

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

**DENEYSEL DİYABET OLUŞTURULAN SIÇANLARDA *Arum rupicola* Boiss.
Var. *virescens* (Stapf.) P.C. Boyce BİTKİSİ TOPRAK ÜSTÜ (YAPRAK,
GÖVDE) EKSTRAKTININ İYİLEŞTİRİCİ ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HAZIRLAYAN: İnan GÜNEŞ
DANIŞMAN: Dr.Öğr. Üyesi Necati ÖZOK

VAN-2019

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

**DENEYSEL DİYABET OLUŞTURULAN SIÇANLARDA *Arum rupicola* Boiss.
Var. *virescens* (Stapf.) P.C. Boyce BİTKİSİ TOPRAK ÜSTÜ (YAPRAK, GÖVDE)
EKSTRAKTININ İYİLEŞTİRİCİ ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HAZIRLAYAN: İnan GÜNEŞ

Bu çalışma Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı tarafından
FYL-2016-5038 No'lu proje olarak desteklenmiştir.

VAN-2019

KABUL VE ONAY SAYFASI

Biyoloji Anabilim Dalı'nda Dr.Öğr. Üyesi Necati ÖZOK danışmanlığında, İnan GÜNEŞ tarafından sunulan “**Deneysel Diyabet Oluşturulan Sıçanlarda *Arum rupicola* Boiss. Var. *virescens* (Stapf.) P.C.Boyce Bitkisi Toprak Üstü (Yaprak, Gövde) Ekstraktının İyileştirici Etkilerinin Araştırılması**” isimli bu çalışma Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili hükümleri gereğince 22 /02/2019 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği / oy çokluğu ile başarılı bulunmuş ve Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan: Doç. Dr. Ahmet Regaib OĞUZ

İmza:

Üye: Doç. Dr. Fatih Çağlar ÇELİKEZEN

İmza:

Üye: Dr. Öğretim Üyesi Necati ÖZOK

İmza:

Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 15.03/2019 tarih ve 219/19-7 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

İmza
Doç. Dr. Serhat KARACA
Enstitü Müdür. Yrd.
Enstitü Müdürü

TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

İnan GÜNEŞ



ÖZET

DENEYSEL DİYABET OLUŞTURULAN SIÇANLARDA *Arum rupicola* Boiss. Var. *virescens* (Stapf.) P.C. Boyce BİTKİSİ TOPRAK ÜSTÜ (YAPRAK, GÖVDE) EKSTRAKTININ İYİLEŞTİRİCİ ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

GÜNEŞ, İnan

Yüksek Lisans Tezi, Biyoloji Anabilim Dalı
Tez Danışmanı: Dr.Öğr. Üyesi Necati ÖZOK

Mart 2019, 105 Sayfa

Bu çalışmada, streptozotosin (STZ) ile deneysel diyabet oluşturulan sıçanlarda, *Arum rupicola* toprak üstü bitki (yaprak, gövde) ekstresinin diyabet üzerine iyileştirici etkileri araştırıldı. Deney süresince (25 gün), 5 günde bir sıçanların kan şekerleri ölçüldü ve canlı ağırlıkları kaydedildi. Deneme süreci sonunda sıçanlardan alınan kanlarda AST, ALT, LDH, kan glukozu, TG, TC, LDL-c ve HDL-c, kreatinin, üre, proinsülin c-peptit, insülin ve HbA1c düzeyleri ölçüldü. Eritrosit, beyin, böbrek, karaciğer ve bağırsak dokusu örneklerinde CAT, SOD, GSH-Px, GST, GR, α -glukozidaz aktiviteleri, GSH ve MDA düzeyleri tespit edildi.

Sonuçlara göre, tüm diyabetik gruplarda ilk ve son vücut ağırlıkları arasındaki fark anlamlı bulundu ($P \leq 0.05$). AST, ALT, LDH, α -glukozidaz aktiviteleri ve glukoz, HbA1c, üre, kreatinin, TC, TG ve LDL-c düzeyleri DK grubunda NK grubuna göre arttı ($P \leq 0.05$). Bu parametreler ekstre gruplarında DK grubuna kıyasla azaldı ($P \leq 0.05$). Ekstre gruplarında DK grubuna göre gözlenen insülin seviyesi değişiklikleri anlamlı bulundu ($P \leq 0.05$). Ekstre gruplarındaki HDL-c değerleri, NK grubuna göre azalırken, DK grublarında ise artış belirlendi ($P \leq 0.05$). SOD, CAT, GSH-px, GST, GR, GSH ve MDA düzeylerindeki dalgalanmalar gözlemlendi. DK grubunda NK grubuna göre artan veya azalan değerlerin, ekstre gruplarında NK grubu değerlerine doğru çekildiği gözlemlendi.

Sonuç olarak, *Arum rupicola*'nın diyabet kaynaklı oksidatif strese bağlı hasarlar karşısında antidiyabetik, antilipidemik ve antioksidatif özelliklerinden dolayı koruma sağlama potansiyeline sahip olduğu söylenebilir.

Anahtar kelimeler: *Arum rupicola*, Antioksidant, Diabetes mellitus, Rat, streptozotosin.

ABSTRACT

INVESTIGATION OF HEALING EFFECTS OF *Arum rupicola* Boiss. Var. *virescens* (Stapf.) P.C. Boyce PLANT SOILED (*LEAF, BODY*) EXTRACTS ON EXPERIMENTALLY DIABETIC INDUCED RATS

GÜNEŞ, İnan

MSc. Thesis, Department of Biology

Supervisor: Asist.Prof. Dr. Necati ÖZOK

March 2019, 105 pages

In this study, the healing effects of extract of plant above ground (leaf, body) of *Arum rupicola* on diabetes were investigated in experimental diabetic rats with streptozotocin (STZ). During the experiment (25 days), blood glucose of rats was measured every five days and the body weights were recorded. At the end of experiment, in blood taken from rat, the levels of AST, ALT, LDH, blood glucose, lipid profile (TG, TC, LDL-C and HDL-C), creatinine, urea, proinsulin c-peptide, insulin and HbA1c levels were measured. Activities of CAT, SOD, GSH-Px, GST, GR, GSH, MDA, α -glycosidase and GSH, MDA levels were determined in samples taken from erythrocytes, brain, kidney, liver and small intestine tissue.

According to the results, difference between first and final body weight was found significant ($P \leq 0.05$) in all diabetic groups. AST, ALT, LDH, α -glucosidase activities and blood glucose, HbA1c, urea, creatinine, TC, TG and LDL-c levels increased in the DK group compared to the NK group. These parameters decreased in the extract groups compared to the DK group ($P \leq 0.05$). The changes in insulin levels were significant in extract groups compared to the DK group ($P \leq 0.05$). Fluctuations in SOD, CAT, GSH-px, GST, GR, GSH and MDA levels were observed. However, it was observed that increasing or decreasing levels in the DK group compared to the NK group were approached to the NK group levels in the extract groups.

In conclusion, it can be stated that *Arum rupicola* has the potential to provide protection due to its antidiabetic, antilipidemic and antioxidative properties against the damage caused by diabetes-induced oxidative stress.

Keywords: *Arum rupicola*, Antioxidant, Diabetes mellitus, Rats, Streptozotocin.



ÖN SÖZ

Bitkilerin tedavi amacıyla kullanımı insanlık tarihi kadar eskiye dayanır. Günümüzde de toplumlarda önemli bir sağlık sorunu haline gelen diyabet, üzerinde en çok araştırma yapılan konulardan biridir. Tip I diyabet tedavisinde insülinin alternatifsiz olması, tip II diyabet tedavisinde kullanılan oral antidiyabetik ilaçların karaciğer ve böbreklerde ciddi toksisite oluşturması sebebiyle yeni ilaçların keşfedilmesi için yapılan çalışmalar giderek artmaktadır. Son yıllarda modern tıbbın alternatif veya katkısı olabilecek geleneksel tıbbın üzerinde çalışmaların yoğunlaştığı görülmektedir. Bu çalışmada ülkemizin özellikle doğu ve güney doğu bölgelerinde yaygın olan *Arum ruficola* bitkisi toprak üstü (yaprak, gövde) ekstraktının diyabet hastalığını önleme ve antioksidan etkisinin yanı sıra ekstraktının iyileştirici etkilerinin araştırılması ile ülkemize ekonomik bir katkı sunulabileceği amacıyla böyle bir çalışmayı yapıldı

Bu tez çalışması boyunca değerli bilgi ve deneyimlerini aktararak yardımını, sabır ve anlayışını esirgemeyen danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Necati ÖZOK'a, katkı ve yardımlarından dolayı Doç. Dr. Ahmet Regaib OĞUZ'a, bitki teşhisinde Dr. Öğr. Üyesi Mesut PINAR ve bitki taksonomisinde yardımcı olan Dr. Öğr. Üyesi Fazlı ÖZTÜRK'e teşekkürlerimi sunarım. Biyoloji Bölümü ile Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü'nün tüm öğretim elemanlarına, Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü personeline, Projemize destek sağlayan YYÜ Bilimsel Araştırma Başkanlığı'na teşekkür ederim. Tez çalışmam boyunca bana destek ve yardımcı oldukları için sevgili arkadaşlarım Biyolog Derya KARTAL, Biyolog Metin AKKUŞ, Biyolog Yunus Emre ÇİFTÇİ, Biyolog Abdurrahman KOÇ, Öğ. Gönül AĞIŞ ve özellikle Biyolog Mehmet Eşref TUTUŞ'a teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca kardeşim Gizem GÜNEŞ'e , yaşamım boyunca hep yanımda hissettiğim aileme güvenleri ve desteklerinden dolayı teşekkürü bir borç bilirim.

Mart 2019

İnan GÜNEŞ



İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	iii
ÖN SÖZ.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vii
ÇİZELGELER LİSTESİ	xi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xiii
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ.....	xv
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Pankreas.....	1
1.2.İnsülinve Moleküler Yapısı.....	2
1.3.Glikozillenmiş Hemoglobin(HbA1c).....	3
1.4. Diabetes Mellitus (DM)	3
1.5. Diabetes Mellitus Tipleri.....	4
1.5.1.Tip 1 diyabet.....	4
1.5.2.Tip 2 diyabet.....	4
1.6. Diabetes Mellitus (DM) Tanı Kriterleri.....	5
1.7. Diabetes Mellitus (DM) Komplikasyonları.....	5
1.8. Diabetes Mellitus'un Tedavisi.....	5
1.9.Lipid Profili.....	6
1.9.1. Trigliserit(triasilgliserol veya triaçilgliserit).....	6
1.9.2.Kolesterol (Siklopentanoperhidrofenantren).....	6
1.9.3. Plazma lipoproteinleri.....	7
1.9.3.1. Şilomikronlar.....	7
1.9.3.2.VLDL (çok düşük yoğunluklu lipoprotein).....	8
1.9.3.3.LDL (düşük yoğunluklu lipoprotein).....	8
1.9.3.4.HDL (yüksek yoğunluklu lipoprotein).....	8
1.10. Kreatinin.....	9
1.11. Üre.....	9

	Sayfa
1.12. Serbest Radikaller.....	9
1.13. Serbest Radikal Kaynakları.....	10
1.14.Reaktif Oksijen Türleri (ROT).....	11
1.14.1.Hidrojen peroksit.....	11
1.14.2.Hidroksil radikali.....	12
1.14.3.Süperoksit radikali.....	12
1.14.4. Singlet oksijen.....	13
1.14.5. Nitrikoksit radikali.....	13
1.15.Serbest Radikallerin Hasar Yapıcı Etkileri.....	14
1.15.1. Nükleik asit ve DNA'ya etkileri.....	14
1.15.2.Proteinlere etkileri.....	14
1.15.3. Karbohidratlara etkileri.....	15
1.15.4. Lipidlere etkileri ve lipid peroksidasyonu.....	15
1.16.Oksidatif Stres.....	16
1.17. Antioksidan Savunma Sistemleri.....	16
1.17.1. Endojen (doğal) antioksidanlar.....	17
1.17.1.1. Enzim olan endojen antioksidanlar.....	17
1.17.1.1.1. Süperoksit dismutaz (SOD).....	17
1.17.1.1.2. Glutasyon peroksidaz (GSH-Px).....	18
1.17.1.1.3.Katalaz (CAT).....	18
1.17.1.1.4. Glutasyon S-transferazlar (GST).....	18
1.17.1.1.5. Glutasyon redüktaz (GR).....	19
1.17.1.2. Enzimatik olmayan (nonenzimatik) antioksidanlar.....	21
1.17.1.2.1 Glutasyon.....	21
1.17.1.2.2. Melatonin.....	22
1.17.1.2.3.Miyoglobin ve hemoglobin.....	22
1.17.1.2.4.Sistein.....	23
1.17.1.2.5. Seruloplazmin.....	23
1.17.1.2.6. Albumin.....	23
1.17.1.2.7. Transferrin.....	24
1.17.1.2.8. Ferritin.....	24

	Sayfa
1.17.2. Eksojen antioksidanlar.....	24
1.17.2.1. Vitamin eksojen antioksidanlar.....	24
1.17.2.2. Gıdalarda bulunan eksojen antioksidanlar.....	24
1.17.2.3. İlaç olarak kullanılan eksojen antioksidanlar.....	24
1.18. Serum Enzimleri.....	25
1.18.1. Transaminazlar.....	25
1.18.2. Laktat dehidrogenaz (LDH).....	26
1.19. <i>Arum rupicola</i> Bitkisiyle İlgili Genel Bilgiler ve Sistematığı	26
1.19.1. <i>Arum</i> türlerinden izole edilen maddeler ve sağlık açısından önemleri..	27
1.20. Araştırmanın Amacı.....	28
2. KAYNAK BİLDİRİŞLERİ	31
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	35
3.1. Bitki Materyali.....	35
3.1.1. Bitki ekstraktlarının hazırlanması.....	35
3.2. Deney Hayvanları.....	35
3.2.1. Toksikite testi.....	36
3.2.2. Deney hayvanlarının gruplandırılması.....	36
3.2.3. Ratlarda streptozotosinle (STZ) ile deneysel diyabet oluşturulması.....	37
3.3. Kan ve Doku Örneklerinin Alınması.....	37
3.4. Eritrosit Paketinin Hazırlanması.....	38
3.5. Doku Ekstraksiyon İşlemleri.....	38
3.6. Analizlerde Kullanılan Cihazlar ve Malzemeler.....	39
3.7. Analizlerde Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	39
3.8. Analizlerin Yapılması.....	40
3.8.1. Serum parametrelerin okunması.....	40
3.8.2. Redükte glutatyon (GSH) tayini	40
3.8.3. Lipid peroksidasyon (MDA) tayini.....	41
3.8.4. Süperoksit dismutaz (SOD) enzim tayini.....	42
3.8.5. Glutatyon peroksidaz (GSH-Px) enzim tayini.....	44

	Sayfa
3.8.6. Katalaz (CAT) enzim tayini.....	45
3.8.7. Glutasyon S-transferaz (GST) enzim tayini.....	47
3.8.8. Glutasyon redüktaz (GR) enzim tayini.....	47
3.8.9. İnce Bağırsakta α -Glukozidaz Spesifik Enzim Aktivite Tayini.....	48
3.9. İstatistiksel Analizler.....	50
4. BULGULAR.....	51
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	73
6. KAYNAKLAR.....	91
ÖZGEÇMİŞ.....	105



ÇİZELGELER LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 1. Diyabette tanı kriterleri	5
Çizelge 3.1. SOD ayıraçları ve numunenin küvete pipetlenme oranları.....	43
Çizelge 3.2. GSH-Px ayıraçları ve numunenin küvete pipetlenme oranları.....	45
Çizelge 3.3. CAT fosfat tamponu kimyasal içeriklerinin hazırlanışı (pH:7,5).....	46
Çizelge 3.4. CAT fosfat tamponu kimyasal içeriklerinin karıştırılma oranları.....	46
Çizelge 3.5. CAT tampon ve örneklerin pipetlenme oranları.....	46
Çizelge 3.6. GST aktivitesi ölçümünde kullanılan çözelti ve numune oranları.....	47
Çizelge 3.7. GR aktivitesi ölçümünde kullanılan numune ve çözelti miktarları.....	48
Çizelge 3.8. Alfa-glikozidaz kit solüsyonları ile örneklerin plaklara bırakılması.....	49
Çizelge 4.1. Sıçanlarda yem, su tüketimi, canlı başlangıç ve son ağırlıkları.....	51
Çizelge 4.2. <i>A. rupicola</i> ekstresi verilmeden önce ve sonraki kan glukoz değerleri.....	53
Çizelge 4.3. Gruplarda çalışılan bazı biyokimyasal parametreler.....	55
Çizelge 4.4. Grupların lipid profili.....	58
Çizelge 4.5. Grupların serum enzim düzeyleri.....	59
Çizelge 4.6. Grupların çeşitli dokularındaki SOD aktivite düzeyleri.....	61
Çizelge 4.7. Grupların çeşitli dokularındaki CAT aktivite düzeyleri.....	62
Çizelge 4.8. Grupların çeşitli dokularındaki GR aktivite düzeyleri.....	64
Çizelge 4.9. Grupların çeşitli dokularındaki GSH düzeyleri.....	65
Çizelge 4.10. Grupların çeşitli dokularındaki GSH-Px aktivite düzeyleri.....	67
Çizelge 4.11. Grupların çeşitli dokularındaki GST aktivite düzeyleri.....	68
Çizelge 4.12. Grupların çeşitli dokularındaki MDA düzeyleri.....	70
Çizelge 4.13. Grupların insülin, C-peptit, alfa-glikozidaz düzeyleri.....	71



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 1.1. Glutasyonunun redüksiyonu (Gürbüz, 2008).....	21
Şekil 1.2. İndirgenmiş glutasyon yapısı (GSH).....	22
Şekil 1.3. Yükseltgenmiş glutasyon yapısı (GSSG).....	22
Şekil:1.4. <i>Arum rupicola</i> örnekleme alanında görüntüler.....	27
Şekil 4.1. Grupların yem ve su tüketimi.....	52
Şekil 4.2. Grupların canlı başlangıç ve son ağırlıkları.....	52
Şekil 4.3. <i>Arum rupicola</i> ekstresi verilmeden önce ve sonraki kan glukoz değerleri....	54
Şekil4.4 Grupların deneme sonu glukoz düzeyleri.....	55
Şekil 4.5. Grupların glikozillenmiş hemoglobin düzeyleri.....	56
Şekil 4.6. Grupların serum üre düzeyleri.....	56
Şekil 4.7. Grupların serum kreatinin düzeyleri.....	57
Şekil 4.8. Grupların lipid profili.....	58
Şekil 4.9. Grupların serum enzim düzeyleri.....	60
Şekil 4.10. Grupların çeşitli dokularındaki SOD aktivite düzeyleri.....	61
Şekil4.11. Grupların çeşitli dokularındaki CAT aktivite düzeyleri.....	63
Şekil 4.12. Grupların çeşitli dokularındaki GR aktivite düzeyleri.....	64
Şekil 4.13. Grupların çeşitli dokularındaki GSH düzeyleri.....	66
Şekil 4.14. Grupların çeşitli dokularındaki GSH-Px aktivite düzeyleri.....	67
Şekil 4.15. Grupların çeşitli dokularındaki GST aktivite düzeyleri.....	69
Şekil 4.16. Grupların çeşitli dokularındaki MDA düzeyleri	70
Şekil 4.16. Grupların çeşitli dokularındaki insülin,c-peptit, α -glikozidaz düzeyleri	72



SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

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

Simgeler	Açıklama
β	Beta
$^{\circ}\text{C}$	Santigrat derece
cm	Santimetre
dk	Dakika
dL	Desilitre
Fe^{+2}	2 değerlikli demir
Fe^{+3}	3 değerlikli demir
g	Gram
H	Hidrojen
KDa	Kilodalton
kg	Kilogram
L	Litre
mg	Miligram
ml	mililitre
mL	Mililitre
M	Molar
mM	Milimolarite
mmol	Milimol
nmol	nanomol
nM	nanomolarite
O ₂	Oksijen
rpm	Devir/dakika
sn	Saniye
U	Ünite, bir enzim birimi
μL	Mikrolitre

Kısaltmalar	Açıklama
ΔA	Absorbans değışimi
ADA	Amerikan diyabet birliği
ALP	Alkaleen fosfataz
ALT	Alanin amino transferaz
APG	Açlık plazma glukozu
AST	Aspartat amino transferaz
ATP	Adenozin trifosfat
BHA	Bütillenmiş hidroksianizol
BHT	Bütillenmiş hidroksitoluen
BRK	Böbrek
BYN	Beyin
CAT	Katalaz
CDNB	1-kloro-2,4-dinitrobenzen
CM	Şilomikronlar
CO₂	Karbondioksit
DAK	Diyabet+Akarboz
dH₂O	Distile su
DK	Diyabet kontrol
DAR-1	Diyabet+ <i>Arum rupicola</i> ekstraktı (100 mg/kg)
DAR-2	Diyabet+ <i>Arum rupicola</i> ekstraktı (200 mg/kg)
DAR-3	Diyabet+ <i>Arum rupicola</i> ekstraktı (400 mg/kg)
DM	<i>Diabetes mellitus</i>
DNA	Deoksiribonükleik asit
DTNB	5,5'-ditiyobis-2nitrobenzoik asit
EDTA	Etilendiamintetra asetik asit
ERT	Eritrosit
ETS	Elektron taşıma sistemi
EU	Enzim ünitesi
G6PD	Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz

GR	Glutasyon redüktaz
GSH	Redükte glutasyon
GSH-Px	Glutasyon peroksidaz
GSSG	Okside glutasyon
GST	Glutasyon S-transferaz
H₂O	Su
H₂O₂	Hidrojen peroksit
Hb	Hemoglobin
HbA1c	Glikozillenmiş hemoglobin
HCl	Hidroklorik asit
HDL	Yüksek yoğunluklu lipoprotein
IDF	Uluslararası Diyabet Federasyonu
IDL	Orta yoğunluklu lipoprotein
INT	2-(-Iodophenyl)-3-(4-nitrophenol)-5-phenyltetrazolium chloride
İP	İntraperitonal
KH₂PO₄	Potasyum dihidrojen fosfat
Kol	Kolesterol
KRC	Karaciğer
Krea	Kreatinin
LDH	Laktat dehidrogenaz
LDL	Düşük yoğunluklu lipoprotein
MA	Molekül ağırlığı
MDA	Malondialdehit
NaCl	Sodyum klorür
Na₂CO₃	Disodyum karbonat
NADP	Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
NADPH	İndirgenmiş nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
Na₂HPO₄	Disodyum hidrojen fosfat
NaH₂PO₄	Sodyum dihidrojen fosfat
NaOH	Sodyum hidroksit
NO	Nitrik oksit

NOS	Nitrik oksit sentaz
O₂^{•-}	Süperoksit radikali
OD	Optik dansite
OECD	İktisadi İşbirliği ve Gelişme Teşkilatı
OGTT	Oral glukoz tolerans testi
OH•	Hidroksil radikali
RNA	Ribonükleik asit
ROOH	Lipid hidroperoksit
ROT	Reaktif oksijen türleri
SD	Standart sapma
SGOT	Serum glutamat oksalasetat transaminaz
SGPT	Serum glutamat piruvat transaminaz
-SH	Sülfidril
SOD	Süperoksit dismutaz
SSA	Sulfosalisilik asit
STZ	Streptozotosin
TBA	Tribarbütik asit
TBHQ	Tersiyer bütül hidroksikinon
TC	Total kolesterol
TCA	Trikloraasetik asit
TG	Trigliserit
TUİK	Türkiye İstatistik Kurumu
UV	Ultraviyole
Vit C	Vitamin C
VLDL	Çok düşük yoğunluklu lipoprotein
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
XO	Ksantin Oksidaz

1.GİRİŞ

Diyabetes mellitus (DM), pankreas artık insülin üretmediğinde ya da vücut pankreasın ürettiği insülini kullanamadığında meydana gelen kronik bir hastalıktır. İnsülin üretilmemesi veya etkili olarak kullanılamaması kan glukoz seviyesinde artışa neden olmaktadır. Uzun süreli yüksek glukoz seviyesi vücutta hasarlar ve çeşitli doku ile organların görevlerini yerine getirememesiyle ilişkilendirilmektedir (IDF, 2015).

