françaises* **73** (5): 336-339.
- Zengin, G., Aktumsek, A., Ceylan, R., Uysal, S., Mocan, A., Guler, G. O., Soković, M., 2017. Shedding light on the biological and chemical fingerprints of three Achillea species (*A. biebersteinii*, *A. millefolium* and *A. teretifolia*). *Food & Function*, **8** (3): 1152-1165.
- Zimmet, P., Alberti, K., Shaw, J., 2001. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature*, **414**, 6865, 782-787.



EKLER

Ek 1.

	VAN YÜHADYEK VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu
ARAŞTIRMA KESİN SONUÇ ONAY BELGESİ	
VAN YUZUNCUYILUNIVERSITY (TURKEY) ANIMAL RESEARCHES LOCAL ETHIC COMMITTEE RESEARCH FINAL REPORT APPROVAL CERTIFICATE	
Araştırmanın Adı Title of the Research	Streptozotosin ile Diyabet Oluşturulan Ratlarda Hanzabel (<i>Achillea arabica</i>) Bitki Ekstraktının Antidiyabetik ve Antioksidan Etkilerinin Araştırılması The Investigation of Antidiabetic and Antioxidant Effects of Hanzabel (<i>Achillea arabica</i>) Plant Extract Against Streptozotocin-induced in Rats.
Araştırmacı(lar) Investigator(s)	Yürütücü / Chief investigator: Doç. Dr. Abdulhad DOĞAN Yardımcı Araştırmacı(lar) / Co-investigator(s): Hanife Ceren HANALP
Araştırmanın Başlama Tarihi / Research Starting Date: 08.02.2019	
Araştırmanın Bitiş Tarihi / Research Completion Date: 10.02.2020	
Proje Süresi / Total Time of Project: 12 Ay	
Proje No / Project Number: TYL-2019-7865	
Araştırmayı Destekleyen Kuruluş (varsa) / Funding institution(s) (if available): Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi (BAPSİS)	
Destek Şekli ve Miktarı / Type and amount of funding: Yüksek Lisans Projesi, 9.900 (TL)	
Karar: Yukarıda bilgileri verilen araştırma projesinin kesin sonuç raporu Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 27/06/2019 tarih ve 2019/06 sayılı kararı ile kabul edilmiştir. Decision: Final report of the research project detailed above was approved by Van Yuzuncu Yil University Animal Researches Local Ethic Committee in the session held on 27/06/2019. (decision number 2019/06).	
	BAŞKAN/CHAIR  Prof. Dr. Semiha DEDE ÜYE/Member
 Prof. Dr. N. Tuğba BİNGÖL ÜYE	 Prof. Dr. Sıddık KESKİN ÜYE/Member
 Prof. Dr. Atilla DURMUŞ ÜYE/Member	 Doç. Dr. Ferda KARAKUŞ ÜYE/Member
 Doç. Dr. Canser Yılmaz DEMİR ÜYE/Member	 Dr. Öğr. Üyesi Oruç YUNUSOĞLU ÜYE/Member
 Dr. Öğr. Üyesi Şükri ÖNALAN ÜYE/Member	 Vet. Hek. Kerem OĞRAK ÜYE/Member
 Zir. Müh. Kenan YILDIRIMOĞLU ÜYE/Member	
	 Prof. Dr. Nalan ÖZDAL ÜYE/Member
	 Doç. Dr. Yıldırım BAŞBUĞAN ÜYE/Member
	 Dr. Öğr. Üyesi Hacer ŞAPIN AYDINYURT ÜYE/Member
	 Vet. Hek. İsmail Hakkı BEHÇET ÜYE/Member

Ek 2.

T.C
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
LİSANSÜSTÜ TEZ ORJİNALLİK RAPORU

Tarih: 23/09/2019

Tez Başlığı / Konusu: **STREPTOZOTOSİN İLE DİYABET OLUŞTURULAN RATLARDA HANZABEL (*Achillea arabica*) BİTKİ EKSTRAKTININ ANTİDİYABETİK VE ANTİOKSİDAN ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**


Yukarıda başlığı/konusu belirlenen tez çalışmamın Kapak sayfası, Giriş, Ana bölümler ve Sonuç bölümlerinden oluşan toplam 41 sayfalık kısmına ilişkin, 21/08/2019 tarihinde şahsım/tez danışmanım tarafından Turnitin intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtreleme uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı % 12 (Yüzde oniki) dir.

Uygulanan filtreler aşağıda verilmiştir:

- Kabul ve onay sayfası hariç,
- Teşekkür hariç,
- İçindekiler hariç,
- Simge ve kısaltmalar hariç,
- Gereç ve yöntemler hariç,
- Kaynakça hariç,
- Alıntılar hariç,
- Tezden çıkan yayınlar hariç,
- 7 kelimedenden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç (Limit inatch size to 7 words)

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Lisansüstü Tez Orijinallik Raporu Alınması ve Kullanılmasına İlişkin Yönergeyi inceledim ve bu yönergede belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

Gereğini bilgilerinize arz ederim.


Hanife Ceren HANALP
23.09.2019

Adı Soyadı: Hanife Ceren HANALP

Öğrenci No: 17910002062


Anabilim Dalı: Moleküler Biyoloji ve Genetik

Programı: Yüksek Lisans

Statüsü: Y. Lisans

Doktora

DANIŞMAN ONAYI
UYGUNDUR


Doç. Dr. Abdulahad DOĞAN

(Unvan, Ad Soyad, İmza)

ENSTİTÜ ONAYI
UYGUNDUR

(Unvan, Ad-Soyad, İmza)

ÖZ GEÇMİŞ

Hanife Ceren HANALP 1995 yılında Van'da doğdu. İlk ve orta öğrenimini Van'da tamamladı. Liseyi Şehit Koray Akoğuz Lise'sinde 2012 yılında bitirdi. Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Biyoloji Öğretmenliği Bölümü'ne 2012 yılında yerleşti ve 2017 yılında mezun oldu. Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı'nda 2017 Eylül ayında yüksek lisansa başladı ve 2019 Ekim ayında yüksek lisansını tamamladı.