Diyabet Atlası'nda, dünyada 2017 de 425 milyon diyabetli kişi olduğu ve %48 artış ile 2045 yılına kadar bu sayısının 629 milyona ulaşacağını tahmin edildiği bildirilmiştir (IDF, 2017). TÜİK adrese dayalı nüfus kayıt sistemi-2015 verilerine göre 2014 yılında Türkiyede diyabetli kişilerin toplam nüfus içindeki oranı % 9'dur (Anonim, 2015). Bu nedendir ki; ülkemizde diyabet üzerine yapılan çalışma sayısında artış olmuştur.

Son zamanlarda dikkatler serbest radikaller ile DM gelişimi ve ilerlemesi arasındaki ilişkiye odaklanmıştır. Hiperglisemi durumunda glukoz otooksidasyonu ve protein glikozilasyonundan dolayı serbest radikallerin aşırı üretimi söz konusudur. Oksidatif hasarın bir sonucu olarak birçok organda çeşitli diyabetik komplikasyonların geliştiği bildirilmektedir (Fatani ve ark., 2016).

Bitkiler ve türevleri binlerce yıldır DM tedavisinde kullanılmaktadır. Sentetik olanlara karşın bitkisel ilaçlar dünya çapında uzun süredir DM tedavisinde kullanılmaktadır ve sıklıkla daha az toksik ve daha az yan etkili olduğu düşünülmektedir (Mishra ve ark., 2009; Prasad ve ark., 2009).

Ülkemizde de diyabet tedavisinde kullanılan sentetik ilaçlara alternatif olabilecek bitkilere dair bilimsel çalışmalar yapılmaktadır. Bu çalışmada halk arasında diyabet tedavisinde kullanılan *Arum rupicola* bitki toprak üstü (yaprak, gövde) kısmı, antioksidatif yönünün incelenmesi yolu ile antidiyabetik etkisi araştırıldı.

1.1. Pankreas

Hem endokrin hem de ekzokrin kısmı bulunan karma bir bezdir. Pankreasın belki de % 98-99'u ekzokrin faaliyet yapan asiner kısmından meydana gelmiştir, % 1-2'lik

kısmı ise langerhans adacıklarından oluşmuştur. Adacık fonksiyonu farklı 4 tip hücreden oluşmuştur.

- a) Alfa hücreleri: Adacığın yaklaşık % 20-25'ini kaplamıştır. Glukagon hormonu salgılar.
- b) Beta hücreleri: Adacığın yaklaşık % 70'ini kaplamıştır. İnsülin salgılar.
- c) Delta hücreleri: Adacığın yaklaşık % 5'ini kaplamıştır. Somatostatin salgılar.
- d) F hücreleri: Adacıkta eser miktarda yer alır. Pankreatik polipeptid salgılar

(Aktümsek, 2010).

1.2. İnsülin ve Moleküler Yapısı

Polipeptid yapıya sahip ve yaklaşık olarak 6000 dalton ağırlığında olan insülin hormonu, langerhans adacıklarındaki β (beta) hücrelerinde sentez edilir. İki adet disülfür bağı ile birbirine bağlanan, biri kısa diğeri uzun olmak üzere iki adet aminoasit zincirinden meydana gelmektedir. Kısa olan A zinciri 21 ve uzun olan B zinciri de 30 aminoasitten oluşmaktadır. Ayrıca A zincirinde zincir içi bir disülfür bağı daha mevcuttur. Tek zincirli yapıdan oluşan preproinsülin adı verilen 110 aminoasitten oluşan öncü molekül bu hücrelerdeki ribozomlarda sentezlenir. Preproinsülin granüllü endoplazmik retikulum membranını geçip lümene ulaştığında 24 aminoasitlik N terminali ayrılır ve proinsülin meydana gelmiş olur. Daha sonra golgi aygıtına ulaşır ve golgi aygıtındaki proteazların etkisi sonucunda 35 aminoasitlik bir parçasından (c-peptid) da ayrılır. C-peptidini kaybetmesinden sonra çinko iyonu ile veziküllerde depolanan insülin, c-peptidin ayrılması sonucunda meydana gelen insülin daha kararlı bir molekül olur (Parlak, 2014).

Glukoz kullanımını artırıcı özelliğe sahip olan insülin; glikoz, protein, yağ ve nükleik asitlerin sentezlenmesinde ve depolanmasında fonksiyonlara sahiptir. Glukoz konsantrasyon gradiyentini ve intraselüler glukoz fosforilasyonunu düşürürken hücre zarındaki glukoz taşıyıcılarının sayısını artırmada rol oynar. Bunların yanısıra hücre içi ile hücre dışı arasındaki konsantrasyonun gradiyentini yükseltir. Karaciğer ve yağ dokusunda yağlanmayı (lipoliz) engel olmakla birlikte lipit metabolizması üzerinde etkinliğini lipogenez uyarması ile etkinliğini gösterir (Cettour-Rose ve ark., 2005). İnsülin; nükleik asit ve protein üzerinde protein yıkımını bastırarak veya protein

sentezini uyararak protein ve nükleik asit metabolizması üzerinde etkin rol oynar. Hedef hücrelerin zarlarındaki reseptörlerine bağlanan insülin, etkisini bir hücrede bu şekilde ortaya koyabilir (Pessin ve ark., 1999; Latasa ve ark., 2000).

1.3. Glikozillenmiş Hemoglobin (HbA1c)

Non-enzimatik glikozillenmeye uğrayan birçok proteinlerden biri olan hemoglobin, oksijen ile geri dönüşümlü (reversibl) olarak bağlanabilen bir proteindir. Erişkinlerde total hemoglobinin yaklaşık %97'si HbA, %2.5'i HbA₂, %0.5 'i HbF'den oluşmaktadır. HbA 2 α ve 2 β zinciri olmak üzere toplamda 4 polipeptit zincirinden meydana gelmektedir. Glikozillenmiş hemoglobin (HbA1c), eritrositlerde bulunan, asıl görevi dokulara oksijen taşımak olan hemoglobin proteinin glikozillenmesi ile oluşmaktadır (Kouzuma ve ark., 2002).

Potansiyel olarak glikozillenme bölgelerine sahip olan HbA'nın β (beta) zincirinin N-terminal'inin amino grubuna glukozun bağlanması ile dayanıklı bir yapısı olan HbA1c meydana gelir. HbA' ya göre daha negatif yüklü ve katyon değişim kromatografisinde kolondan daha erken ayrılan HbA1; kolondan ayrılma sırasına göre HbA1a, HbA1b ve HbA1c olarak isimlendirilir (Burtis ve ark., 2012). HbA1'in % 80'nini oluşturan HbA1c, HbA1'nın 1 veya her 2 beta (β) zincirinin N-terminal valin kalıntısına glikasyon reaksiyonu ile glukoz bağlanır. Glikozilasyon reaksiyon ile kan glukoz derişimine ve eritrositlerin glikasyon ile glukozla maruz kalma süresine dayalı olarak eritrositlerin yaşam süresi boyunca oluşmaktadır. Bu sebeple eritrositlerin yaşam süresi (yaklaşık 120 gün) HbA1c 'nın yaklaşık 2-3 ay süresince maruz kaldığı ortalama glukoz seviyesini ifade etmektedir. Diyabette tanı kriteri olarak HbA1c'nin ölçümlerinde % 6.5 değeri (Çizelge 1.2) referans olarak alınır fakat daha düşük değerlerde diyabet olma ihtimali de vardır (Brown ve ark., 2003).

1.4. Diabetes Mellitus (DM)

Diyabet, insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli

tıbbi bakım gerektiren, kronik bir metabolizma hastalığıdır (Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2015)

1.5. Diabetes Mellitus Tipleri

Tip 1 diyabet, tip 2 diyabet, sekonder diyabet ve gestasyonel diyabet (gebelik diyabeti) olmak üzere 4 ana tipi vardır. Tüm diyabetik hastaların % 90'ını oluşturan tip 2 diyabet en yaygın tipdir. İkinci sırayı % 5-10 görülme oranıyla tip 1 diyabet almıştır. Diğer iki tip diyabet ise daha nadir görülür (Baynes ve Dominiczak, 2009).

1.5.1. Tip 1 Diyabet

Tip 1 diabetes mellitus; çocukluk yaş grubunda sık görülen, insülin üretiminde görev alan pankreasın beta hücrelerinin T-hücrelerinin aracılık ettiği süregelen otoimmün veya otoimmün dışı nedenlerle haraplanması sonucu gelişen, insülin yokluğu veya yetersizliği ve hiperglisemi ile karakterize kronik metabolik bir hastalıktır. Otoimmunitenin varlığına göre tip 1a ve tip 1b olarak ikiye ayrılmaktadır. Otoimmünite sonucu oluşan Tip 1a, olguların % 90'nını oluşturur iken çocukluk yaş grubunda görülen otoimmün kaynaklı olmayan Tip 1b ise % 10'luk kısmını oluşturmaktadır (Abacı ve ark., 2007).

1.5.2. Tip 2 Diyabet

Hastaların pankreas beta hücreleri fonksiyon gösterir ve yaşam desteği için insülin gerektirmezler. Buna rağmen bazı hastalarda hipergliseminin kontrolü için insülin gerekebilir. Otoimmünitenin rolü yoktur. Metabolik değişiklikler beta hücresi fonksiyon bozukluğu (normalden düşük veya normalden yüksek) ve insüline direnç faktörlerinin kombinasyonu ile meydana gelir (Champe ve Harvey, 1997).

1.6. Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri

Çizelge 1. Diyabette tanı kriterleri (Anonim, 2013)

Uygulanan Test	Değerler
Açlık Plazma Glukozu (APG)	≥ 126 mg/dl
Rastlantısal Plazma Glukozu + diyabet semptomları	≥ 200 mg/dl
Oral Glukoz Tolerans Testinde (OGTT) 2. st plazma glukozu	≥ 200 mg/dl
HbA1c	≥ % 6.5

1.7. Diabetes Mellitus Komplikasyonları

Kan gluloz düzeyinin çok uzun süre yüksek kalması sonucu diabetin kronik komplikasyonları oluşur. Bunlar; prematür ateroskleroz, retinopati, nefropati ve nöropati olabilir. Yoğun insülin tedavisi bu uzun vadeli komplikasyonların başlamasını geciktirir, başlamış ise de gelişimini yavaşlatır. Hipergliseminin, diabetin kronik komplikasyonlarını nasıl oluşturduğu çok açık değildir. Yüksek kan glukozu insülinde bağımsız olarak glukozu alan hücrelerde glukoz ve metabolitlerinin birikimine yol açar. Örneğin; artmış hücre içi sorbitol katarakt oluşumuna yol açar. Ayrıca hiperglisemi glukozun hücresel proteinlerle birleşmesine neden olur. Bu glike olmuş proteinler diyabetteki erken mikrovasküler değişikliklere aracılık edebilirler (Champe ve Harvey, 1997).

1.8. Diabetes Mellitus'un Tedavisi

Diyabet hastalarının tedavisinde akut ve kronik komplikasyonların önlenmesi amaçlanmaktadır. Diyabet ve komplikasyonların önlenmesine yönelik tedavide, yaşam tarzı önemlidir. İlaç tedavisinin sağlıklı bir şekilde yürütülebilmesinde diyet ve egzersiz önemli rollere sahiptirler (Baynes ve Dominiczak, 2009).

Tip 1 diyabetli hastalar insüline bağımlı olarak yaşarlar. Tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan hipoglisemik ilaçlar insülin direnci ve insülin salgılanması olmak üzere iki ana mekanizmayı hedef almaktadır.

1.9. Lipid Profili

Tip 2 diyabeti olan hastalarda dislipidemi (lipid profil bozukluğu) çok yaygındır. Diyabette gözlenen lipid profil bozukluğunun temel özellikleri genellikle % 10-20 azalmış HDL ve genellikle 1.5-3.5 kat trigliserid yüksekliğidir. Genel olarak LDL düzeyleri, aynı popülasyonda bulunan ve diyabetik olmayan bireylerden kantitatif olarak farklı değildir (Assman ve Schulte, 1988). Diyabetli kişilerde artmış kardiyovasküler riskin en belirgin özelliği insülin direnci gelişimi ve anormal lipoprotein profili (diyabetik dislipidemi) ile ilişkisidir (Can, 2011).

1.9.1. Trigliserit (triasilgliserol veya triaçilgliserit)

Triaçilgliserol hayvansal ve bitkisel lipidlerin ana bileşenidir. Gliserol ve üç yağ asidinin ester bağıyla bağlanması ile oluşan bir nötral lipiddir. Trigliseridler dayanıklı miseller oluşturamadıkları ve suda çok az çözündükleri için adipositler içinde neredeyse hiç su taşımayan yağlı damlacıklar oluşturmak üzere birikirler. Meydana gelen bu sitozolik yağ damlacıkları organizmanın en büyük enerji deposu olup, kullanılmaya hazır şekilde depo yağı (başlıca adipositlerde) olarak işlev görürler. Başlıca sentez yerleri karaciğer ve yağ dokusudur. Sağlıklı bir insanın kan trigliserit düzeyi 150-199 mg/dL değer aralığındadır (Champe ve Harvey, 2004).

1.9.2. Kolesterol (Siklopentanoperhidrofenantren)

Kolesterol, ökaryotik zarların yapısında bulunan ve zarın akışkanlık özelliğini sağlayan 27 karbonlu amfipatik bir bileşiktir. Kolesterol safra tuzlarının, steroid hormonların ve D-vitamininin öncül maddesidir. Kolesterolün kandaki taşıyıcıları lipoproteinlerdir. İnsanlarda LDL, kolesterolün başlıca taşıyıcısıdır. Kandaki seviyesinin belli değer aralıkları içinde olması şartı ile yaşam için gerekli bir maddedir. Normal bir insanın kan kolesterol değeri 200 mg/dl civarındadır. Organizma için gerekli olan kolesterolün büyük bir kısmı (1 g/gün) vücut tarafından sentezlenirken, ortalama bir diyetle küçük bir kısmı (yaklaşık 0.3 g/gün) dışarıdan alınır. Dışarıdan alınan kolesterol, bağırsakta diğer yağlarla beraber emilir ve şilomikronlar ve çok düşük

yoğunluklu lipoprotein (VLDL) yapıları içinde dolaşıma geçer (Keha ve Küfrevioğlu, 2004).

Memeliler için bu kadar önemli olmasının yanı sıra kolesterolün kabul edilen aralıklar üzerinde olmasının bir o kadar da olumsuz duruma neden olduğu bilinmektedir. LDL karaciğerden çevresel dokulara kolesterolü taşımakta ve LDL yüksekliği damar çeperinde kolesterolden zengin aterom plağı oluşumu ve gelişiminde rol oynamaktadır (Crawford ve Di Marco, 2003). Diyabetli hastalarda kan serumunda ölçülen LDL kolesterol yüksekliği de koroner kalp hastalığı için büyük bir risk faktörü olarak değerlendirilebilir. Şeker hastalığı, kalp-damar hastalığı için risk eşdeğeri olarak kabul edilmektedir (ADA, 2003). Tip 1 diyabetlilerde görülen kalp-damar hastalıkları kaynaklı morbidite ve mortalite, diyabetli olmayanlara göre 2 kat daha fazladır (Roper, 2002; Dahl-Jørgensen ve ark., 2005; Soedamah-Muthu ve ark., 2006).

1.9.3. Plazma lipoproteinleri

Plazma lipoproteinleri apolipoproteinler olarak adlandırılan özgül proteinler ve lipidlerin moleküler kompleksleridir. Bu dinamik partiküllerin sentez, yıkım ve plazmadan uzaklaştırılmaları sabit bir denge durumundadır. Lipoprotein partikülleri şunlardır; şilomikronlar (CM), çok düşük yoğunluklu lipoproteinler (VLDL), düşük yoğunluklu lipoproteinler (LDL) ve yüksek yoğunluklu lipoproteinler (HDL). Lipoproteinler hem yağları plazmada taşınırken çözünür tutmak, hem de kendilerinin yağ içeriklerini dokulara verebilmek için etkin bir mekanizma işlevini yerine getirirler. (Champe ve Harvey, 1997).

1.9.3.1. Şilomikronlar

Şilomikronlar bağırsak mukoza hücrelerinde üretilirler. En düşük yoğunluklu lipoproteinler olup, besinsel triaçilgliseroller, kolesterol, yağda çözünen vitaminler (A, D, E ve K) ve kolesterol esterlerini periferik dokulara taşırlar. Ekzositozla bağırsak mukoza hücrelerinden lenf dolaşımına oradan da kan dolaşımına geçerler. İçeriklerinin % 89'u triaçilgliserol, % 8'i fosfolipid, % 1'i protein ve % 2'si kolesteroldür. Normal bir yemekten sonra kanda yağ miktarının artması sonucu şilomikronlar plazmaya

bulanık bir renk verirler. Bu bulanık plazma çeşitli organlardan geçerken, lipoprotein lipaz adlı bir enzim tarafından bulanıklık giderilir. Adı geçen enzim başlıca kas ve yağ dokusunda sentezlenerek salgılanır ve çevresel dokuların kapiller damar endotel hücrelerinin dış tarafına tutunmuş şekilde bulunur. Lipoprotein lipaz şilomikronların yapısındaki trigliseridleri yağ asitleri ve gliserole ayırır, böylece yağ asitleri hücrelerin içine girerken, gliserol karaciğere giderek metabolize olur (Keha ve Küfrevioğlu, 2004).

1.9.3.2. VLDL (Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein)

VLDL vücutta (büyük ölçüde karaciğerde az bir kısmı ise bağırsaklarda) sentezlenen trigliseridleri yağ dokuya ve iskelet kaslarına ulaştıran bir lipoproteindir. VLDL'den lipoprotein lipazla trigliseridlerin uzaklaştırılmasından sonra geriye kalan kısım orta yoğunluklu lipoprotein (IDL) HDL'ye apo A-II ve apo E vererek kolesterol esterlerince zengin olan LDL'ye dönüştürülür (Keha ve Küfrevioğlu, 2004).

1.9.3.3. LDL (Düşük Yoğunluklu Lipoprotein)

LDL partikülleri VLDL'ye göre çok daha az miktarda trigliserid içerir ama kolesterol ve kolesterol esterleri içerikleri yüksektir. LDL partiküllerinin ana işlevi periferik dokulara kolesterol sağlamaktır (Champe ve Harvey, 1997). Birçok epidemiyolojik çalışmada LDL kolesterol (LDL-c) düzeyleri ve total kolesterol (TC)/HDL kolesterol (HDL-c) ve LDL-c/HDL-c oranı koroner damar hastalıkları açısından en önemli risk faktörü olarak bulunmuştur (Sniderman ve ark., 2000).

1.9.3.4. HDL (Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein)

HDL, çevresel dokulardan kolesterolü karaciğere taşıyan ve diğer lipoprotein çeşitleriyle apolipoprotein alış verişi yoluyla lipoproteinlerin fonksiyonlarını yönlendiren heterojenik, iyi huylu kolesterol olarak tanımlanabilir. HDL partikülleri bağırsaktan ve karaciğerden direkt olarak kana verilir. İnsanlardaki normal kan HDL değeri 40-60 mg/dL dir. Bu partiküller çok önemli görevleri üstlenmişlerdir:

1. HDL apolipoproteinlerin dolaşımdaki deposudurlar. Örneğin: apo C-II ve apo E

2. HDL içerdiği yüksek fosfolipid miktarı nedeniyle esterleşmemiş kolesterol için iyi bir alıcıdır.
3. HDL'nin, kolesterolün esterleşmesinde de önemli rolü vardır.
4. Kolesterolün zıt yönde taşınmasındaki rolü; kolesterolün çevresel hücrelerden HDL'ye transferi ve HDL'den safra asit sentezi ya da safra yoluyla atılım için karaciğere veya hormon sentezi için steroidojenik hücelere taşınması kolesterol dengesinde önemli bir olaydır (Champe ve Harvey, 2004).

1.10. Kreatinin

Kreatinin, fosfokreatin'in dehidratasyonu ve halkalaşmasıyla spontan olarak meydana gelir. Kreatin ise arjinin ve glisin aminoasitlerinden sentezlenir. Kreatin fosfokreatin tarzında kas kasılmasında önemli rol oynar. İstirahat halindeki kasta ATP'den fosfokreatin, hareket halindeki kasta ise fosfokreatinden ATP sentezlenir. ATP'nin hidrolizi ile açığa çıkan enerji ile de kas kasılması sağlanmış olur (Mehmetoğlu ve ark., 2004).

1.11. Üre

Üre, amino asitlerin deaminasyonu sonucu oluşan amino (NH_3) gruplarının ana atılım şeklidir. İdrarda bulunan azotlu bileşiklerin yaklaşık % 90'ını üre biçimindedir. Serbest amonyaktan ve aspartattan gelen birer azot, ürenin azotlarını oluşturur. Üre yapısındaki karbon ve oksijen ise CO_2 'den (karbondioksit) elde edilir. Üre karaciğerde oluşur, kan yoluyla böbreklere taşınarak burada süzülür ve idrar ile atılır. Bir miktarı kan yoluyla bağırsaklara taşınır ve bakteriyel üreaz ile CO_2 ve NH_3 'a parçalanır. Amonyakın bir kısmı dışkı ile atılırken bir kısmı geri emilerek kana geçer (Champe ve Harvey, 2004).

1.12. Serbest Radikaller

Bir ya da daha fazla eşlenmemiş elektronu olan, kararsız, kısa ömürlü, kimyasal reaktifleri yüksek atom, iyon veya moleküller serbest radikal olarak tanımlanır (Akkuş,

1995; Choi ve ark., 2004). Atomlar veya moleküller, yörüngelerindeki elektronlar ortaklanmış ve zıt spinli olduğunda kararlı bir yapı gösterirler. Eşlenmemiş elektron ihtiva eden atom ya da moleküller bu eşlenmemiş elektronunu bir başka moleküle vererek veya başka bir atom veya molekülden elektron alarak daha kararlı hale gelme eğilimindedirler. Bundan dolayı da eşlenmemiş elektron bulunduran atom veya moleküller kararlı değildir (Akkuş, 1995; Şentürk, 2006).

Ömürleri çok kısa olmasına rağmen çok reaktif olan serbest radikaller hücrenin bütün bileşenleriyle etkileşimde bulunabilir (Akkuş, 1995; Aydın ve ark., 2001). Serbest radikalın etkileşime girdiği atom veya molekül görevini yapamaz hale gelir. Hasar gören birimin biyolojik önemi ve onarılıp onarılmamasına bağlı olarak geçici veya kalıcı bozukluklar ortaya çıkar (Akkuş, 1995; Reiter, 1998; Aydın ve ark., 2001).

1.13. Serbest Radikal Kaynakları

Serbest radikaller, biyolojik sistemlerde normal metabolik sürecin işleyişi sırasında meydana gelebileceği gibi dışarıdan gelen yabancı maddelerin metabolize edilmeleri sırasında da meydana gelebilirler. Ayrıca radyasyon, yaşlanma, stres gibi unsurlar da serbest radikal oluşumunda etkilidir. Bundan dolayı serbest radikal kaynakları endojen kaynaklar ve eksojen kaynaklar olarak iki grupta incelenebilir. Endojen kaynaklar; mitokondrial ETS, oksijenaz enzimler (ksantin oksidaz, triptofan dioksijenaz, lipooksijenaz), fagositik hücreler (nötrofiller, makrofajlar), otooksidasyon reaksiyonları (Fe^{+2} , epinefrin) olarak gösterilebilir. Eksojen kaynaklarsa sigara dumanı, radyasyon, stres, ilaçlar, pestisitler ve diğer ksenobiyotikler, çevre kirliliği olarak sıralanabilir (Lardinnois, 1995; Erat, 2002).

Serbest radikal kaynakları ayrıca biyolojik ve hücre içi kaynaklar şeklinde de sınıflandırılabilir. Biyolojik kaynaklar arasında aktive olmuş fagositler, antineoplastik ajanlar, radyasyon, bağımlılık yapıcı maddeler, çevresel ajanlar ve stres gösterilebilir. Hücre içi kaynaklar arasında küçük moleküllerin otooksidasyonu, çeşitli enzimler ve proteinler, mitokondrial ETS, peroksizomlar sayılabilir (Montgomery ve ark., 2000; Demir, 2004).

1.14. Reaktif Oksijen Türleri (ROT)

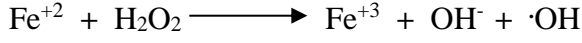
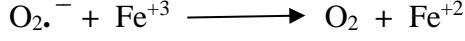
Canlı sistemlerdeki en mühim serbest radikaller, oksijen kaynaklı oluşan radikallerdir. Moleküler oksijenin elektronlarından ikisi ortaklanmamıştır. Bundan dolayı oksijen bir radikal olarak (diradikal) kabul edilir. Ancak O_2 atomu denge durumundadır. Bu demektir ki O_2 molekülünün reaktif bir özelliği yoktur. Bu şekilde organik moleküllerde hasar oluşturmadan onlarla bir arada bulunabilir. Oksijen, iki elektronun ortaklanmamış olmasından dolayı diğer serbest radikallerle kolayca reaksiyona girmektedir (Akkuş, 1995; Aydın ve ark., 2001). Oksijen, metabolizmada son aşamada suya indirgenmekte ve bu arada kısmi indirgenmeyle çok sayıda reaktif oksijen türleri meydana gelmektedir. Oluşan bu reaktif ara ürünlerin hepsi radikal değildir. Meydana gelen her oksijen metaboliti için serbest oksijen radikali demek yanlış bir söylem olur. Reaktif oksijen türleri şeklindeki adlandırma hem $O_2^{\cdot-}$ ve OH^{\cdot} gibi radikalleri hem de H_2O_2 ve O_2 gibi reaktif ancak radikal olmayan türleri içerir. H_2O_2 bir radikal değildir ancak güçlü bir oksidandır. O_2 bir radikal olmadığından dolayı direkt olarak zincir reaksiyonlar başlatamaz fakat oksidan etkiye sahiptir (Halliwell ve Gutteridge, 1986; Şentürk, 2006).

1.14.1. Hidrojen peroksit

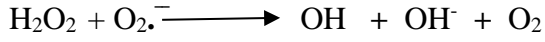
Hidrojen peroksitin (H_2O_2) yapısında ortaklanmamış elektron bulunmadığından radikal özelliği yoktur, ancak Cu ve Fe gibi metal iyonlarının varlığında hidroksil radikalinin öncülü olarak rol oynadığından reaktif oksijen türü olarak kabul edilir. Hidrojen peroksit proteinlerin yapısındaki hem grubu demiriyle etkileşerek reaktif demir formlarını meydana getirir. Bu reaktif özellikteki demir bilhassa lipid peroksidasyonunun başlamasında etkili olabilir (Cheeseman ve Slater, 1993; Nordberg ve Arner, 2001). H_2O_2 'nin reaktivitesi kısıtlıdır ancak H_2O_2 'yi önemli yapan faktör olduğu bölgede kalan süperoksitin tersine zarları geçebilme özelliğidir. Sitozole yayılabilir. Ayrıca uzun ömürlü olması da dikkate alındığında süperoksitin ulaşamadığı yapılara kolayca ulaşır ve buralarda hidroksil radikalinin meydana gelmesine öncülük

eder. Hidrojen peroksitten hidroksil radikali oluşumu Fenton ve Haber-Weiss reaksiyonlarıyla olur (Akkuş, 1995; Markesbery, 1997; Mates ve ark., 1999).

Fenton reaksiyonu



Haber-Weiss Reaksiyonu



1.14.2. Hidroksil radikali

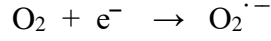
Hidroksil radikali Oksijen radikalleri arasında en reaktif ve en zararlı olanıdır. Hidroksil radikali (OH^\cdot) meydana geldiği yerde herhangi bir molekülle reaksiyona girebilir. Bu durum hidroksil radikalının ortaklanmamış elektron bulunduran dış orbitaline bir an önce elektron alma ilgisinden kaynaklanmaktadır. Anında reaksiyona girdiği için uzak mesafelere dağılamaz ve yarılanma ömrü çok kısadır (Kenneth ve Bruce, 1998; Yanbeyi, 1999).

Hidroksil radikali (OH^\cdot), meydana geldiği alanda büyük hasara neden olur. Hücredeki bütün yapılarla etkileşebilir. Fosfolipidler, karbohidratlar, proteinler, DNA gibi elektronca zengin birçok molekül hidroksil radikalinden etkilenebilir. Hidroksil radikali lipid peroksidasyonunu başlatabilir. Lipid peroksidasyonu hücre membranının yapısını değiştirir. Geçirgenliğini artırabilir ve hücre ölümüne neden olabilir. DNA üzerinde kırılmalar ve mutajenik etkiler meydana getirir. Radikal olmayan biyolojik moleküllerle tepkimeye girebilir ve bunun sonucunda zincirleme reaksiyonlar başlatabilir (Halliwell ve Gutteridge, 1989; Keha ve Küfrevioğlu, 2004).

1.14.3. Süperoksit radikali

Çevresel faktörler, enzimatik ve enzimatik olmayan tepkimelerle çok kolay bir şekilde meydana gelir. Biyolojik sistemlerde oksijenin bir elektron alarak indirgenmesi sonucu süperoksit radikal anyonu meydana gelir. Moleküler oksijenin suya indirgenmesi olayında elektron transport zincirindeki elektron kaçağından dolayı

süperoksit radikali meydana gelir. Süperoksit radikalının en önemli kaynağı elektron taşıma zinciridir. Süperoksit bir radikal olsa da reaktifliği yüksek değildir (Jialal ve Fuller, 1993; Akkuş, 1995).



Süperoksit kendisinden bir sonraki basamaktaki reaktif oksijen türü olan hidrojen peroksitin (H_2O_2) kaynağı olmasından dolayı önemlidir (Akkuş, 1995).

1.14.4. Singlet oksijen

Eşlenmemiş elektronu olmadığından radikal olmayan bir reaktif oksijen molekülü olarak kabul edilir. Moleküler oksijen yüksek enerji ile uyarıldığı zaman eşlenmemiş elektronlardan biri ya kendi spininin zıttı yönünde hareket eder veya konumlandığı orbitalden başka bir orbitale geçiş yaparak singlet oksijene dönüşür. Eşlenmemiş elektronların spinleri singlet oksijende birbirine terstir. Singlet oksijenin iki farklı formu vardır. Bu zıt spinli ortaklanmamış elektronlar aynı yörüngede bulunuyorlarsa delta singlet oksijen, farklı yörüngelerde bulunuyorlarsa sigma singlet oksijen formu meydana gelir (Akkuş, 1995; Hurst ve ark., 1997; Perl-Treves ve Perl, 2002).

1.14.5. Nitrikoksit radikali

Nitrik oksit (NO) organik olmayan bir serbest radikaldir. Yarı ömrü kısadır fakat çok fazla biyolojik fonksiyonları vardır. NO metabolizma içerisinde birçok görevi yerine getirmektedir. Önceki yıllarda sadece çevre kirliliğine neden olan bir molekül olarak kabul edilmiştir. Günümüzde ise makrofaj ve nötrofiller gibi hücreler tarafından üretildikten sonra metabolik sürece dahil oldukları anlaşılmıştır. NO kan basıncı üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Süperoksit ve geçiş metalleriyle tepkimeye girer. Süperoksit radikali ile tepkimeye girmesi sonucu peroksinitrit oluşur. Peroksinitrit, nitrik oksite göre daha az stabildir ancak nitrik oksitten daha toksik özellik gösterir. Peroksinitritin hidrojenlenmesiyle de peroksinitröz asit oluşur. NO'nun ortamda birikmesi nöronlarda ileri

derecede hasara neden olur. Yağda çözünebilen nitrik oksit biyolojik zarlardan kolaylıkla diffüze olabilir. NO bazı durumlarda bir antioksidan gibi hareket eder ve lipid peroksidasyonuna karşı koruma sağlar. Bununla beraber Süperoksitle tepkimeye girerek prooksidan olarak hareket eder. Canlı metabolizmasında Nitrik oksit sentaz (NOS) aracılığı ile üretilir. Damar düz kasları üzerinde kuvvetli gevşetici etkisi vardır (Simonian ve Coyle, 1996; Lala ve Chakraborty, 2001).

1.15. Serbest Radikallerin Hasar Yapıcı Etkileri

Serbest radikaller hücrede protein, lipid, karbonhidrat, nükleik asit ve enzim gibi yapılara etki ederek bu yapılarda hasar meydana getirebilirler. Serbest radikaller hedefteki hücrenin türüne, radikalın türüne ve oksidatif stresin şiddetine göre farklı derecelerde hasara neden olabilirler.

1.15.1. Nükleik asit ve DNA'ya etkileri

Reaktif oksijen türleri nükleik asitlere ya direk kimyasal saldırı ile ya da dolaylı olarak çeşitli mekanizmalar üzerinden etki ederler. Serbest radikaller DNA üzerine DNA çift sarmalının ayrılması, baz değişiklikleri, tek veya çift zincir kırılmaları, kromozomal değişiklikler gibi etkiler yapabilirler. Meydana gelen DNA hasarı hücre disfonksiyonuna veya hücre ölümüne neden olabilir. Oksidatif DNA hasarı kanser ve diyabet gibi hastalıklara neden olabilir (Akkuş, 1995; Siems ve ark., 2000).

1.15.2. Proteinlere etkileri

Proteinler peptid bağları veya aminoasit yan zincirleri ile reaktif oksijen türlerinin reaksiyona girmesi sonucu okside olurlar. Serbest radikaller doymamış bağ ve sülfür içeren aminoasitlerden (triptofan, tirozin, fenilalanin, sistein, histidin, metiyonin) meydana gelen proteinleri kolaylıkla etkilerler. Bu tür proteinlerin serbest radikallerle tepkimeye girmesi sonucu özellikle sülfür radikalleri ve karbon merkezli radikaller oluşur. Bu reaksiyonlar sonucu fazla sayıda disülfid bağı bulunduran proteinlerin üç boyutlu yapıları bozulur ve bunun sonucunda normal görevlerini yerine getiremezler.

Serbest radikaller Hem proteinlerini de etkilerler. H_2O_2 ve $O_2^{\cdot -}$ radikalleri oksihemoglobinin methemoglobine dönüşümüne neden olurlar (Freeman ve Crapo, 1982; Akkuş, 1995).

1.15.3. Karbohidratlara etkileri

Monosakkaridlerin otooksidasyonu ile H_2O_2 , peroksid ve okzoaldehid yapısında ürünler oluşur. Bu ürünlerin diyabet, kanser, sigara içimi ile ilişkili kronik hastalıklar gibi patolojik süreçlerde önemli rolleri vardır. Çift bağ içeren yağ asitleri ve karbonhidrat oksidasyonunun bir ürünü olan glioksalın hücre bölünmesini inhibe ettiği kaydedilmiştir. Okzoaldehidler RNA, DNA ve proteinlere bağlanarak aralarında çapraz bağlar oluşturur ve bundan dolayı hücre bölünmesini inhibe edici etki gösterirler. Bu nedenle kanser ve yaşlanma gibi süreçlerde rolü olduğu düşünülmektedir (Cheeseman ve Slater, 1993; Akkuş, 1995).

1.15.4. Lipidlere etkileri ve lipid peroksidasyonu

Hücrenin reaktif oksijen türevlerine karşı en hassas yapısı zar lipitleridir. Zarın yapısında bulunan doymamış yağ asitleri (çift bağ içeren karbonlar) serbest radikallerle kolaylıkla tepkimeye girerler. Çift bağ içeren yağ asitlerinin oksidatif yıkımı lipit peroksidasyonu olarak adlandırılır. Lipid peroksidasyonu son derece zararlıdır. Çünkü kendi kendisini devam ettiren bir zincir reaksiyon şeklinde devam eder ve geri dönüşümsüzdür. Lipid peroksidasyonu ürünü olan malondialdehit (MDA) ölçümü ile lipit peroksidasyonunun derecesi değerlendirilebilir (Halliwell ve Gutteridge, 1986; Akkuş, 1995).

Peroksidasyon, bir metilen grubunun bir H atomunu bulunduğu yerden çıkartan herhangi bir serbest radikal türü ile başlayabilir. H atomu çırılması olayı çift bağa komşu metilen grubu üzerinde daha da kolaydır. Oksijen peroksil radikalini meydana getirmek üzere karbon radikaline dahil olur ve sonuçta diğer yağ molekülünden bir H atomu çıkararak lipit hidroperoksil oluşturur. Bunun sonucunda zincirleme reaksiyon başlar. Siklik peroksitler yeniden düzenlenme sonucunda endoperoksitlere, daha ileri

oksidasyon sonucunda da malondialdehite (MDA) dönüşebilirler (Sinclair ve ark., 1990; Erenel ve ark., 1992).

Lipid peroksidler sonraki aşamada MDA ve 4-hidroksi nonenal gibi yıkım ürünlerine dönüşürler. Bu yıkım ürünleri DNA veya proteinler gibi moleküller ile reaksiyona girebilir ve kanserojen etki gösterebilirler. Lipid peroksidasyon ürünlerinin meydana getirdiği diğer bir olumsuz durum da bazı vitaminlerin ve esansiyel aminoasitlerin kaybına neden olmasıdır (Bondet ve ark., 1997).

1.16. Oksidatif Stres

Organizmada meydana gelen serbest radikaller, hücrenin savunma sistemi tarafından ortadan kaldırılır. Bu savunma sistemine antioksidanlar adı verilir. Antioksidan savunma sistemi ile serbest radikal oluşumu bir denge halindedir. Yani serbest radikallerin oluşum hızı ile ortadan kaldırılma hızları birbirine eşittir. Bu duruma oksidatif denge denir. Oksidatif denge var olduğu sürece, metabolizma serbest radikallerden etkilenmemektedir. Fakat bazı durumlarda antioksidanların savunma kapasitesini aşan serbest radikal oluşumu söz konusu olabilir. Çeşitli endojen ve eksojen faktörlerin etkisiyle artan radikal oluşumu veya azalan antioksidan savunması, var olan oksidatif dengeyi bozar. Antioksidan savunma sisteminin yetersiz kalması ve serbest radikallerin yüksek miktarlara ulaşması sonucu oluşan bu duruma oksidatif stres denir (Halliwell ve Gutteridge, 1986; Keha ve Küfrevioğlu, 2004).

1.17. Antioksidan Savunma Sistemleri

Organizmada reaktif oksijen türlerini ve diğer prooksidanları serbest radikal süpürücüler ve antioksidan enzimlerle devamlı olarak etkisiz hale getiren bir sistem mevcuttur. Reaktif oksijen türlerine karşı savaşan intrasellüler ve ekstrasellüler enzim ve nonenzim savunma mekanizması antioksidan savunma sistemi olarak adlandırılmaktadır (Ritola ve ark., 2002; McLean ve ark., 2005).

Antioksidanlar serbest radikallere dört farklı şekilde etki ederler;

1) Toplayıcı etki: Serbest oksijen radikallerinin tutulması veya daha zayıf bir moleküle çevrilmesidir. Antioksidan enzimler bu şekilde etki gösterirler.

- 2) Bastırıcı etki: Serbest oksijen radikallerine bir hidrojen aktararak aktivitelerinin azaltılması veya inaktif şekle dönüştürülmesidir. Vitaminler, flavanoidler bu şekilde etki gösterirler.
- 3) Zincir kırıcı etki: Serbest oksijen radikallerinin bağlanması yoluyla zincir reaksiyonların kırılıp fonksiyonlarının engellenmesidir. A vitamini, C vitamini, Hemoglobin, seruloplazmin ve mineraller bu şekilde etki gösterirler.
- 4) Onarıcı etki: Serbest radikaller tarafından meydana gelen hasarın onarılmasıdır (Akkuş, 1995).

1.17.1 Endojen (doğal) kaynaklı antioksidanlar

Enzim ve enzim olmayanlar olarak iki gruba ayrılırlar.

1.17.1.1. Enzim olan endojen kaynaklı antioksidanlar

- Süperoksit Dismutaz (SOD)
- Katalaz (CAT)
- Selenyum bağımlı Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px)
- Glutasyon S- Transferaz (GST)
- Glutasyon Redüktaz (GR)

En iyi bilinen antioksidan enzimler SOD, CAT ve GSH sikluslu enzimlerdir (glutasyon peroksidaz, glutasyon redüktaz, glukoz-6-fosfat dehidrojenaz) (Özdem ve Şadan, 1994; Aslan ve ark., 1995). ETS'nin son enzimi olan sitokrom oksidaz süperoksidi detoksifiye eden enzimdir (Akkuş, 1995).

1.17.1.1.1. Süperoksit dismutaz (SOD)

İlk defa 1968 yılında McCord ve Fridovich tarafından tanımlanan bu enzim süperoksit radikallerinin ($O_2^{\cdot-}$) hidrojen peroksit (H_2O_2) ve moleküler oksijene (O_2) dönüşümünü katalizleyen ve lipid peroksidasyonunu inhibe eden bir metalloenzimdir (McCord ve Fridovich, 1969; Moscone, 1988; Murray ve ark., 1993). SOD (E.C. 1.15.1.1) antioksidan savunma sisteminin ilk basamağını meydana getirir. Normal

metabolik süreç boyunca oksijenin kullanılmasından dolayı yüksek oranda süperoksit radikali meydana gelir. Yüksek orandaki süperoksit radikali hücre için son derece tehlikelidir. Bununla birlikte hücre içi $O_2^{\cdot-}$ oranı SOD tarafından belirli bir seviyenin altında tutulur. Bu şekilde $O_2^{\cdot-}$ radikalının hücreye zarar vermesinin önüne geçilmiş olur. Oksijen tüketimi nispeten fazla olan dokulardaki SOD aktivitesi, oksijen tüketimi az olan dokulardaki SOD aktivitesine oranla daha yüksektir. Ekstrasellüler SOD aktivitesi ise oldukça düşüktür (Çakır, 1997; Kaminaka ve ark., 1999).

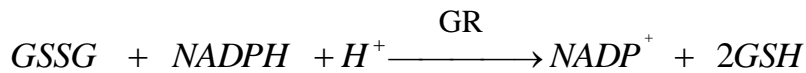
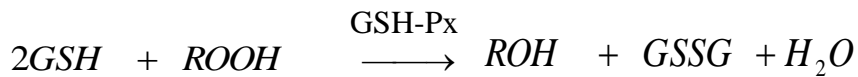
SOD enzimi süperoksit radikallerinin ($O_2^{\cdot-}$) hidrojen peroksit (H_2O_2) ve moleküler oksijene (O_2) dönüşümünü katalizler (Akkuş, 1995).



1.17.1.1.2. Glutasyon peroksidaz (GSH-Px)

Bu enzim ilk olarak Mills tarafından 1957 yılında hayvan eritrositlerinden izole edilmiştir (Arteel ve Sies, 2001). GSH-Px (glutasyon: H_2O_2 oksidoredüktaz, EC 1.11.1.9), 4 selenyum atomu ihtiva eden, tetramerik yapıda ve 84 KDa molekül ağırlığında bir moleküldür. Lipid peroksidasyonunun başlamasını ve devam etmesini inhibe edici özelliktedir (Kılınç, 1986).

GSH-Px, indirgenmiş glutasyonu elektron kaynağı olarak kullanmak suretiyle hidrojen peroksit ve organik hiperoksitlerin indirgenmesini sağlar. Hücre zarı, sitozol ve mitokondride bulunur (Deaton ve Marlin, 2003).



GSH-Px'in fagositik hücrelerde de önemli ödevleri vardır. Solunum patlaması sırasında diğer antioksidanlarla beraber serbest radikallerden fagositik hücrelerin zarar

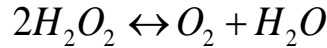
görmesini önler. GSH-Px kırmızı kan hücrelerinde oluşan oksidatif stresse karşı en etkili antioksidandır (Kılınç, 1986).

1.17.1.1.3. Katalaz (CAT)

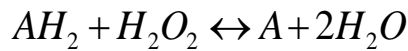
Katalaz (H_2O_2 : H_2O_2 oksidoredüktaz) (EC 1.11.1.6), ilk olarak 1937 yılında Sumner ve Dounce tarafından sığır karaciğerinden elde edilmiştir. Molekül ağırlığı 240 KDa civarındadır. Aktif merkezinde dört adet ferrihem grubu (Fe^{3+} protoforfilin) bulunduran bir hemoproteindir. Her alt birim ayrıca enzimi kendi substratı H_2O_2 'ye karşı koruyan ve etkinliğini yükselten NADPH içerir (Halliwell ve Gutteridge, 1999; Aydın ve ark., 2001; Nordberg ve Arner, 2001).

SOD aracılığıyla meydana gelen H_2O_2 bir radikal değildir fakat, Cu ve Fe iyonlarının katalizörlüğünde Fenton reaksiyonu ile meydana gelen $OH\cdot$ 'nin kaynağı olduğu için önemlidir (Cheung ve ark., 2001). Katalaz katalitik aktivitesini H_2O_2 'nin parçalanması (katalitik reaksiyon) ve alifatik alkollerin peroksidasyonu (peroksidik reaksiyon) şeklinde iki farklı yolla gerçekleştirir (Mavelli ve Rotilio, 1984).

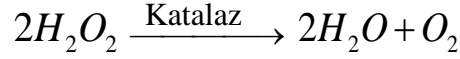
Katalaz, SOD'a benzer bir dismutasyon olayı ile hidrojen peroksiti, su ve moleküler oksijene parçalar ve bu yolla biyolojik sistemleri H_2O_2 'nin zararlı etkilerine karşı korumuş olur.(Aebi, 1984; Halliwell ve Gutteridge, 1999; Nordberg ve Arner, 2001).



Ayrıca katalaz ortamda hidrojen peroksit varlığında peroksidaz etkisi ile metanol ve etanol gibi alkoller, formaldehid ve asetaldehide oksitlemektedir (Aydın ve ark., 2001).



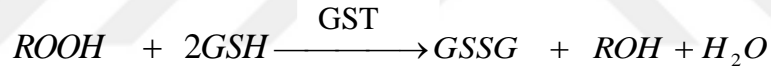
İnsan eritrositlerinde önemli miktarda katalaz bulunur fakat hidrojen peroksidin uzaklaştırılmasındaki temel mekanizmanın NADPH, glutatyon redüktaz/peroksidaz yolu olduğu düşünülmektedir (Gaetani ve ark., 1989).



1.17.1.1.4. Glutasyon s-transferazlar (GST)

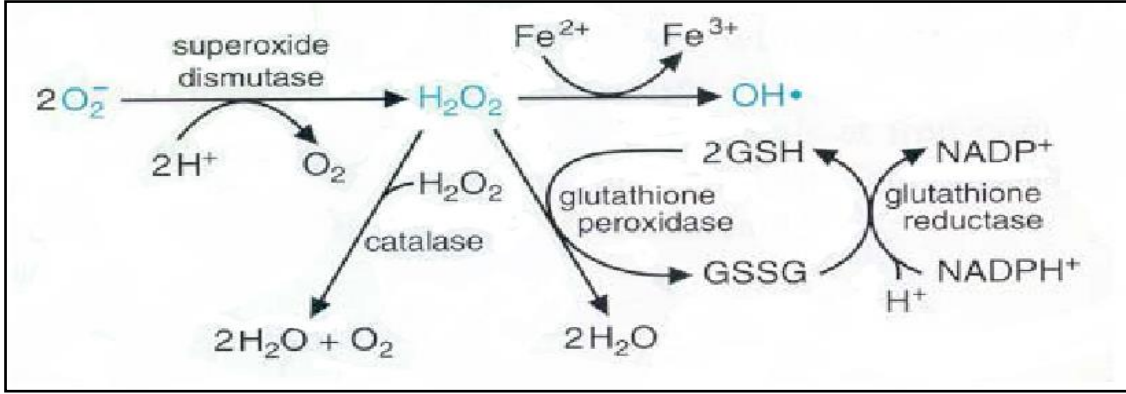
Glutasyon S-Transferazlar (GST) (EC 2.5.1.18) selenyumdan bağımsız glutasyon peroksidaz (GSH-Px) aktivitesi göstererek antioksidan savunmaya katılan izoenzimlerden meydana gelen bir enzim ailesidir. Glutasyon S-transferazlar, başta lineolat hidroperoksitleri ve araşidonik asit olmak üzere lipit peroksitlerine karşı antioksidan aktivite göstermektedirler (Nelson ve Cox, 2000; Erat, 2002). GST'lar elektrofilik substratlarla GSH'nin konjugasyonunu katalizleyen detoksifiye edici izoenzimlerdir (Hayes ve Strange, 1995).

GST elektrofilik merkezleri sayesinde karsinojen ve ksenobiyotikleri GSH ile konjugasyon yoluyla daha çözünebilir ve daha kolay ayrıştırılabilir bileşiklere dönüştüren hücre içi bir protein ailesidir (Mantle ve ark., 1990; Mannervik ve ark., 1992; Hayes ve Pulford, 1995).



1.17.1.1.5. Glutasyon redüktaz (GR)

Bu enzim (EC.1.8.1.7) ilk defa 1951'de tanımlanmıştır. Hidrojen peroksit ve organik peroksitlerin redüksiyonu sırasında glutasyon peroksidaz enzimi tarafından okside edilen glutasyonun (GSSG) indirgenmesi reaksiyonunu katalize etmektedir. Bu şekilde organizmada sınırlı miktarda bulunan GSH tekrar kullanıma hazır duruma getirilmiş olmaktadır. Fakat bu olay için NADPH'a ihtiyaç duyulmaktadır. İhtiyaç duyulan bu NADPH pentoz fosfat yolundan temin edilmektedir. Burada GR enzimi ile glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) enzimi arasındaki bağlantı ortaya çıkmaktadır. G6PD enziminin inaktivasyonu NADPH üretimini; NADPH seviyesinin düşmesi glutasyon redüktaz aktivitesini; GR işlevinin düşmesi de GSH oluşumunu etkilemektedir (Akkus, 1995; Çiftçi ve ark., 2000; Keha ve Küfrevioğlu, 2004).



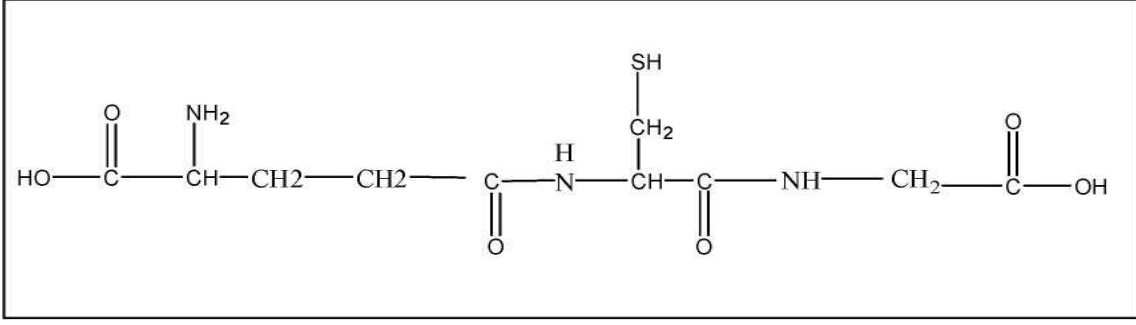
Şekil 1.1. Glutatyonunun redüksiyonu (Gürbüz, 2008).

1.17.1.2. Enzimatik olmayan (nonenzimatik) antioksidanlar

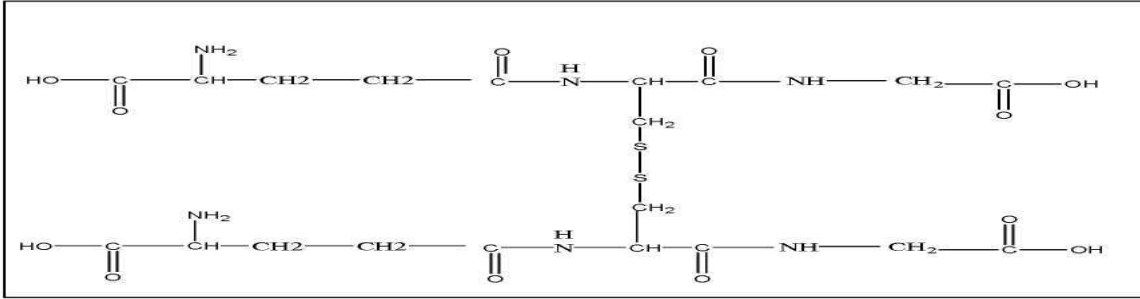
Glutatyon, seruloplazmin, melatonin, transferrin, laktoferrin, miyoglobin, hemoglobin, ferritin, bilirubin, sistein, metiyonin, urat ve albumin gibi düşük molekül ağırlıklı serbest radikal temizleyiciler (antioksidanlar) serbest radikallerle doğrudan tepkimeye girerek onları daha az zararlı ve daha stabil türevlerine dönüştürebilmektedirler (Erenel ve ark., 1992).

1.17.1.2.1 Glutatyon

Glutatyon; memeli hücrelerinde milimolar düzeyde bulunan, başlıca protein olmayan bir tiyol bileşiğidir. Bir tripeptid olan glutatyon, temel biyolojik indirgeme reaktifi olarak görev almaktadır. Bu tripeptidin önemli görevleri; hücre içi redoks dengesini sağlamak ve hücreleri reaktif oksijen türevlerinden korumaktır. Ayrıca DNA sentezi ve amino asitlerin taşınması gibi fizyolojik süreçlerde de görev almaktadır. (Çavdar ve ark., 2006). Glutatyon organizmada redükte glutatyon (GSH) ve okside glutatyon (GSSG) olmak üzere iki farklı şekilde bulunmaktadır (Kosower, 1976; Akkuş, 1995).



Şekil 1.2. İndirgenmiş glutatyon yapısı (GSH).



Şekil 1. 3. Yükseltgenmiş glutatyon yapısı (GSSG).

1.17.1.2.2. Melatonin

Pineal bezden karanlıkta ve sirkadiyan ritimde salgılanan bir hormon olan melatoninin immun fonksiyonun artırılması, endokrin sistemin düzenlenmesi, düz kas tonusunun ayarlanması ve gonadal fonksiyonların inhibisyonu gibi görevleri vardır (Arendt, 1988; Guerrero ve Reiter, 1992). Melatonin hem yağda hem de suda çözünabilir özelliğinden dolayı çekirdek dahil hücrenin tüm organellerine ulaşabilmektedir. Melatonin bu özelliğinden dolayı DNA'nın oksidatif hasara karşı korunmasında bir üstünlük kazanmaktadır (Arendt, 1988; Kuş ve Sarsılmaz, 2002). Melatonin güçlü bir antioksidandır ve lipid peroksidasyonu ile meydana gelen oksidatif hasarı önlediği bildirilmiştir (Longoni ve ark., 1998; Zang ve ark., 1998).

1.17.1.2.3. Miyogloblin ve hemoglobin

Miyogloblin kalp ve iskelet kasında hem bir oksijen deposu olarak hem de miyositler içerisine oksijen taşınım hızını artıran bir oksijen taşıyıcısı olarak görev yapmaktadır (Champe ve ark., 2005).

Hemoglobin en çok akciğerlerden doku kapillerine oksijen taşınmasından sorumlu olan eritrositlerde bulunur. Erişkinlerde bulunan esas hemoglobin olan hemoglobin A dört polipeptid zincirinden (iki alfa zinciri ve iki beta zinciri) oluşmuştur. (Champe ve ark., 2005).

Crush sendromu gibi kas hasarlarından sonra vücut sıvılarında myoglobin ve hemoglobin artar. Hemoglobinin haptoglobine bağlanması veya hem molekülünün hemopeksine bağlanması lipid peroksidasyonunu azaltır (Çavdar ve ark., 1997).

1.17.1.2.4. Sistein

Sisteinin yan zinciri birçok enzimin aktif yerinin önemli bir parçası olan sülfidril grubu (-SH) taşır. Proteinlerde iki sisteinin -SH grupları okside olarak, disülfid bağı (-S-S-) denilen kovalent bir çapraz bağ içeren sistin dimerini oluşturur (Champe ve ark., 2005). Sistein kalıntıları üzerindeki tiyol (-SH) grubu pek çok endojen makromolekülde (DNA, RNA, enzimler gibi) bulunduğu moleküllerle kovalent bağlanarak toksisite gösterebilirler (Sies, 1997).

1.17.1.2.5. Seruloplazmin

Plasmada bakır taşıyan seruloplasmin, demir metabolizmasında da rol oynamaktadır. Ayrıca antioksidan özelliği de vardır. Seruloplasmin ferooksidaz aktivitesine sahiptir. 2 değerlikli ferro demiri, 3 değerlikli ferri demire okside eder. Seruloplasminin ferro-oksidad aktivitesi demir iyonuna bağlı lipid peroksidasyonunu inhibe eder (Çavdar ve ark., 1997).

1.17.1.2.6. Albumin

Albumin vücutta birçok fonksiyonuna ek olarak bakır iyonunu bağlama yeteneğine de sahiptir ve böylece bakır iyonuna bağlı lipid peroksidasyonunu ve hidroksil radikali oluşumunu inhibe eder (Çavdar ve ark., 1997).

1.17.1.2.7. Transferrin

Demir transport proteini olan transferrin sağlıklı insanlarda % 20-30 oranında demir ile yüklüdür. Böylece plasmadaki serbest iyonik demirin etkinliği sđfıra kadar düşmektedir. Transferrine bağlı demir lipid peroksidasyon işlemini yapamamaktadır (Çavdar ve ark., 1997).

1.17.1.2.8. Ferritin

Ferritin çeşitli doku bölmelerinde demiri bağlayan temel koruyucu mekanizmadır. Demiri eriyebilir ve toksik olmayan bir biçimde tutan ferritin, demirin katalizör etkisiyle ortaya çıkan reaktif oksijen türlerinin oluşumunu engeller (Luga ve ark., 2004).

1.17.2. Eksojen antioksidanlar

1.17.2.1. Vitamin eksojen antioksidanlar

- Vitamin A
- Vitamin C
- Vitamin E

1.17.2.2. Gıdalarda bulunan eksojen antioksidanlar

- Tersiyer bütıl hidroksikinon (TBHQ)
- Bütillenmiş hidroksianizol (BHA)
- Bütillenmiş hidroksitoluen (BHT)
- Propilgalat
- Sodyum benzoat

1.17.2.3. İlaç olarak kullanılan eksojen antioksidanlar

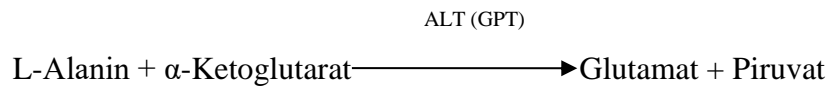
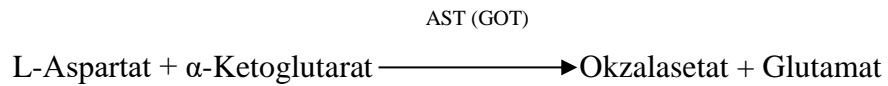
- Ksantin oksidaz inhibitörleri (Allopürinol, Oksipürinol, Pterin aldehit, Tungsten)
- NADPH oksidaz inhibitörleri (Adenozin, Lokal anestezikler, Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar)
- Endojen antioksidan aktiviteyi arttıranlar (GSH-Px aktivitesini arttıran ebselan ve asetil sistein)
- Rekombinant süperoksit dismutaz
- Trolox (Vitamin E analogu)
- Nonenzimatik serbest radikal toplayıcılar (Mannitol, Albumin)
- Demir şelatörleri ve Sitokonlardır (Bayramoğlu, 2008).

1.18. Serum Enzimleri

1.18.1. Transaminazlar

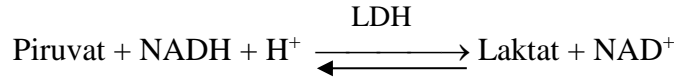
Bu enzimler glutamati meydana getirmek üzere alanin veya aspartatın amino gruplarının dönüşümlü şekilde α -ketoglutarata transferini gerçekleştirirler. Kofaktörleri piridoksal fosfattır. Karaciğer kalp ve iskelet kası dokuları AST ihtiva etmektedir. ALT karaciğer ve böbreklerde bulunmaktadır.

Karaciğer hücrelerinde AST'nin % 80'i mitokondrilerde konumlanmışken, ALT mitokondri dışında yerleşmiştir. Karaciğer hasarı hafif ölçüde ise ve mitokondriyal zar sağlam kalıp hücre zarının bütünlüğü bozulmuşsa sitoplazmik ALT ve AST seruma salınmaktadır. Fakat ileri derecede karaciğer hasarı varsa ve hem sitoplazmik hem de mitokondriyal zar hasar gördüyse mitokondriyal AST de kana salınmakta ve AST/ALT oranında artış görülmektedir (Adam ve Ardıçoğlu, 2002).



1.18.2. Laktat dehidrogenaz (LDH)

Anaerobik glikolizin son enzimidir ve piruvatın laktata dönüşümünü gerçekleştirmektedir. Vücut hücrelerinin ve sıvıların hepsinde bulunabilmekle birlikte bilhassa kalp kası, eritrositler, böbrek, iskelet kası, karaciğer ve akciğerde yaygındır. Sayılan dokulardaki bir hasar durumunda kandaki miktarı artmakta ve bu da teşhise yardımcı olmaktadır. LDH aşağıdaki reaksiyonu katalize eder (Mehmetoğlu, 2002).



1.19. *Arum rupicola* Bitkisiyle İlgili Genel Bilgiler ve Sistematigi

Yumrulu veya rizomlu, genellikle tüysüz çok yıllık otlardır. Yaprakların tümü tabanda, bariz şekilde saplı, sıklıkla ağsı damarlı yapıdadır. Çiçekler birevcikli veya erdişi, sıklıkla taçyapraksı veya yaprak benzeri büyük bıraktenin (sıpata) taşıdığı yoğun başak (sıpadiks, koçan) halinde yerleşmiştir. Sıpadiksin ekseni sıklıkla çiçek oluşturan bölgeden öteye apendikse (tırnağa) kadar uzamış; apendiks saplı veya değil, çomaksı ilâ çok uzamış silindiriğe kadar, genellikle mor veya sarı renkli. Birevcikli taksonlarda, yukarı tarafta erkek çiçekler bulunurken dişi çiçekler sıpadiksin tabanına doğru yerleşmiş, işlevini kaybetmiş ve ipliksi verimsiz çiçeklerin eksen üzerinde oluşturduğu zon ya bu bölgelere bitişik ya da iki bölgeyi ayırmıştır; verimsiz çiçekler bazen erkek çiçeğin üstünde de yer alır. Çiçek örtüsü mevcut ve çanakyapraksı veya genellikle yoktur. Sitamenler 1–6, yumurtalık 1–3 gözlü, meyve üzüksü yapıdadır. (Davis, 1984)

Arum rupicola Sistematigi (Davis, 1984).

- Domain: *Eukaryota/Ökaryotik*
- Regnum: *Plantae/Bitkiler Alemi*
- Divisio: *Spermatophyta / Tohumlu Bitkiler*
- Subdivisio: *Angiospermae / Kapalıtohumlular*

- Classis: *Magnoliopsida / Manolya Sınıfı*
- Superordo: *Lilianaes / Zambak Üsttakımı*
- Ordo: *Alismatales / Kurbağakaşığı Takımı*
- Familia: *Araceae / Yilanyastığıiller*
- Genus: *Arum / Yilanyastığı*
- Species: *Arum rupicola / Dağsorsalı*
- Variety: *virescens / Yaşsorsal*



Şekil:1.4. *Arum rupicola* örnekleme alanında görüntüler.

1.19.1. Arum türlerinden izole edilen maddeler ve sağlık açısından önemleri

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de doğal bitki örtüsünde bulunan bitkilerin halk arasında tedavi amaçlı, gıda, çay, baharat, boya, insektisit, hayvan hastalıklarının tedavisi, reçine, zambak, uçucu sabit yağlarından faydalanma, meşrubat ve kozmetik sanayinde kullanımı uzun yıllardan beri süregelen geleneksel kültürel zenginliğimizin bir parçası olmuştur. Bitkilerin tedavide kullanımları insanlık tarihiyle birlikte başlamıştır. Binlerce yıl önce insan, bitkilerin tedavi edici gücünü tanımış ve onlardan sağlıklı yaşayabilmek için yararlanmıştır. Halk hekimliği uygulamalarına yaygın olarak rastlanan Anadolu'da, halk ilaçları uzun tecrübeler sonunda günümüze kadar gelmiş bitkisel ilaçlardır. Modern tıpta kullanılan pek çok ilaç da bitkilerden elde edilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) araştırmalarına göre tedavi amaçlı kullanılan tıbbi bitkilerin sayısı 20.000 civarındadır (Faydalıoğlu ve Sürücüoğlu 2011).

Gölevez [*Colocasia esculenta* (L.) Schott], yılanıyastığıgiller (*Araceae*) familyasından yumrulu bir sebzendir. Gölevez, bağırsakta zararlı bakterilerin gelişimini önleme, bağışıklık sistemini düzenleme, mineral emilimini artırma, kolon içindeki kan akışını hızlandırma etkileri göstermektedir. Gölevezin antikarsinogenik ve antiinflamatuvar etkisi bildirilmiştir. Yapılan bilimsel çalışmalarla, bu bitkiden elde edilen özütlerin bazı tümör metastazlarını güçlü ve spesifik olarak inhibe ettiği saptanmıştır (Akgül ve ark. 2017).

Arum D. farklı çözücülerde ve farklı konsantrasyonlar da toplam fenol miktarı, β -karoten lineolik asit emilasyon yöntemi, Cuprac yöntemi, indirgeme gücü, toplam flavonoid yöntemi ve DPPH radikal giderme aktivitesi belirlendi. Sonuçları standartlarla kıyasladığında birer doğal antioksidan olan α -tokoferol ve onun suda çözünen analogu olan trolokstan daha düşük olduğu saptandı. bu çalışmadan elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde Arum D. bitkisinin tohumlarının tıp, farmasötik ve gıda sanayinde bir potansiyel antioksidan olarak kullanılabilirliğini ortaya koymaktadır.(Yıldız S. 2009)

1.20. Araştırmanın Amacı

Günümüzde artık doğal ve bitkisel ürünlerin iyileştirici etkisi fark edilmiş olup ürünlerin bu özelliğinden faydalanılmaya başlanılmıştır. Son yıllarda kimyasal ilaçların hem pahalı hem de yan etkilerinin fazla oluşundan dolayı alternatif tedavi veya günümüzdeki ismiyle tamamlayıcı tıp (Complementary Medicine) yaklaşımları daha fazla tercih edilmektedir. Bununla birlikte araştırmacılar, etnofarmakolojik ve fitoterapik çalışmalarla, bitkilerden ilaç elde etmeye yönelmişlerdir. Bitkilerde bulunan bazı özel etken maddeler, hem hastalıklardan koruyucu hem de tedavi edici etkiye sahiplerdir.

Ülkemizde yetişmekte olan *Arum rupicola* bitki toprak üstü (yaprak, gövde) bitkisi halk arasında antihiperglisemik etkisi olduğu bilinmesine rağmen, bu konuda yeterince bilimsel çalışma bulunmamaktadır. Bu konunun bilimsel çalışmalarla desteklenmesi sonucunda belki de bu bitkinin tedavi edici etkisi üzerinde önemli bilgilere ulaşılabilecek, bu çalışmalar başta ilaç sektörü olmak üzere birçok alana önemli katkılar sağlayacaktır. Dolayısıyla *Arum rupicola* bitkisi toprak üstü (yaprak, gövde)

şeker hastalığının fizyopatolojik (nöropati, mikroanjiyopati gibi) etkileri üzerine iyileştirici etkilerinin araştırılması önem arz etmektedir.

Bu çalışmada *Arum ruficula* bitki toprak üstü (yaprak, gövde) elde edilen ekstraktların deneysel diyabet oluşturulan sıçanlarda çeşitli biyobelirteçler üzerine iyileştirici etkilerinin incelenmesi amaçlandı.





2. KAYNAK BİLDİRİŞLERİ

Çalışmamızda halk arasında kan şekeri düşürücü olarak kullanılan *Arum rupicola* ekstresinin antidiyabetik etkisi araştırıldı.

Çalışmamızda kullandığımız ekstraktın oksidatif stresi azaltma ve de antioksidan kapasite üzerinde etkili olma yoluyla diyabet komplikasyonlarını önleyebilme yönündeki etkilerini gözlemleyebilmek için antioksidan kapasite ve oksidatif stresle ilgili parametreler çalışıldı. Diyabetin gelişimi ve ilerlemesinde oksidatif stresin rolü ile ilgili çalışmalar aşağıda sunuldu;

Fatani ve ark. (2016), hiperglisemi durumunda glukoz otooksidasyonu ve protein glikozilasyonundan dolayı serbest radikallerin aşırı üretiminin söz konusu olduğunu ve oksidatif hasarın bir sonucu olarak birçok organda çeşitli diyabetik komplikasyonların geliştiğini belirtmişlerdir.

Al-Faris ve ark. (2010), hiperglisemi durumunda glukoz ve proteinlerin otooksidasyonu sonucunda fazla miktarda serbest radikal üretimi gerçekleştiğini rapor etmişlerdir.

Negre-Salvayre ve ark. (2008), Diyabette antioksidan aktivite azalmasının eşlik ettiği reaktif oksijen türlerinin belirgin artışının, makromoleküllerde yapısal bozulmalara ve sonuç olarak fonksiyon bozukluklarına neden olduğunu bildirmişlerdir.

Goh ve Cooper (2008)'e göre, diyabette yüksek glukoz düzeylerinin indüklediği oksidatif stres, diyabete bağlı komplikasyonların gelişiminde önemli bir role sahiptir.

Bukan ve ark. (2003); Van Dam ve ark. (1995), uzamış oksidatif stresin ve antioksidan kapasitede gözlenen değişikliklerin, diyabette komplikasyonların oluşmasıyla ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir.

Diyabete etkileri açısından çeşitli bitki türleriyle yapılan ve çalıştığımız parametrelerle paralellik gösteren bazı invivo çalışmalar aşağıda sunuldu.

Mohammed ve ark. (2016), dört haftalık çalışma süresinden sonra tedavi edilmeyen diyabetik ratlarda yüksek serum glukozu, lipidi, insülin rezistansı ile düşük serum insülini ve beta hücresi fonksiyonu gözlendiğini ve *Xylopiya aethiopica* ekstraktı uygulanan diyabetik gruplarda bu değişimlerin normale yakın düzeye döndüğünü bildirmişlerdir.

Kapoor ve ark. (2009), *Bacopa monnieri* bitki ekstraktı uygulanan diyabetik ratlarda, peroksidatif stres ve bozulan antioksidan dengenin (SOD, CAT, GSH-Px, GSH) tersine döndüğünü bildirmişlerdir.

Ahmad ve ark. (2014), diyabetik ratlarda yükselen kan glukoz, kolesterol, trigliserid, LDL-C, kreatinin, ALT ve AST değerlerinde, ratlara 15 gün *Artemisia indica linn.* bitki ekstraktının uygulanmasından sonra istatistiksel açıdan anlamlı azalma gözlendiğini bildirmişlerdir.

Singu ve Kakkar (2009), *Berberis aristata* bitkisinin diyabetik ratlarda kan glukozunu düşürdüğünü, azalan CAT, SOD, GSH-Px, GR aktivitesini tekrar arttırdığını ve bu ekstraktın glukoneogenez ve oksidatif stresi azaltma yolu ile glukoz homeostazını düzenlemede güçlü potansiyele sahip olduğunu bildirmişlerdir.

Kumar ve ark. (2015), birkaç bitki karışımından oluşan ekstrakt ile tedavi edilen diyabetik ratlarda kan glukozu, kolesterol, LDL-c, trigliserid, serum ALT ve AST değerlerinin azaldığını HDL-c değerinin ise arttığını bildirmişlerdir.

Ramachandran ve ark. (2012), *Anogeissus latifolia* kabuk ekstraktı verdikleri diyabetik ratlarda, diabetik kontrol ratlarına nazaran artan vücut ağırlığı ile HDL-C değerleri ve azalan kan glukozu, glikolize hemoglobin, kolesterol, trigliserid, LDL-c, üre, kreatinin, ALT, AST değerleri kaydettiklerini bildirmişlerdir.

Eleazu ve ark. (2014), *Colocasia esculenta* L. bitki ekstraktının diyabetiklerde yükselen serum glukoz, ALT, AST, üre ve kreatinin değerlerini düşürdüğünü bildirmişlerdir.

Visweswara Rao ve ark. (2012), *Rhinacanthus nasutus* bitki ekstraktının diyabetik ratlarda artan lipid peroksidasyonu azalttığını, azalan antioksidan enzim düzeylerini ise arttırdığını bildirmişlerdir.

Qin ve ark. (2015), diyabetik nefropati üzerine yaptıkları çalışmada, halk arasında diyabet tedavisinde kullanılan bitki ekstraktını deneysel olarak uyguladıkları diyabetik ratlarda serum üre ve kreatinin değerlerinin önemli derecede düştüğünü bildirmişlerdir.

Cho ve ark. (2002), uyguladıkları bitki ekstraktının diyabetik ratların karaciğer MDA, serum trigliserid ve kolesterol düzeyini düşürdüğünü, azalan serum HDL-c değerini ise arttırdığını bildirmişlerdir.

Akkaya ve Çelik (2010), deneysel şeker hastalığı oluşturulan grupta plazma MDA, kolesterol, trigliserid, LDL ve VLDL seviyesi artarken, leptin, Vit C, HDL düzeylerinde azalma olduğunu göstermişlerdir.

Xie ve ark. (2014), STZ ile deneysel diyabet oluşturulan ratlarda serum AST, ALT, ALP, kan glukozu ve MDA düzeylerinde artış gözlenirken, GSH-Px ile CAT aktivitesinde düşüş gözlemlendiğini rapor etmişlerdir.

Maritim ve ark. (2003), STZ ile deneysel diyabet oluşturulan ratlarda MDA seviyesi ve serbest radikal üretiminin artırdığını belirtmişlerdir.

Ozkol ve ark. (2013), STZ ile deneysel şeker hastalığı oluşturulan ratlarda antidiyabetik amaçlı kullandıkları bitkilerin rat karaciğer, kalp, eritrosit, göz ve böbrek dokularında bakılan MDA, GSH, GR, GST ve CAT enzimleri ile kan serumunda bakılan TC, TG, LDL, VLDL ve HDL'yi olumlu yönde etkilediğini bildirmişlerdir.

Ravi ve ark. (2004), streptozotosin ile deneysel diabet oluşturulmuş sıçanlarda *Eugenia Jambolana* çekirdeklerinin oksidatif stres ve kan glukozunu azalttığını tespit etmişlerdir.

Sarkhail ve ark. (2007), STZ ile diyabet oluşturulan ratlara 10 gün boyunca *Phlomis anisodonta* ekstaktının (100, 200 ve 400 mg/kg) oral olarak verilmesi sonucu sıçanların açlık kan şekeri düzeyinde diabetik kontrol gruplarına göre önemli bir azalma, serum insülin seviyesindeyse önemli bir artma gözlemlediklerini belirtmişlerdir. Ayrıca aynı çalışmada bitki özütünün uygulandığı ratların vücut ağırlıkları, SOD, CAT ve GSH-PX aktivitelerinde artma, lipid peroksidasyonunda ise diabetik kontrol grubuna göre önemli derecede azalma rapor etmişlerdir.

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Bitki Materyali

Bitki Muş-Varto Köprücük Köyü'nden toplandı. Teşhisi Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümünde yapıldı (Dr. S. Mesut PINAR). Çalışmamızda kullandığımız bitkinin *Arum rupicola* Boiss. *Var. virescens* (Stapf.) P.C.Boyce olduğu belirlendi .

3.1.1. Bitki ekstraktlarının hazırlanması

Muş yöresinden elde edilen bitki toprak üstü (yaprak, gövde) halk arasında diyabete karşı kullanımındaki hazırlanma şekline göre hijyenik şartlarda yıkanarak 2 bez parçası arasında gölgede kurutuldu. Daha sonra ekstraktlar Kaisoon ve ark., (2012) metodunun modifiye bir şekli ile; toz haline getirilerek 1000 ml distile su içine 50 gr bitki toprak üstü (yaprak, gövde) tozu karıştırıldı. Karışımın 24 saat boyunca dijital çalkalayıcıda çalkalanması sağlandı. Karışım filtre kağıdından süzülerek, süzüntü evaporatorde konsantre edildi. Konsantre süzüntü falkon tüplerine alınarak -80 °C'de 48 saat bekletildi. Donmuş falkon tüpleri liyofilizasyon cihazına (Edwards,Fransa) alındı (-51 °C sıcaklık ve 50 millitor basınç altında). Kuruyan ekstrakt çalışmada kullanılmak üzere +4 °C'de muhafaza edildi.

Ekstraktlar ratlara verilmeden önce, gruplara (100, 200 ve 400 mg/kg) ve canlı sıçan ağırlığına göre belirlenen toz ekstre miktarı tartılıp belirlenen miktarda saf suda vorteks yardımıyla çözüldü. Daha sonra ratlara gavaj seti kullanılarak, gavaj yoluyla verildi.

3.2. Deney Hayvanları

Bu çalışma Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı'nın 31.01.2019 tarihli ve 2019/01 sayılı izni ile yapıldı. Çalışmamızda Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Deney Hayvanları Ünitesinden temin edilen 40 (toksite

gurubu+deney gurubu) adet Wistar albino ırkı 3-4 aylık ve ağırlıkları 200-350 g arasında değişen erkek sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar tartılarak canlı ağırlıkları not edildi. Uygulamaya 10 günlük adaptasyon ve 3 günlük toksisite sürecinden sonra başlandı. Ayrıca çalışmaya başlamadan önce sıçanların kan glukoz değerlerine de bakıldı. Sıçanlar ($25\pm 1^{\circ}\text{C}$) oda sıcaklığında 12 saat aydınlık/12 saat karanlık ışık periyodunda ve *ad libitum* olarak beslendi.

3.2.1. Toksikite testi

Deney hayvanları gruplara ayrılmadan önce, bitki ekstraktının daha önce oral toksisite testi yapılmadığından, oral toksisite testi Ekonomik Kurum ve Kalkınma Örgütü(OECD) rehberi 425'e göre sırasıyla 2000 mg/kg, 5000 mg/kg ve 10000 mg/kg dozları seçildi. Ratlar ayrı kafeslere alınarak bir gece aç bırakıldılar. Kontrol grubuna musluk suyu ve pellet yem verildi. Uygulama gruplarına ise musluk suyu ile sulandırılan sırasıyla 2000 mg/kg, 5000 mg/kg ve 10000 mg/kg ekstrakt dozları oral yolla verildi. Gruplar ilk 30 dakika ve her dört saatte bir (davramışsal, fiziksel ve farmakolojik toksik etki için) gözlemlendi. Toplam 14 gün gözlenen sıçanlarda ölüm görülmedi ve LD50 dozu belirlendi.

Sonuç olarak 3 ayrı doz grubu [DM + *Arum rupicola* ekstresi (DAR-1) DM + *Arum rupicola* ekstresi (DAR-2), DM + *Arum rupicola* ekstresi (DAR-3)] için sırasıyla, 100 mg/kg, 200 mg/kg ve 400 mg/kg dozları seçildi (Sarkhail ve ark., 2007; Ramachandran ve ark., 2012; Ahmad ve ark., 2014).

3.2.2. Deney hayvanlarının gruplandırılması

Toksikite testi sonrasında 36 adet Wistar albino türü erkek rat (200-350 g) her grupta 6 rat olacak şekilde gruplandırıldı. Ratlar gruplara rastgele dağıtıldı. Buna göre;

1. Grup (n=6); Normal kontrol grubu: Normal yem ve musluk su verildi.
2. Grup (n=6); Diabetes mellitus kontrol (DK) grubu: STZ-indüksiyonlu (50 mg/kg, ip) deneysel diyabet oluşturuldu. Normal yem ve su verildi.

3. Grup (n=6); Diabetes mellitus + akarboz (DAK) grubu: STZ (50 mg/kg) (ip) indüksiyonlu deneysel diyabet oluşturuldu. Normal yem ve su yanında günlük (20 mg/kg) dozunda akarboz, gavaj yoluyla verildi.
4. Grup (n=6); Diabetes mellitus + *Arum rupicola* ekstresi (DAR-1) grubu: STZ (50 mg/kg) (ip) indüksiyonlu deneysel diyabet oluşturuldu. Normal yem ve su yanında günlük (100 mg/kg) dozunda *Arum rupicola* ekstresi, gavaj yoluyla verildi.
5. Grup (n=6); Diabetes mellitus + *Arum rupicola* ekstresi (DAR-2) grubu: STZ (50 mg/kg) (ip) indüksiyonlu deneysel diyabet oluşturuldu. Normal yem ve su yanında günlük (200 mg/kg) dozunda *Arum rupicola* ekstresi, gavaj yoluyla verildi.
6. Grup (n=6); Diabetes mellitus + *Arum rupicola* ekstresi (DAR-3) grubu: STZ (50 mg/kg) (ip) indüksiyonlu deneysel diyabet oluşturuldu. Normal yem ve su yanında günlük (400 mg/kg) *Arum rupicola* ekstresi, gavaj yoluyla verildi.

3.2.3. Ratlarda streptozotosinle (STZ) ile deneysel diyabet oluşturulması

Normal kontrol grubu hariç diğer gruplardaki ratlara 0.1M sitrat tamponu (pH:4.5) içinde çözünen STZ, intraperitoneal (ip) yolla tek doz (50 mg/kg) enjeksiyonla (Hemalatha ve ark., 2004) verilerek diyabet olmaları sağlandı. STZ uygulanan gruplarda uygulamadan 72 saat sonra sıçanların kan glukoz değerleri Accu-Chek Go (Roche,A.B.D) marka glukometre ile ölçüldü ve kan glukoz düzeyi 200 mg/dL ve üzerinde olan sıçanlar diyabet olarak kabul edildi (Kanitkar ve Bhone, 2004).

3.3. Kan ve Doku Örneklerinin Alınması

25 günlük muamele sonunda sıçanlar % 10'luk ketaminle anestezide alındıktan sonra, gerekli olan kan enjektörler yardımıyla hayvanların kalbinden alındı. Kanlar EDTA'lı (etilendiamin tetra asetik asit) ve biyokimya cam tüplere konuldu. EDTA'lı kan HbA1c ve eritrosit paketi için kullanıldı. Biyokimya tüplerindeki kan ise serumda bakılması gereken parametreler için kullanıldı. Serumda yapılacak parametreler ile

eritrositlerdeki MDA içerikleri ve GSH seviyeleri tayinler aynı gün bakıldı. Eritrosit paketleri elde edildikten sonra derin dondurucuda $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de CAT, SOD, GSH-Px, GST ve GR enzim aktivite tayinlerine kadar saklandı. Ayrıca deneme sonunda ketamin ile bayıltılan sıçanların karaciğer, beyin, bağırsak ve böbrek dokuları alındıktan sonra fizyolojik suyla yıkandı ve analizlerin yapılacağı zamana kadar derin dondurucuda ($-80\text{ }^{\circ}\text{C}$) muhafaza edildi. Dokularda yapılan analizlerin tayini için doku homojenizasyonu gerçekleştirildi. Homojenizasyon sonrası elde edilen doku supernatantlarında CAT, SOD, GSH-Px, GST ve GR enzim aktiviteleri ile GSH seviyeleri ile MDA düzeylerine bakıldı (Xia ve ark., 1994). Ayrıca bağırsak dokusu supernatantlarında α -glukozidaz aktivitesine bakıldı (BioVision α -glukozidaz kiti, 2017).

3.4. Eritrosit Paketinin Hazırlanması

EDTA'lı cam tüplerde muhafaza edilen kandan başka bir deney tüpüne 1mL alınarak üzerine 2 mL fizyolojik tuzlu su (% 0.9 NaCl) eklendi ve 3000 rpm'de $+4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de soğutmalı santrifüjde 15 dakika santrifüj edildi. süpernatant atıldı ve altta kalan hacme eşit oranda fizyolojik tuzlu su (% 0.9 NaCl) eklenerek eritrositlerin yıkanma işlemi gerçekleştirildi. Fizyolojik tuzlu su eklenen tüpler bu defa 2000 rpm'de $+4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de 8 dakika santrifüj edildi. Eritrosit yıkama işlemi her seferinde yukardaki işlem tekrarlanarak üç kez gerçekleştirildi. Son olarak elde edilen eritrosit paketi ($-80\text{ }^{\circ}\text{C}$) dipfrize konularak muhafaza edildi. Hazırlanan bu eritrosit paketlerinden sonraki aşamalarda, SOD, GSH-Px, GST, GR ve CAT aktivitelerine, GSH, MDA düzeylerine bakıldı.

3.5. Doku Ekstraksiyon İşlemleri

Sıçanların $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de muhafaza edilen beyin, böbrek ve karaciğer dokularının oda sıcaklığına gelinceye dek aşamalı bir şekilde çözünmesi sağlandı. Bu dokularda ekstraksiyon işlemi, antioksidan enzimlerin aktiviteleri ve GSH ile MDA seviye tayinleri yapılmak üzere aşağıdaki şekilde gerçekleştirildi. Ekstraksiyon için 0.32 mol/L sukroz, 1 mmol/L EDTA, 10 nm/L Tris HCl (pH 7.4) içeren tampon hazırlandı. Dijital terazi (Chyo JI-180) aracılığı ile 1000 mg ağırlığında tartılan dokuların üzerine 5 mL

soğuk tampon eklendi. Cam bagetle iyice ezilen dokular ultrasonik homojenizatörde 3-5 dakika homojenize edildi. Homojenatların soğutmalı santrifüj cihazında (BHG Hermle, Fransa) 9500 rpm'de +4 °C'de 30 dakika santrifüj edilmesi sağlandı. Beyin, böbrek ve karaciğer dokusundan elde edilen berrak süpernatantlar analizlerde kullanılmak üzere hazır hale getirildi (Marklund, 1990; Xia ve ark., 1994).

3.6. Analizlerde Kullanılan Cihazlar ve Malzemeler

ARE Heating Magnetic Stirrer/WELP Scientifica Manyetik karıştırıcı, EDWARDS liyofilizator, BUCHİ Evaporator, Gallenkamp çalkalayıcı, Nüve NM 110 vorteks, Precisa XR-205SM-DR hassas terazi, Chyo JI-180 dijital terazi, Hettich Universal 320 R soğutmalı santrifüj (14.000 rpm), BM 101 Nüve sıcak su banyosu, Nickel Weston-S-Mare Avon/Clifton sıcak su banyosu, Mettler Toledo İnlab Expert Pro-ISM Seven Excellence pH metre, Eppendorf plus mikro pipet, Wisecryo dipfiriz (-80 °C), Shimadzu UV/VIS-1201 spektrofotometre, 20 KHz Jencons Ultrasonic homojenizatör, Kross safsu cihazı, Accu-Chek Go (Roche) glukometer, Falcon 50 ml plastik tüp, 0.45 µm'lik hidrofilik (Millipore) filtre, enjektör, EDTA'lı tüpler ve biyokimya tüpleri, Whatman süzgeç kağıdı

3.7. Analizlerde Kullanılan Kimyasal Maddeler

Streptozotosin (STZ, 2-deoxy-2-3(methyl-3-nitrosoureido)-D glucopyranose) sigma, Akarboz 50 mg'lık tabletler, Ketamin, SOD ve GSH-Px enzim kiti (RANSOD), H₂O₂, Potasyum dihidrojen fosfat (KH₂PO₄), Disodyum hidrojen fosfat (Na₂HPO₄), Ditiobis 2- nitrobenzoik asit (DTNB), Sodyum sitrat, EDTA, Tris (Hidroksi metil amino metan hidroklorit tris HCl), Hidroklorik asit (HCl), Beta Nikotinamid Adenindinükleotit fosfat (NADPH), GSH, GSSG, 1,2 Dikloro nitrobenzoik asit (CDNB), Etanol, Sodyum klorür (NaCl), Disodyum hidrojen fosfat (Na₂HPO₄), Sodyum dihidrojen fosfat (NaH₂PO₄), Bütillenmiş hidroksitolüen (BHT) Tiyobarbitürik asit (TBA), Triklor asetik asit (TCA), Sodyum hidroksit (NaOH), Metafosforik asit.

3.8. Analizlerin Yapılması

3.8.1. Serum parametrelerin okunması

AST, ALT, LDH enzim değerleri ile kreatinin, üre, kan glukozu ve lipit profili parametreleri olan TG, TC, LDL-c ve HDL-c düzeyleri otoanalizör (Roche Hitachi Cobas integra 800) aracılığıyla hazır kitler kullanılarak fotometrik yöntemle tespit edildi. Total kanda HbA1c düzeyleri otoanalizatör (Roche Hitachi integra 400-Plus) kitleri (DPC; Diagnostic Products Corporation, USA) aracılığıyla belirlendi.

3.8.2. Redükte glutatyon (GSH) tayini

Prensip: Eritrosit GSH okumasında kullanılan çöktürücü çözelti ile sülfidril (SH) taşımayan tüm proteinler çöktürölmektedir. Doku supernetantlarında ise fosfat tamponu kullanılmasıyla redükte glutatyon (GSH), oluşan berrak sıvıda sülfidril gruplarının DTNB 5,5'-ditiyobis (2-nitrobenzoik asit) ile reaksiyonu sonucu sarı rengin oluşumu ile ölçölmektedir. Eritrosit dokusunda GSH miktarında düşüş olabileceği ihtimali göz önünde bulundurularak GSH okunması 24 saat içerisinde gerçekleştirilmektedir (Beutler ve ark., 1963; Rizzi ve ark., 1988).

Ayrıraçlar:

1. Çöktürücü içeriği: 1.67 g metafosforik asit, 0.2 g EDTA, 30 g NaCl 100 mL dH₂O'da eritilerek çözünmesi sağlandı.
2. Fosfat Çözeltisi: DH₂O kullanılarak 0.3 M disodyum fosfat hazırlandı.
3. DTNB (Ellman's Ayrıracı) : 40 mg DTNB, % 1 sodyum sitrat alındı. DH₂O ile son hacim 100 mL'ye tamamlandı.

Deneyin yapılışı: EDTA'lı tüm kandan 200 µL ölçöldü. Üzerine 1.8 mL dH₂O eklenerek hemoliz olması sağlandı. Sonraki aşamada hemolizat 3 mL çöktürücü çözelti ile karıştırılarak 5 dakika beklendi. Karışım watman süzgeç kağıdından (No 42) süzöldü. Elde edilen süpernatantın 2 mL'si başka bir tüpe aktarıldı. Tüpün üzerine 8 mL fosfat çözeltisi eklenip vortekslelendikten sonra benmaride 60 °C'de 10 dakika bekletildi. Benmariden çıkarılan örnek oda ısısına geldikten sonra üzerine 1 mL DTNB ayrıracı

eklendi. Standart için, 40 mg GSH çözeltisi taze olarak hazırlandı. Spektrofotometrede (Shimadzu UV/VIS-1201) 412 nm'de köre karşı standart numunelerin optik dansite değerleri okundu. Diğer dokularda ise (beyin, böbrek ve karaciğer) süpernetantlardan 1 mL alınıp üzerine 5 mL fosfat fosfat tamponu eklenerek vörtekslendikten sonra benmaride 60 °C'de 10 dakika bekletildi. Benmariden çıkartılan örnekler oda ısısına geldikten sonra üzerlerine 1 mL DTNB ayıracı konuldu ve Shimadzu UV/VIS-1201 spektrofotometrede 412 nm'de blanka karşı standart numunelerin optik dansiteleri okundu. Dokuların birimi mg/g , eritrositlerin ise mg/mL olarak hesaplandı (Beutler ve ark., 1963; Rizzi ve ark., 1988).

3.8.3. Lipid peroksidasyon (MDA) tayini

Prensip: Yağ asitlerinin serbest radikallerle tepkimeye girmesi sonucu oluşan peroksidasyon ürünlerinden olan malondialdehit (MDA), tiyobarbiturik asit (TBA) ile renkli forma dönüşmesi ile ölçülmektedir (Jain ve ark., 1989).

Ayıracılar

1. 0.1 M EDTA Çözeltisi : 37.224 g EDTA-Na₂H₂O tartılıp, 1 litre distile suda eritildi.
2. BHT Çözeltisi : 0.220 g BHT tartılıp, 25 ml saf alkolde çözünmesi sağlandı.
3. NaOH Çözeltisi (0.05 N) : 2 g NaOH 1 litre distile suda çözdürüldü.
4. TBA Çözeltisi (%1) : 1 g TBA, 0.05 N NaOH ile 100 mL'ye tamamlandı.
5. TCA (% 30) : 30 g TCA 100 mL distile suda çözüldü.
6. Fosfat Tamponu : 8.1 g NaCl, 2.302 g Na₂HPO₄ ve 0.194 g NaH₂PO₄ distile suda çözdürülerek 1 litreye tamamlandı (pH 7.4).

Deneyin yapılışı: MDA miktarı, TBA reaktifi ile renk reaksiyonu sonucu Shimadzu UV/VIS-1201 spektrofotometrede maksimum 532 nm'de okunan absorbanslarla ölçüldü. Bir tüpe ekstraksiyon işlemleri tamamlanmış eritrosit paketi veya doku süpernetantlarından 200 µL alındı, üzerine 800 µL fosfat tamponu, 25 µL BHT ve 500 µL % 30'luk TCA eklendi. Tüpler vorteksledikten sonra 2 saat -20 °C'de derin dondurucuda tutuldu. Derin dondurucudan çıkarılan tüpler çözüldükten sonra 15 dakika

2000 rpm'de santrifüj edildi. Süpernatantların 1 mL'si alınarak başka tüplere aktarıldı ve üzerlerine 75 µL EDTA Na₂H₂O ile 250 µL TBA eklendi. Tüpler vorteksledikten sonra ve 15 dakika benmaride (90 °C) bekletildi. Benmariden çıkan numuneler oda ısısına getirilerek 532 nm'de optik dansiteleri (eritrositlerde 532 nm OD den 600 nm OD çıkartılarak hemoglobindeki MDA miktarı ortadan kaldırıldı) okundu (Jain ve ark., 1989).

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

A = Absorbans a = Ekstinksiyon katsayısı

b = Işık yolu c = Konsantrasyon

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

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

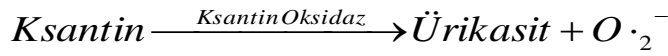
$$\text{Sonuç} = 7.625 \times 1.325 = 10.103125 = F$$

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

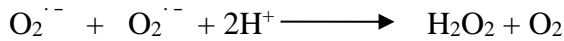
$$c = A \times 1 \times F \times 10 / 1.56 = \text{nmol/g doku veya nmol/g eritrosit olarak hesaplandı.}$$

3.8.4. Süperoksit dismutaz (SOD) enzim tayini

Prensip: Bu metotla süperoksit radikalinin ksantin ve ksantin oksidaz kullanılarak 2-(2-iyodofenil)-3-(4-nitrofenol)-5-feniltetrazolyum klörür (INT) ile kırmızı renk vermesi sağlanmaktadır. SOD aktivitesi, bu reaksiyonun inhibisyon derecesi ile ölçülmektedir (McCord ve Fridovich, 1969).



SOD



Ayırçalar	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

Deneyin yapılışı: SOD enzim aktivitesi Radox-Ransod enzim kiti kullanılarak spektrofotometrede (ile Shimadzu UV/VIS-1201) 505 nm'de 37 °C'de ölçüldü (Radox Lab., 2013a). Test materyali olarak daha önce hazırlanan ve derin dondurucuda (-80 °C) muhafaza edilen eritrosit paketi ve doku süpernatantları kullanıldı. Sulandırma oranları da hesaba katılarak sonuçlar tüm dokuda U/g doku, eritrositler için U/ml olarak hesaplandı. İnhibisyonun % 30-60 arası olması sağlandı.

Çizelge 3.1. SOD ayıraçları ve numunenin küvete pipetlenme oranları

Standart	Standart	Örnek (µL)	Kontrol(µL)
S1 (µL)	S2 (µL)		
Sulandırılmış Ransod Ör.	15	-----
Standart	15
Suland Ör.	15
Sulandırılmış Kontrol	15
Karışık Substrat (R1)	500	500	500
Ksantin Oksidaz (R2)	75	75	75

İçerik karıştırıldı ve ilk absorbans A_1 30 saniye sonra son absorbans A_2 3 dakika sonra okundu.

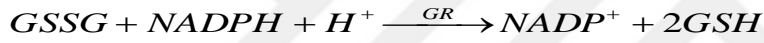
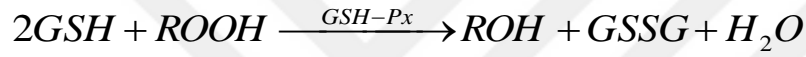
Hesaplama: Spektrofotometre yardımıyla okunan optik dansite sonuçları aşağıdaki denklemde yerine konarak SOD enzimi % inhibisyonları hesaplandı.

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

SOD enzim aktivitesini hesaplanmak üzere standart grafiği elde edildi. Bu grafikten elde edilen $y = 48,85\ln(x) - 12,218$ formülü ile sulandırma oranı da hesaba katılarak SOD aktivitesi U/g doku ve U/mL eritrosit olarak hesaplandı.

3.8.5. Glutasyon peroksidaz (GSH-PX) enzim tayini

Prensip: Glutasyon peroksidaz, kümen hidroperoksitin GSH varlığında redüksiyonunu katalize etmektedir. Kümen hidroperoksidin indirgenmesiyle oluşan okside glutasyon (GSSG), GR ve NADPH varlığında NADPH'ın NADP^+ 'ye yükseltgenmesiyle redükte forma dönüşmekte ve enzim aktivitesi, 340 nm'de absorbanstaki değışime göre ölçülmektedir (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, Randox-Ransel enzim kitleri kullanılarak spektrofotometrede (Shimadzu UV/VIS-1201) 340 nm'de ultraviyole metotla 37 °C'de belirlendi (Randox Lab., 2013b). Analiz materyali olarak derin dondurucuda (-80 °C) muhafaza edilen eritrosit paketi ve doku süpernatantları

kullanıldı. Sulandırma oranları da hesaba katılarak sonuçlar tüm dokuda U/g doku, eritrositler için U/ml olarak hesaplandı.

Çizelge 3.2. GSH-Px ayıraçları ve numunenin küvete pipetlenme oranları

Sulandırılmış örnek (µL)	Ayıraç	Körü dH ₂ O (µL)
Numune	100	100
Ayıraç (R1)	500	500
Kumen (R2)	200	20

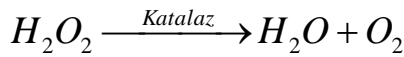
Küvet içerikleri karıştırılarak numune ve körün absorbanları 1 dakika sonra ölçüldü. Sürenin başlatılmasından belli bir zaman sonra absorbanlar tekrar ölçülerek dakika absorban değişimi hesaplandı.

Hesaplama: U/g doku veya ml eritrosit paketi = $8412 \times 75 \mu\text{l} \Delta A 340 \text{ nm} / \text{dakika}$. Numune ve körün tüm doku sonuçları için, numune değerinden (U/g), kör değeri (U/g) çıkarıldı. Sulandırma oranları da hesaba katılarak sonuçlar tüm dokuda U/g doku, eritrositler için U/ml olarak hesaplandı.

3.8.6. Katalaz (CAT) enzim tayini

Prencip: Enzim aktiviteleri eritrosit paketi ve doku süpernatantları kullanılarak belirlenmektedir. Enzimin aktivite ölçümü, 37 °C 240 nm’de H₂O₂’in tüketilme esasına dayanan spektrofotometrik metoda göre gerçekleştirilmektedir (Aebi, 1974).

Katalaz H₂O₂’in suya ve oksijene dönüşümünü katalizlemektedir.



H₂O₂ ışığı 240 nm dalga boyunda absorbe ettiğinden H₂O₂’in katalaz tarafından dönüştürülme oranı spektrofotometrede 240 nm dalga boyunda okunmaktadır.

Aşağıdaki tabloda verilen oranlar kullanılarak fosfat tamponu bileşenleri olan solusyonlar hazırlanmaktadır.

Çizelge 3.3. CAT fosfat tamponu kimyasal içeriklerinin hazırlanışı (pH:7,5)

Kimyasal	MA (g/mol)	50 mM (g)	Son Hacim dH ₂ O (mL)	Solüsyon adı
KH ₂ PO ₄	136.09	6.805	1000	A
Na ₂ HPO ₄ .12H ₂ O	358.14	17.907	1000	B ₁
Na ₂ HPO ₄ .2H ₂ O	178.14	8.907	1000	B ₂
Na ₂ HPO ₄ (saf)	141.96	7.098	1000	B ₃

Çizelge 3.4. CAT fosfat tamponu kimyasal içeriklerinin karıştırılma oranları

50 mM (L) Fosfat tamponu	A Solüsyonu (mL)	B Solüsyonu (mL)
pH 7.5 için	160	840

H₂O₂ Çözeltisi olarak absorbanı tampon solüsyon ile 0.500 nm'ye ayarlanmış H₂O₂'li fosfat tamponu kullanılmaktadır. H₂O₂'li tampon çözeltisi şöyle hazırlanmaktadır; 300 mL kadar pH 7,50 mM olan fosfat tamponu koyu renkli kaba (plastik, cam, mika olabilir) aktarılmaktadır. Spektrofotometre 240 nm'de fosfat tamponuna göre sıfırlanmaktadır. Renkli kaptaki tampona optik Dansitesi (OD) 0.500 oluncaya kadar 10-20 µL hacimlerle H₂O₂ ilave edilmektedir.

Deneyin yapılışı: H₂O₂'li çözeltiye numune ilavesinden sonra kuartz küvetin ağzı bekletilmeden kapatıldı ve alt-üst edilip absorban okundu. Her 15 sn'de bir defa olmak üzere 5 dakika süre ile absorbanstaki azalma tespit edildi. 1 dakikalık lineer absorban azalmasının en yüksek (OD₁) ve en düşük (OD₂) değerleri esas alınarak hesaplama yapıldı.

Çizelge 3.5. CAT tampon ve örneklerin pipetlenme oranları

	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

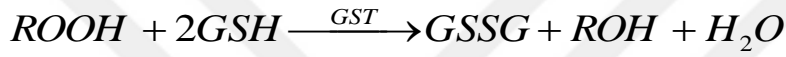
Hesaplama

$$K = \{ [2.3 \times \log (OD_1/ OD_2)] / \Delta t (sn) \}$$

Katalaz aktivitesi yukarıdaki formül kullanılarak dokular için U/g, eritrositler için U/mL olarak hesaplandı.

3.8.7. Glutasyon *s*-transferaz (GST) enzim tayini

Prencip: Glutasyon *S*-transferaz, 1-kloro-2,4-dinitrobenzen (CDNB) ile glutasyonun –SH grubu arasındaki reaksiyonu katalize etmektedir. Enzim aktivitesi 340 nm’de 37° C’de CDNB ile glutasyon konjugasyon şiddetininin tespiti ile ölçülmektedir (Mannervik ve Guthenberg, 1981).



Deneyin yapılışı: Analiz materyali olarak derin dondurucuda (-80 °C) muhafaza edilen eritrosit paketi ve doku süpernatantları kullanıldı. 340 nm’de absorbens ölçümü gerçekleştirildi. 3 dakika boyunca 15 saniyede bir okunan absorbens değerleri kaydedildi. Absorbans aralığındaki değişimin lineer olduğu andan itibaren dakika başına absorbens değişimi tespit edildi ve (EU = 3 (A /9.6) formülünden seyreltme faktörü de hesaba katılarak hesaplamalar yapıldı. GST aktivitesi dokular için U/g doku, eritrositler için U/mL olarak hesaplandı (Guthenberg ve ark., 1981)

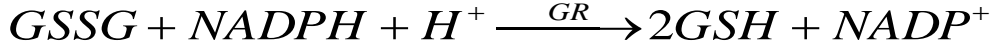
Çizelge 3.6. GST aktivitesi ölçümünde kullanılan çözelti ve numune oranları

	Kör (mL)	Numune (mL)	Son kons. (mM)
PBS	2.7	2.7	100 mM
Distile Su	0.1	-	-
CDNB	0.1	0.1	1 mM
GSH	0.1	0.1	1 mM
Süpernatant	-	0.1	-

3.8.8. Glutasyon redüktaz (GR) enzim tayini

Prencip: Bu enzim GSSG’nin NADPH tarafından GSH’a indirgenmesini katalize etmektedir. GR enzim aktivitesi (EU), 37 °C’de 340 nm dalga boyunda dakika başına

tüketilen NADPH miktarı ölçülerek hesaplanmaktadır. 5 dakika boyunca okunan absorbansın lineer olan kısmı dikkate alınarak dakika başına hesaplanma yapılmaktadır ($A = \epsilon \times b \times c$), (Carlberg ve Mannervik, 1985). GR enzim aktivitesi dokular için U/g doku, eritrositler için U/mL olarak hesaplanmaktadır.



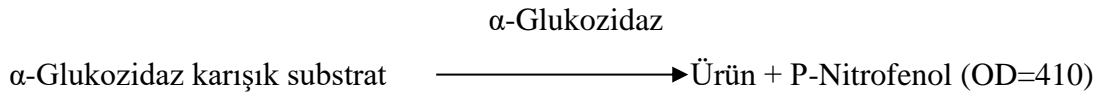
Deneyin yapılışı: Analiz materyali olarak derin dondurucuda (-80 °C) muhafaza edilen eritrosit paketi ve doku süpernatantları kullanıldı. Aşağıdaki tabloda yer alan miktarlarda numune ve çözeltiler kullanılarak ölçüm yapıldı.

Çizelge 3.7. GR aktivitesi ölçümünde kullanılan numune ve çözelti miktarları

Ölçüm Prosedürü	Kör (µL)	Numune (µL)
Fosfat Tamponu	1500	1500
Homojenat Tamponu	1200	-
β-NADPH 2 mM	150	150
GSSG 20 mM	150	150
Numune (Süpernatant)	-	1200

3.8.9. İnce bağırsakta α-glukozidaz spesifik enzim aktivite tayini

Prensip: BioVision α-glukozidaz aktivite kolorimetrik kiti, α-glukozidaz substrat karışımından α-glukozidaz enzimi yardımı ile sarı renkte p-nitrofenol oluşma esasına göre işleyen kolorimetrik ölçüme (OD=410nm) dayalı bir metottur.



α -Glukozidaz aktivite deney protokolü:

a-Standart eğri: p-Nitrofenol Standardından 10 μ L çekilip üzerine eklenen 90 μ L α -glukozidaz assay buffer tampon ile seyreltilir. Daha sonra 96-kuyucuklu düz tabanlı plaka üzerinde, seyreltilmiş P-nitrofenol kuyucuklara bırakılır ve son hacim 100 μ L'ye tamamlanarak 410 nm de elisa cihazında orta şiddette karıştırma fonksiyonu aktifleştirilerek OD kolorimetrik olarak okunur.

Çizelge 3.8. Kit solüsyonları ile örneklerin 96 kuyucuklu plaklara bırakılması

96-kuyucuklu plaka	Dilue edilmiş nitrofenol (μ L)	P- Assay buffer (μ L)
A1, A2, A3	Boş	100
B1, B2, B3	2	98
C1, C2, C3	4	96
D1, D2, D3	6	94
E1, E2, E3	8	92
F1, F2, F3	10	90

b-Enzim aktivite ölçümü: Kit prospektüs önerildiği şekliyle, 10 mg dokunun 200 μ L assay buffer ile karıştırılıp homojenizasyonu yapılarak 12000 rpm de 5 dak. santrifuj edilmesi gerekmektedir. Fakat biz kendi genel doku homojenatımızla hazırlamış olduğumuz ince bağırsak supernatantını kullandık. Yalnız, ölçüme geçmeden önce, süpernetantımızdan ne kadar kullanacağımızı tesbit etmek için bazı dilisyonlar yapılarak en uygun supernatant konsantrasyonu yakalandı. Örneğin protein konsantrasyonumuzun 2.5 mg/mL olduğu örnekten şu şekilde dilüsyonlar hazırlandı.

10 μ L örnek + 40 μ L assay buffer + 50 μ L reaksiyon Mix

20 μ L örnek + 30 μ L assay buffer + 50 μ L reaksiyon Mix

40 μ L örnek + 10 μ L assay buffer + 50 μ L reaksiyon Mix

Son hacim 100 μ L'ye tamamlanır.

Pozitif kontrol içinde kuyucuklara 2-10 µL aralığında pozitif kontroldeki saf enzim kullanıldı.

2 µL pozitif kontrol + 48 µL assay buffer + 50 µl reaksiyon Mix

5 µL pozitif kontrol + 45 µL assay buffer + 50 µL reaksiyon Mix

Not: Reaksiyon Mix: 47 µL α-glukozidaz Assay Buffer

3 µL α-glukozidaz subsrat Mix =50 µL

Bu karışımlar 96 kuyucuklu düz tabanlı plakalara konulduktan sonra her okuma öncesi orta şiddette karıştırılır. Cihaz 410 nm, kinetik moda ayarlanır, 45 dk. boyunca 3 dk'da bir okuma olacak şekilde toplamda 15 ölçüm yapılır. Ölçüm sonrası aktivitenin lineer olarak en iyi gerçekleştiği örnek konsantrasyonu (ör: 20 µL örnek eklenen reaksiyon karışımı) belirlendikten sonra diğer tüm süpernatant veya serum örnekleri o oranda kullanılarak 15-60 dk. aralığında 3 dk. bir ölçüm alınarak tüm örneklerde okuma yapılır.

c-Hesaplama: α-Glukozidaz örneklerin hesaplanması

Örnek enzim aktivitesinin eğimi(OD/dk)=OEA

Standart eğrinin eğimi (OD/dk)=SEE

Kuyucuklara eklenen örnek hacmi (ul)=V

Enzim aktivitesi= [(OEA/SEE)/V]

Spesifik Enzim Aktivitesi= [(Enzim aktivitesi/Protein konsantrasyonu) x seyreltme oranı] mU/µg veya U/mg protein cinsinden hesaplanır.

3.9. İstatistiksel Analizler

Ortalama ve standart sapma değerleri ($X \pm SD$), Minitab programı kullanılarak standart metotlara göre; grup ortalamaları arasındaki fark ise One Way ANOVA-Tukey testi kullanılarak ortaya konuldu. Önem derecesi testlerin tamamı için ($p \leq 0.05$) olarak kabul edildi (İkiz ve ark.,1996).

4. BULGULAR

Deneme süresi boyunca (25 günlük) sıçanlar yem ve su kısıtlaması yapılmadan (ad libidum) beslendi. Günlük yem, su tüketimleri kaydedildi. Yem ve su tüketimlerinin aritmetik ortalamaları hesaplanarak gruplar arası kıyaslamalar yapıldı. Canlı ağırlıkları 0., 5., 10., 15., 20. ve 25. günlerde tartılarak kaydedildi. Sıçanlara her gün bir defa olmak üzere bitki ekstraktı verildi. Uygulama öncesi (0. saat) ve uygulama sonrası 5., 10., 15., 20., 25. günlerinde 1 ve 2. saatlerinde kan glikoz düzeyleri ölçüldü.

Deneme süreci sonunda anestezide (10 mg/kg ketamin) alınan sıçanların kalplerinden alınan kanda AST, ALT, LDH enzim değerleri ile kreatinin, üre, kan glikozu, lipit profili (TG, TC, LDL-c ve HDL-c), c-peptit, insülin ve HbA1c değerleri ölçüldü. Sıçanlar sakrifiye edildikten sonra alınan beyin (BYN), böbrek (BRK), eritrosit (ERT) ve karaciğer (KRC) dokularında CAT, GST, GSH-Px, SOD ve GR enzim aktiviteleri, GSH seviyeleri ile MDA düzeylerine, ince bağırsak dokusunda α -glukozidaz enzim aktivitesine bakıldı.

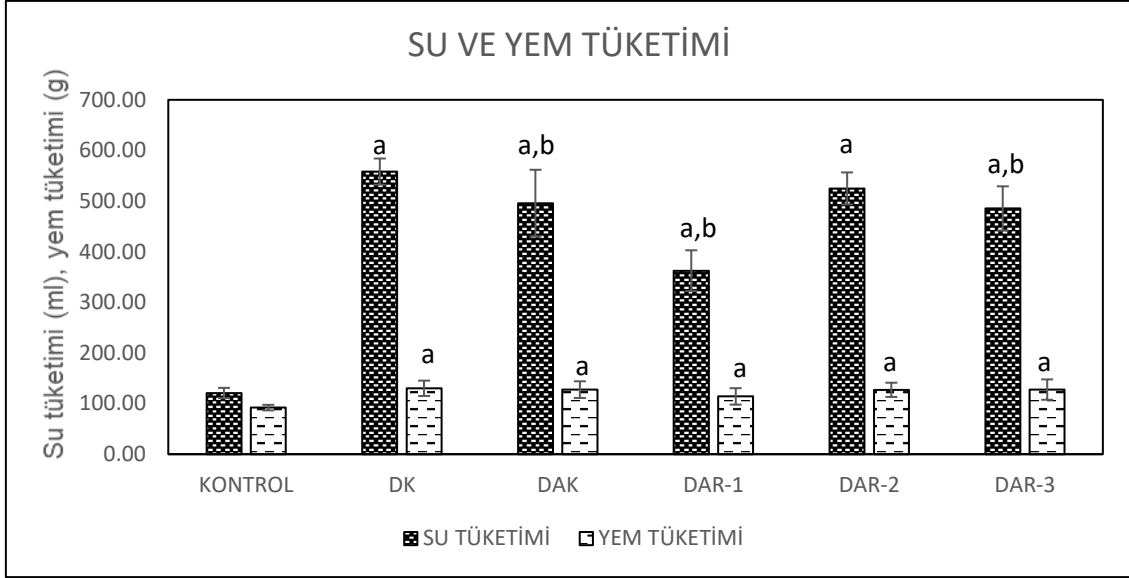
Çizelge 4.1. Sıçanların yem, su tüketimi, ilk ve son vücut ağırlıkları

Parametre	SIÇANLARDA YEM, SU TÜKETİMİ, CANLI İLK VE SON AĞIRLIKLARI					
	KONTROL X \pm SD	DK X \pm SD	DAK X \pm SD	DAR-1 X \pm SD	DAR-2 X \pm SD	DAR-3 X \pm SD
Yem tüketimi (g)	92.00 \pm 5.51	130.17 \pm 15.13 ^a	127.50 \pm 16.48 ^a	114.17 \pm 16.25 ^a	127.17 \pm 14.06 ^a	127.67 \pm 20.13 ^a
Su tüketimi (ml)	120.83 \pm 10.20	583.33 \pm 25.81 ^a	495.83 \pm 65.98 ^{a,b}	320.50 \pm 40.26 ^{a,b}	525.00 \pm 31.62 ^a	485.53 \pm 43.63 ^{a,b}
İlk ağırlık (g)	177.70 \pm 6.10	207.70 \pm 13.65	193.70 \pm 13.21	193.00 \pm 11.86	190.30 \pm 4.64	196.00 \pm 13.22
Son ağırlık (g)	192.30 \pm 6.00 ^c	161.70 \pm 13.55 ^c	145.30 \pm 12.92 ^c	165.80 \pm 15.98 ^c	189.80 \pm 8.75	146.20 \pm 14.11 ^c

a: Kontrol grubu ile DK, DAK, DAR-1, DAR-2 ve DAR-3 grupları arasındaki fark anlamlıdır (p \leq 0.05).

b: DK grubu ile DAK, DAR-1, DAR-2 ve DAR-3 grupları arasındaki fark anlamlıdır (p \leq 0.05).

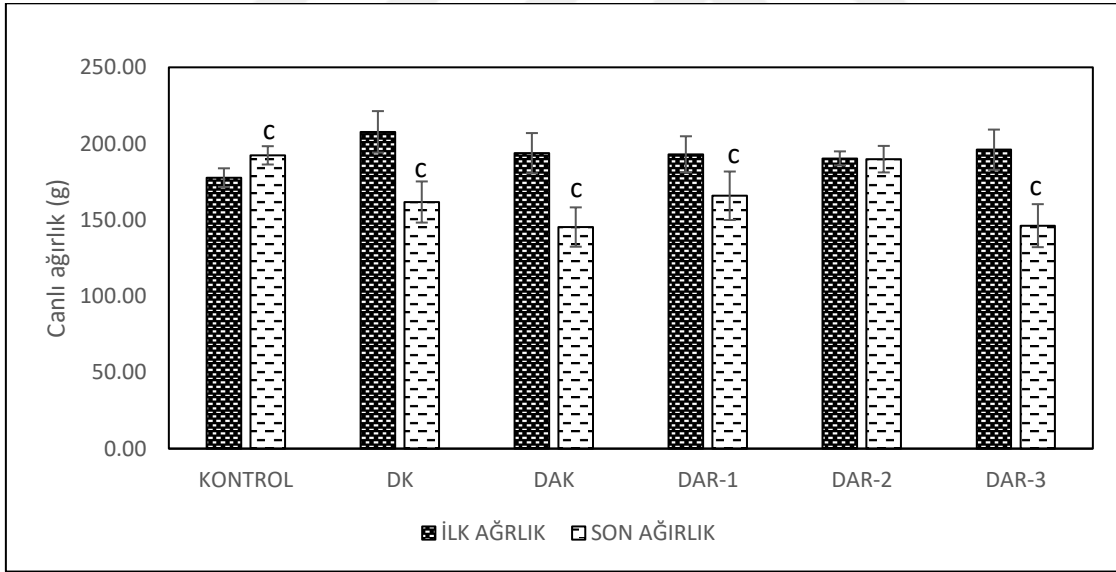
c: Grupların ilk ve son vücut ağırlıkları arasındaki fark anlamlıdır (p \leq 0.05)(n=6).



a: Kontrol grubu ile DK, DAK, DAR-1, DAR-2 ve DAR-3 grupları arasındaki fark anlamlıdır ($p \leq 0.05$).

b: DK grubu ile DAK, DAR-1, DAR-2 ve DAR-3 grupları arasındaki fark anlamlıdır ($p \leq 0.05$).

Şekil 4.1. Grupların yem ve su tüketimi.



c: İlk ve son vücut ağırlıkları arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p \leq 0.05$).

Şekil 4.2. Grupların canlı başlangıç ve son ağırlıkları.

Çizelge 4.1'e göre yem tüketiminde; DK, DAK, DAR-1, DAR-2 ve DAR-3 gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı artma ($p \leq 0.05$) gözlenirken, DK grubu ile DAK, DAR-1, DAR-2 ve DAR-3 gruplarında istatistiksel açıdan bir anlamlılık görülmedi.

Çizelge 4.1'e göre su tüketiminde; DK, DAK, DAR-1, DAR-2 ve DAR-3 gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı artış ($p \leq 0.05$) saptandı. DAK, DAR-1 ve DAR-3 gruplarında ise DK grubuna göre istatistiksel açıdan azalış ($p \leq 0.05$) anlamlı iken, DAR-2 grubunun DK grubu ile kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı görüldü.

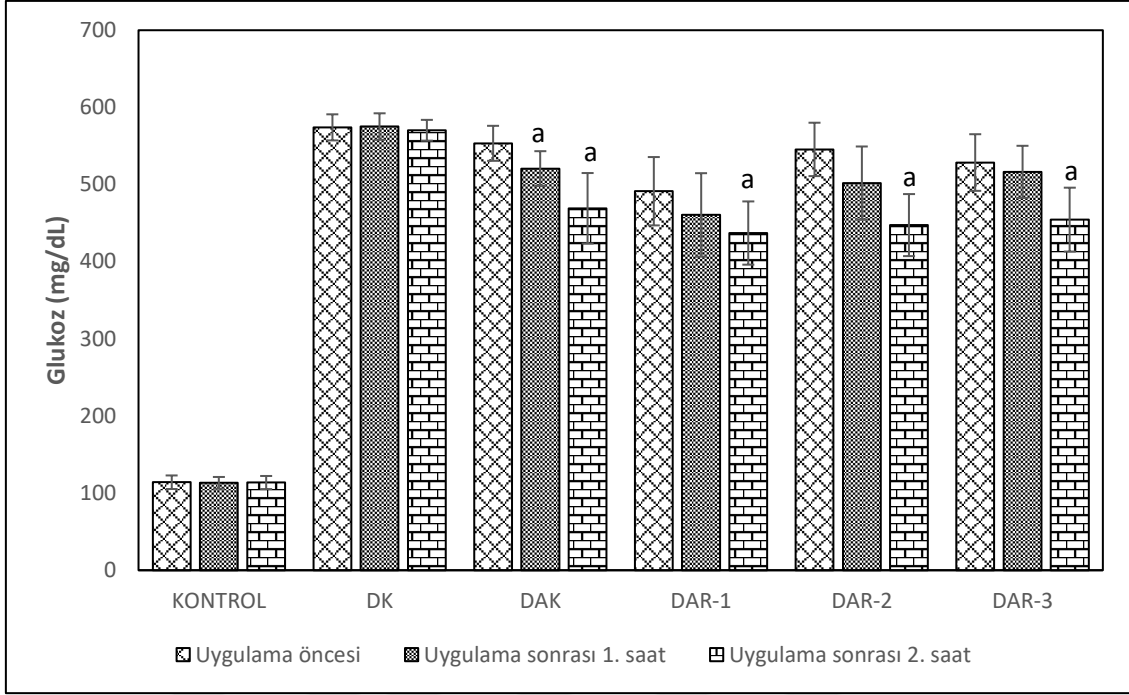
Çizelge 4.1'e göre kontrol grubu canlı tartım son ve ilk ağırlık arasında anlamlı artış gözlenirken ($p \leq 0.05$), DK, DAK, DAR-1, DAR-2 ve DAR-3 gruplarının canlı son tartım ağırlıkları ile ilk tartım ağırlıklarına göre anlamlı azalış ($p \leq 0.05$) bulundu.

Çizelge 4.2. Bitki ekstresi verilmeden önce ve sonraki kan glikoz değerleri

Gruplar	0.saat X \pm SD	1.saat X \pm SD	2.saat X \pm SD
Kontrol	114.14 \pm 8.85	113.37 \pm 7.63	113.78 \pm 8.56
DK	574.10 \pm 16.92	575,1 \pm 17,23	570,3 \pm 13,53
DAK	553.45 \pm 22.77	520.67 \pm 22.68 ^a	469.27 \pm 45.78 ^a
DAR-1	491.37 \pm 44.33	460.68 \pm 54.13	437.17 \pm 41 ^a
DAR-2	545.54 \pm 34.68	551.91 \pm 47.44	447.42 \pm 40.26 ^a
DAR-3	528.57 \pm 36.72	516.47 \pm 33.83	454.55 \pm 41.48 ^a

a: Uygulama sonrası 1. ve 2. saatlerdeki kan glikoz düzeylerinin uygulama öncesi (0.saat) kan glikoz düzeyleri ile kıyaslama sonuçları istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p \leq 0.05$).

*Kan glikoz düzeyi (mg/dL)



a: Uygulama sonrası 1. ve 2. saatlerdeki kan glukoz düzeylerinin uygulama öncesi (0.saat) kan glukoz düzeyleri ile kıyaslama sonuçları istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p \leq 0.05$).

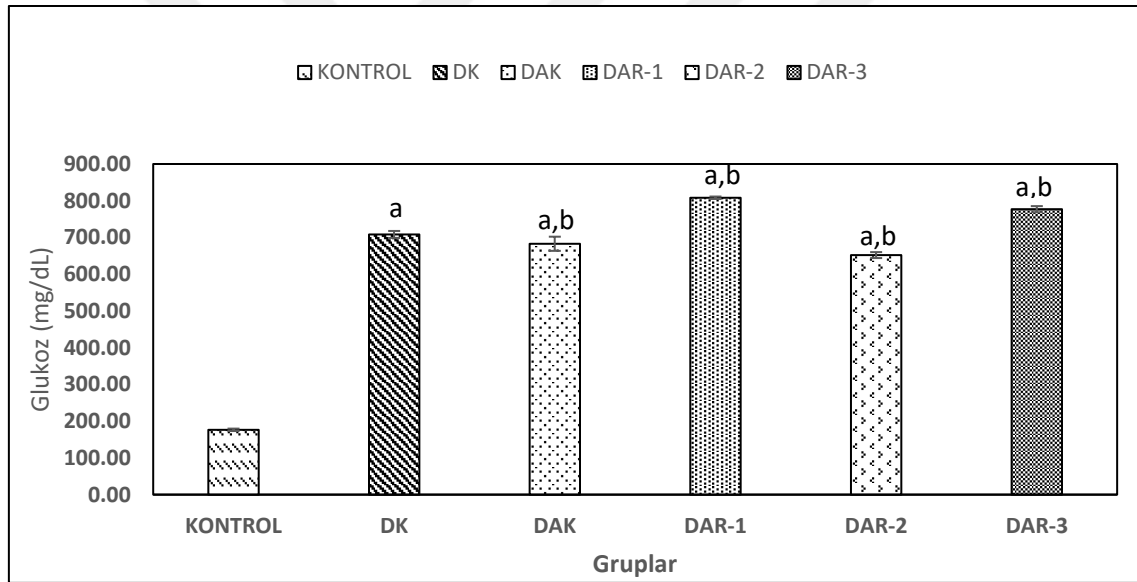
Şekil 4.3. Bitki ekstresi verilmeden önce ve sonraki kan glukoz değerleri.

Çizelge 4.2'ye göre kontrol ve DK grupları için; 1. ve 2. saatlerdeki kan glukoz değerlerinin 0. saatte alınan kan glukoz değeri ile karşılaştırıldığında sonuçlar istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı. DAK grubu için; akarboz uygulamasından sonraki 1. ve 2. saatlerdeki kan glukoz değerlerinde uygulama öncesi (0.saat) kan glukoz değerlerine göre istatistiksel açıdan anlamlı azalma ($p \leq 0.05$) gözlenirken, DAR-1, DAR-2 ve DAR-3 grupları için; ekstre uygulamasından sonraki 2.saatlerdeki kan glukoz değerlerinde uygulama öncesi (0. saat) kan glukoz değerine göre anlamlı azalma ($p \leq 0.05$) bulundu.

Çizelge 4.3. Streptozotosin ile indüklenmiş diyabetik sıçanlarda *Arum rupicola* ekstraktının 25 günlük muamelesinden sonra bazı biyokimyasal parametreler

BİYOKİMYASAL PARAMETRELER						
Parametre	KONTROL X ± SD	DK X ± SD	DAK X ± SD	DAR-1 X ± SD	DAR-2 X ± SD	DAR-3 X ± SD
Glukoz (mg/dL)	176.40±3.30	708.20±9.50 ^a	682.80±19.30 ^{a,b}	808.10±8.10 ^{a,b}	652.00±3.30 ^{a,b}	777.00±8.30 ^{a,b}
HbA1c (% Hb)	4.20±0.20	7.20±0.40 ^a	7.80±0.30 ^{a,b}	7.80±0.10 ^{a,b}	6.30±0.30 ^{a,b}	8.10±0.20 ^{a,b}
Üre (mg/dL)	44.70±1.60	58.20±2.60 ^a	50.40±1.20 ^{a,b}	51.30±3.10 ^{a,b}	58.50±2.90 ^a	56.30±0.90 ^a
Kreatinin(mg/dL)	0.50±0.01	0.60±0.01 ^a	0.40±0.01 ^{a,b}	0.50±0.01 ^b	0.50±0.01 ^{a,b}	0.40±0.01 ^b

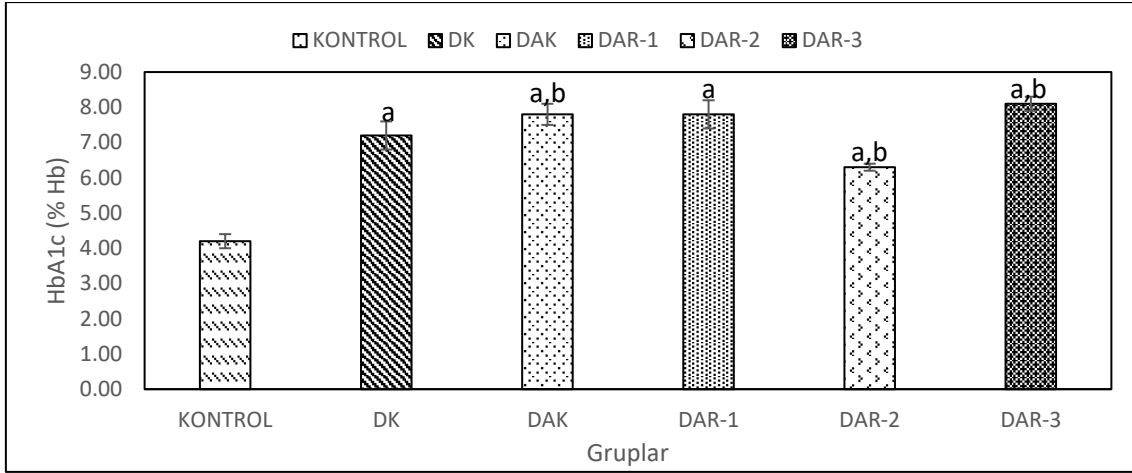
a: Kontrol grubu ile DK, DAK, DAR-1, DAR-2 ve DAR-3 grupları arasındaki fark anlamlıdır ($p \leq 0.05$).
b: DK grubu ile DAK, DAR-1, DAR-2 ve DAR-3 grupları arasındaki fark anlamlıdır ($p \leq 0.05$).



a: Kontrol grubu ile DK, DAK, DAR-1, DAR-2 ve DAR-3 grupları arasındaki fark anlamlıdır ($p \leq 0.05$).
b: DK grubu ile DAK, DAR-1, DAR-2 ve DAR-3 grupları arasındaki fark anlamlıdır ($p \leq 0.05$).

Şekil 4.4 Streptozotosin ile indüklenmiş diyabetik sıçanlarda *Arum rupicola*'nın toprak üstü ekstraktının 25 günlük muamelesinden sonra glukoz düzeyleri

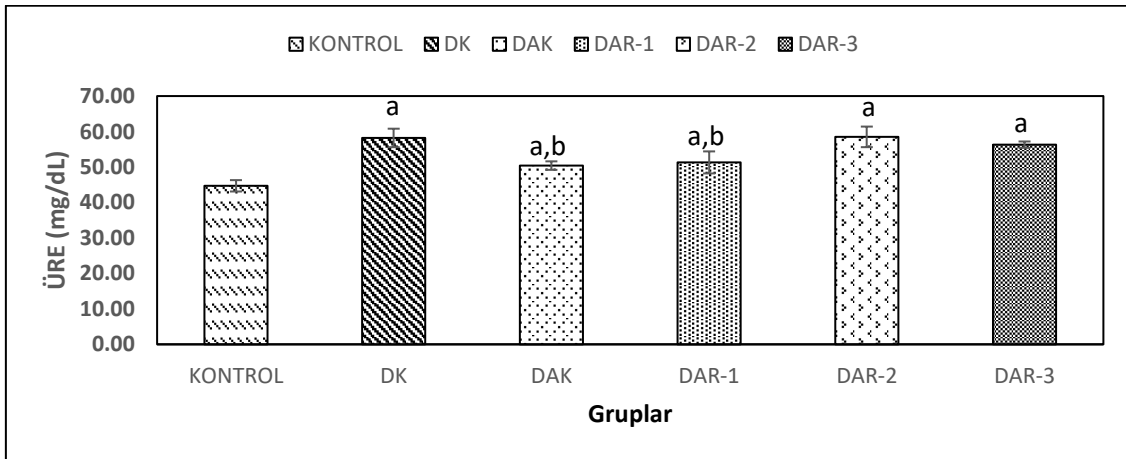
Çizelge 4.3'e göre glukoz düzeylerinde; DK, DAK, DAR-1, DAR-2 ve DAR-3 gruplarında kontrol grubuna göre artış anlamlıdır ($p \leq 0.05$). DAK ve DAR-2 gruplarında DK grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı ($p \leq 0.05$) azalış bulunurken, DAR-1 ve DAR-3 gruplarında DK grubu ile karşılaştırıldığında artış anlamlıdır ($p \leq 0.05$).



a: Kontrol grubu ile DK, DAK, DAR-1, DAR-2 ve DAR-3 grupları arasındaki fark anlamlıdır ($p \leq 0.05$).
 b: DK grubu ile DAK, DAR-1, DAR-2 ve DAR-3 grupları arasındaki fark anlamlıdır ($p \leq 0.05$).

Şekil 4.5. Streptozotosin ile indüklenmiş diyabetik sıçanlarda *Arum rupicola*'nın toprak üstü ekstraktının 25 günlük muamelesinden sonra glikozillenmiş hemoglobin düzeyleri

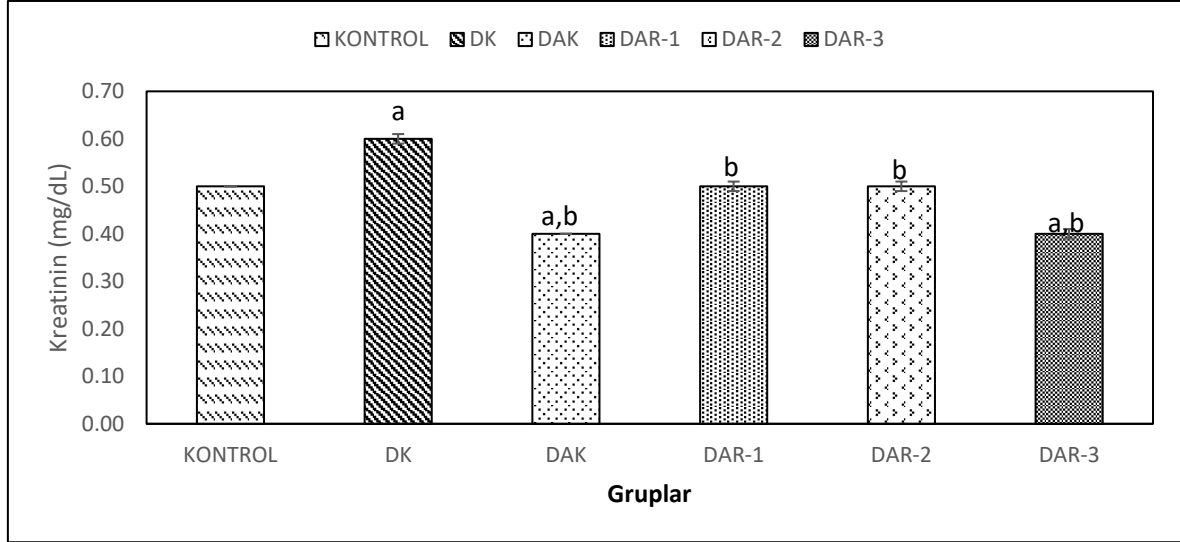
Çizelge 4.3'e göre HbA1c değerlerinde; Tüm diyabetik gruplarda normal kontrol grubuna göre artış anlamlı görüldü ($p \leq 0.05$). DAR-2 grubunda DK grubuna göre azalma ($p \leq 0.05$) anlamlı bulunurken, DAK, DAR-1 ve DAR-3 gruplarında da DK grubuna göre anlamlı bir artma ($p \leq 0.05$) tespit edildi.



a: Kontrol grubu ile DK, DAK, DAR-1, DAR-2 ve DAR-3 grupları arasındaki fark anlamlıdır ($p \leq 0.05$).
 b: DK grubu ile DAK, DAR-1, DAR-2 ve DAR-3 grupları arasındaki fark anlamlıdır ($p \leq 0.05$).

Şekil 4.6. Streptozotosin ile indüklenmiş diyabetik sıçanlarda *Arum rupicola*'nın toprak üstü ekstraktının 25 günlük muamelesinden sonra serum üre düzeyleri.

Çizelge 4.3'e göre üre değerlerinde; DK, DAK, DAR-1, DAR-2 ve DAR-3 gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı artma ($p \leq 0.05$) gözlemlendi. DAK ve DAR-1 gruplarında DK grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı azalma ($p \leq 0.05$) bulunurken, DAR-2 ve DAR-3 gruplarında istatistiksel açıdan anlamlı bir değişiklik saptanmadı.



a: Kontrol grubu ile DK, DAK, DAR-1, DAR-2 ve DAR-3 grupları arasındaki fark anlamlıdır ($p \leq 0.05$).

b: DK grubu ile DAK, DAR-1, DAR-2 ve DAR-3 grupları arasındaki fark anlamlıdır ($p \leq 0.05$).

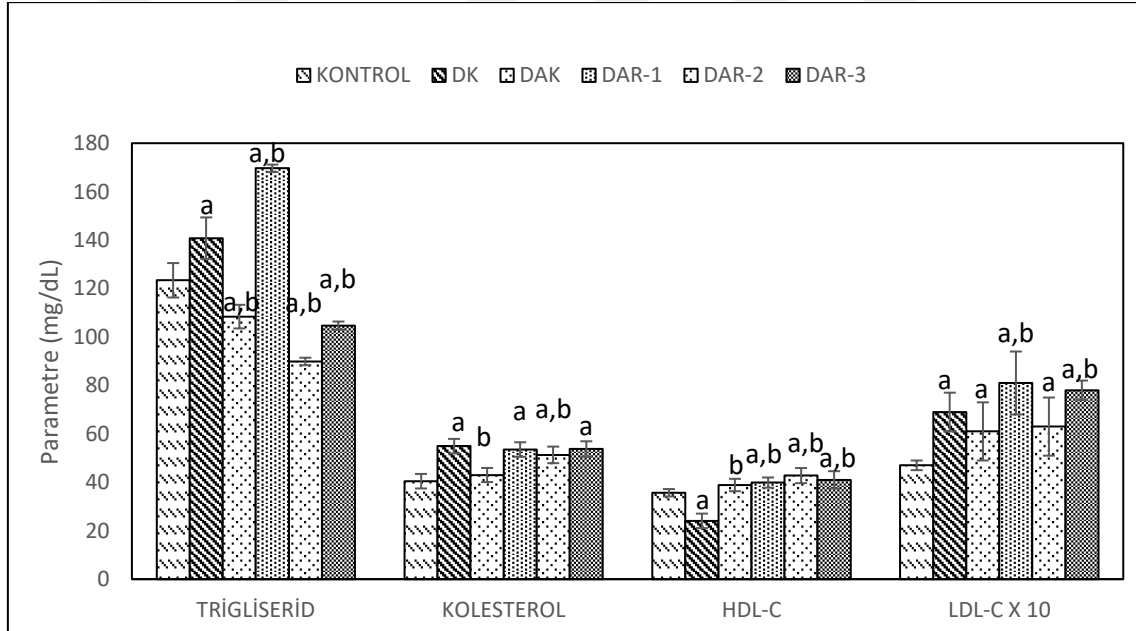
Şekil 4.7. Streptozotosin ile indüklenmiş diyabetik sıçanlarda *Arum rupicola*'nın toprak üstü ekstraktının 25 günlük muamelesinden sonra serum kreatinin düzeyleri

Çizelge 4.3'e göre kreatinin değerlerinde; DK grubunda kontrol grubuna göre anlamlı artma ($p \leq 0.05$) gözlenirken, DAK ve DAR-3 gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı azalma ($p \leq 0.05$) görüldü. DAR-1 ve DAR-2 grubunda ise istatistiksel açıdan anlamlı farklılık gözlenmedi. DAK, DAR-1, DAR-2 ve DAR-3 gruplarında DK grubuna göre azalma ($p \leq 0.05$) anlamlı bulundu.

Çizelge 4.4. Streptozotosin ile indüklenmiş diyabetik sıçanlarda *Arum rupicola* 'nın toprak üstü ekstraktının 25 günlük muamelesinden sonra lipid profili

LİPİD PROFİLİ						
Parametre	KONTROL X ± SD	DK X ± SD	DAK X ± SD	DAR-1 X ± SD	DAR-2 X ± SD	DAR-3 X ± SD
Trigliserid mg/dL	123.42±7.11	140.88±8.57 ^a	108.43±4.88 ^{a,b}	169.64±1.54 ^{a,b}	89.88±1.55 ^{a,b}	104.64±1.74 ^{a,b}
Kolesterol mg/dL	40.45±3	54.91±3 ^a	43±2.92 ^b	53.52±3 ^a	51.31±3.42 ^{a,b}	53.72±3.21 ^a
HDL-C mg/dL	35.67 ±1.53	24.07±3 ^a	35.56±2.56 ^b	39.88±2.11 ^{a,b}	42.76±3.12 ^{a,b}	41±3.58 ^{a,b}
LDL-C mg/dL	47±2	69±8 ^a	61±12 ^a	81±13 ^{a,b}	63±12 ^a	78±4 ^{a,b}

a: Kontrol grubu ile DK, DAK, DAR-1, DAR-2 ve DAR-3 grupları arasındaki fark anlamlıdır ($p \leq 0.05$).
b: DK grubu ile DAK, DAR-1, DAR-2 ve DAR-3 grupları arasındaki fark anlamlıdır ($p \leq 0.05$).



a: Kontrol grubu ile DK, DAK, DAR-1, DAR-2 ve DAR-3 grupları arasındaki fark anlamlıdır ($p \leq 0.05$).
b: DK grubu ile DAK, DAR-1, DAR-2 ve DAR-3 grupları arasındaki fark anlamlıdır ($p \leq 0.05$).

Şekil 4.8. Streptozotosin ile indüklenmiş diyabetik sıçanlarda *Arum rupicola* 'nın toprak üstü ekstraktının 25 günlük muamelesinden sonra lipid profili

Çizelge 4.4'e göre trigliserid değerlerinde; DK ve DAR-1 gruplarında normal kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı artma ($p \leq 0.05$) gözlenirken, DAK, DAR-2 ve DAR-3 gruplarında istatistiksel açıdan anlamlı azalma ($p \leq 0.05$) görüldü. DK grubu ile yapılan karşılaştırmaya göre DAK, DAR-2 ve DAR-3 gruplarında azalma ($p \leq 0.05$) anlamlı iken, DAR-1 grubunda ise anlamlı artma ($p \leq 0.05$) saptandı.

Çizelge 4.4'e göre total kolesterol değerlerinde; DK, DAR-1, DAR-2 ve DAR-3 gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı artma ($P \leq 0.05$) tespit edilirken DAK grubunda istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık gözlenmedi. DAK ve DAR-2 grubunda DK grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı azalış ($p \leq 0.05$) bulundu. DAR-1 ve DAR-3 gruplarının DK grubu ile kıyaslama sonuçlarının istatistiksel açıdan bir anlamlılık ifade etmediği gözlemlendi.

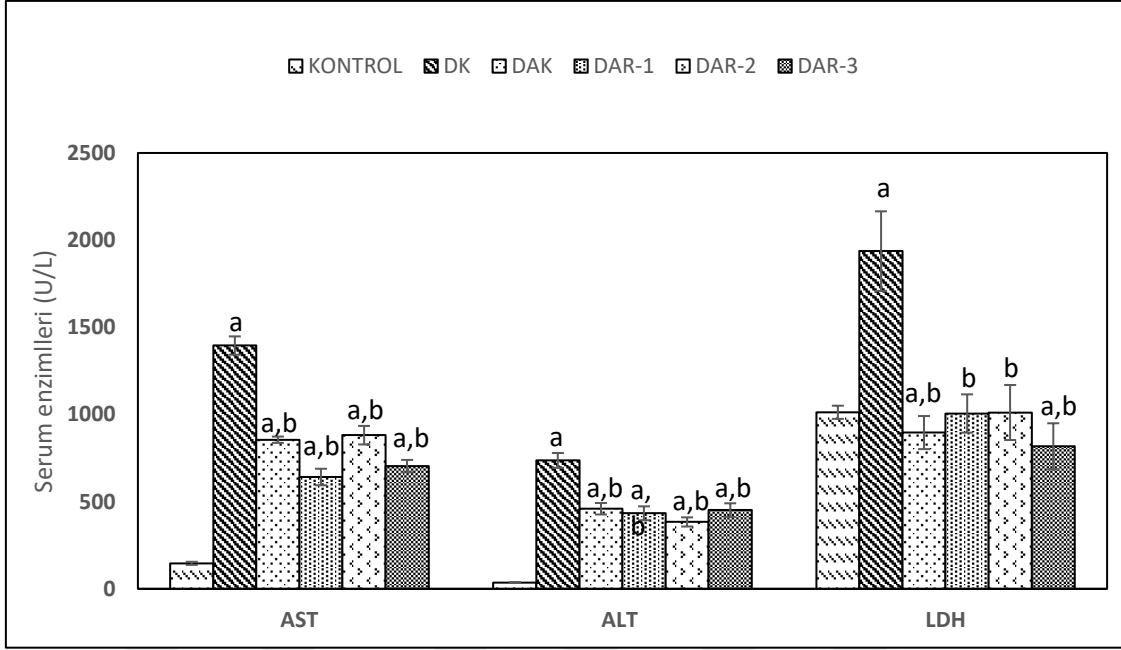
Çizelge 4.4'e göre HDL-kolesterol değerlerinde; DAR-1, DAR-2 ve DAR-3 gruplarında kontrol grubuna göre artış ($p \leq 0.05$) saptanırken, DK grubu NK grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı azalma ($p \leq 0.05$) bulundu. DAK grubunda ise istatistiksel açıdan anlamlı bir değişiklik olmadığı görüldü. DAK, DAR-1, DAR-2 ve DAR-3 gruplarında DK grubuna göre anlamlı artış ($p \leq 0.05$) ile sonuçlandı.

Çizelge 4.4'e göre LDL-kolesterol değerlerinde; DK, DAK, DAR-1, DAR-2 ve DAR-3 gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı bir artış ($p \leq 0.05$) gözlemlendi. DAR-1 ve DAR-3 gruplarında DK grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı artma ($p \leq 0.05$) izlenirken DAK ve DAR-2 gruplarının DK grubu ile kıyaslama sonuçlarının istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı gözlemlendi.

Çizelge 4.5. Streptozotosin ile indüklenmiş diyabetik sıçanlarda *Arum rupicola*'nın toprak üstü ekstraktının 25 günlük muamelesinden sonra bazı serum enzimleri düzeyleri

Parametre	SERUM ENZİMLERİ					
	KONTROL X ± SD	DK X ± SD	DAK X ± SD	DAR-1 X ± SD	DAR-2 X ± SD	DAR-3 X ± SD
ALT U/L	36.33±1.55	736.75±42.54 ^a	459.38±32.86 ^{a,b}	433.24±39.87 ^{a,b}	383.62±26.31 ^{a,b}	451.53±39.13 ^{a,b}
AST U/L	146.51±9	1395.45±57.71 ^a	855.31±18.13 ^{a,b}	641.45±47.72 ^{a,b}	881.33±53.34 ^{a,b}	703.72±35.73 ^{a,b}
LDH U/L	1012.61±37.74	1937±228.43 ^a	896.31±94.97 ^{a,b}	1005.78±109.86 ^b	1011.42±157.84 ^b	817.74±1328 ^a

a: Kontrol grubu ile DK, DAK, DAR-1, DAR-2 ve DAR-3 grupları arasındaki fark anlamlıdır ($p \leq 0.05$).
b: DK grubu ile DAK, DAR-1, DAR-2 ve DAR-3 grupları arasındaki fark anlamlıdır ($p \leq 0.05$).



a: Kontrol grubu ile DK, DAK, DAR-1, DAR-2 ve DAR-3 grupları arasındaki fark anlamlıdır ($p \leq 0.05$).
b: DK grubu ile DAK, DAR-1, DAR-2 ve DAR-3 grupları arasındaki fark anlamlıdır ($p \leq 0.05$).

Şekil 4.9. Streptozotosin ile indüklenmiş diyabetik sıçanlarda *Arum ruficola*'nın toprak üstü ekstraktının 25 günlük muamelesinden sonra serum enzim düzeyleri.

Çizelge 4.5'e göre ALT değerlerinde; DK, DAK, DAR-1, DAR-2 ve DAR-3 gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı artış ($p \leq 0.05$) gözlemlendi. DAK, DAR-1, DAR-2 ve DAR-3 gruplarında DK grubuna göre anlamlı azalma ($p \leq 0.05$) bulundu.

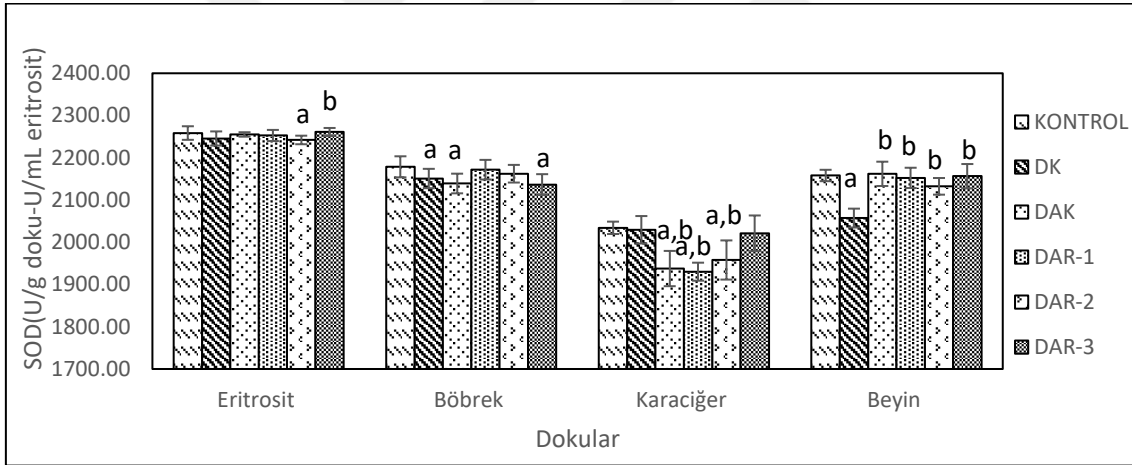
Çizelge 4.5'e göre AST değerlerinde; DK, DAK, DAR-1, DAR-2 ve DAR-3 gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı artma ($p \leq 0.05$) görüldü. DAK, DAR-1, DAR-2 ve DAR-3 grubunda DK grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı ($p \leq 0.05$) azalma bulundu.

Çizelge 4.5'e göre LDH değerlerinde; DK grubunda kontrol grubuna göre anlamlı artma ($p \leq 0.05$) gözlenirken, DAK ve DAR-3 gruplarında istatistiksel açıdan azalma ($p \leq 0.05$) görüldü. DAK, DAR-1, DAR-2 ve DAR-3 gruplarında DK grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı azalma ($p \leq 0.05$) izlendi.

Çizelge 4.6. Streptozotosin ile indüklenmiş diyabetik sıçanlarda *Arum rupicola*'nın toprak üstü ekstraktının 25 günlük muamelesinden sonra çeşitli dokularındaki SOD aktivite düzeyleri

Dokular	SOD					
	KONTROL X ± SD	DK X ± SD	DAK X ± SD	DAR-1 X ± SD	DAR-2 X ± SD	DAR-3 X ± SD
ERT U/mL	2258.46±16.79	2245.59±16.08	2255.18±5.26	2252.18±13.15	2242.14±10.13 ^a	2260.92±9.56 ^b
BRK U/g	2178.53±22.92	2150.88±24.91 ^a	2139.07±23.27 ^a	2171.75±23.27	2162.22±20.89	2136.57±24.54 ^a
KRC U/g	2034.16±32.49	2029.52±14.67	1937.75±41.74 ^{a,b}	1930.30±21.32 ^{a,b}	1958.02±46.35 ^{a,b}	2021.14±42.26
BYN U/g	2158.00±28.81	2057.20±13.50 ^a	2161.91±28.81 ^b	2152.3±24.03 ^b	2132.36±19.71 ^b	2156.35±28.77 ^b

a: Kontrol grubu ile DK, DAK, DAR-1, DAR-2 ve DAR-3 grupları arasındaki fark anlamlıdır ($p \leq 0.05$).
b: DK grubu ile DAK, DAR-1, DAR-2 ve DAR-3 grupları arasındaki fark anlamlıdır ($p \leq 0.05$).



a: Kontrol grubu ile DK, DAK, DAR-1, DAR-2 ve DAR-3 grupları arasındaki fark anlamlıdır ($p \leq 0.05$).
b: DK grubu ile DAK, DAR-1, DAR-2 ve DAR-3 grupları arasındaki fark anlamlıdır ($p \leq 0.05$).

Şekil 4.10. Streptozotosin ile indüklenmiş diyabetik sıçanlarda *Arum rupicola*'nın toprak üstü ekstraktının 25 günlük muamelesinden sonra çeşitli dokularındaki SOD aktivite düzeyleri.

Çizelge 4.6'ya göre eritrosit SOD değerlerinde; DAR-2 grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı azalma ($p \leq 0.05$) gözlenirken, diğer grupların kontrol grubu ile kıyaslama sonuçlarının istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı tespit edildi. DAR-3 grubunda DK grubuna göre azalış ($p \leq 0.05$) bulundu. Diğer gruplarda DK grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü.

Çizelge 4.6'ya göre böbrek SOD değerlerinde; DK, DAK ve DAR-3 gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede azalış ($p \leq 0.05$) gözlenirken, diğer grupların kontrol grubu ile kıyaslama sonuçlarının istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı saptandı. DK grubu ile yapılan kıyaslamalarda tüm diyabetik grupların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi.

Çizelge 4.6'ya göre karaciğer SOD değerlerinde; DAK, DAR-1, DAR-2 gruplarında normal kontrol ve diyabet kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ($p \leq 0.05$) gözlemlendi.

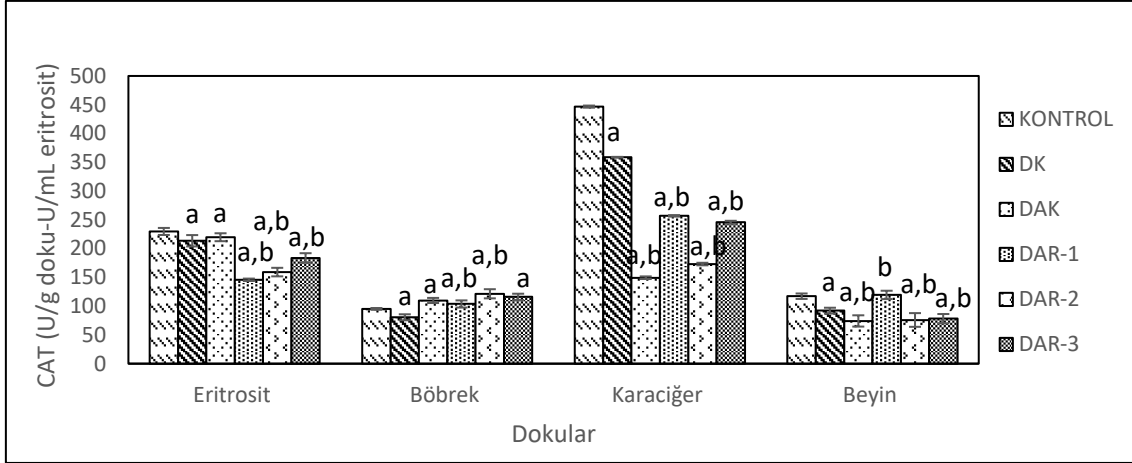
Çizelge 4.6'ya göre beyin SOD değerlerinde; DK grubu kontrol grubuna göre anlamlı azalış ($p \leq 0.05$) tespit edildi. DAK, DAR-1, DAR-2 ve DAR-3 gruplarında DK grubuna göre anlamlı artma ($p \leq 0.05$) gözlenmiştir.

Çizelge 4.7. Streptozotosin ile indüklenmiş diyabetik sıçanlarda *Arum ruficola*'nın toprak üstü ekstraktının 25 günlük muamelesinden sonra çeşitli dokularındaki CAT aktivite düzeyleri

Dokular	CAT					
	KONTROL X \pm SD	DK X \pm SD	DAK X \pm SD	DAR-1 X \pm SD	DAR-2 X \pm SD	DAR-3 X \pm SD
ERT U/mL	229.77 \pm 6.12	213.57 \pm 9.86 ^a	219.72 \pm 6.9 ^a	145.73 \pm 2.11 ^{a,b}	159.13 \pm 7.41 ^{a,b}	183.70 \pm 8.2 ^{a,b}
BRK U/g	95.15 \pm 1.57	80.60 \pm 5.21 ^a	109.81 \pm 4.45 ^a	103.76 \pm 6.20 ^{a,b}	121.44 \pm 7.93 ^{a,b}	116.09 \pm 5.45 ^a
KRC U/g	446.70 \pm 1.80	358.75 \pm 6.30 ^a	149.36 \pm 22.73 ^{a,b}	256.85 \pm 12.60 ^{a,b}	173.09 \pm 22.26 ^{a,b}	245.68 \pm 26.30 ^{a,b}
BYN U/g	117.25 \pm 4.74	92.13 \pm 5.08 ^a	74.26 \pm 9.8 ^{a,b}	119.49 \pm 7.24 ^b	75.93 \pm 11.9 ^{a,b}	78.17 \pm 8.1 ^{a,b}

a: Kontrol grubu ile DK, DAK, DAR-1, DAR-2 ve DAR-3 grupları arasındaki fark anlamlıdır ($p \leq 0.05$).

b: DK grubu ile DAK, DAR-1, DAR-2 ve DAR-3 grupları arasındaki fark anlamlıdır ($p \leq 0.05$).



a: Kontrol grubu ile DK, DAK, DAR-1, DAR-2 ve DAR-3 grupları arasındaki fark anlamlıdır ($p \leq 0.05$).
b: DK grubu ile DAK, DAR-1, DAR-2 ve DAR-3 grupları arasındaki fark anlamlıdır ($p \leq 0.05$).

Şekil 4.11. Streptozotosin ile indüklenmiş diyabetik sıçanlarda *Arum rupicola*'nın toprak üstü ekstraktının 25 günlük muamelesinden sonra çeşitli dokularındaki CAT aktivite düzeyleri.

Çizelge 4.7'ye göre eritrosit CAT değerlerinde; DK, DAK, DAR-1, DAR-2 ve DAR-3 gruplarında kontrol grubuna göre azalış ($p \leq 0.05$) saptandı. DAR-1, DAR-2 ve DAR-3 gruplarında DK grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı azalma ($p \leq 0.05$) tespit edilirken DAK grubunda DK grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık gözlenmedi.

Çizelge 4.7'ye göre böbrek CAT değerlerinde; DAK, DAR-1, DAR-2 ve DAR-3 gruplarında kontrol grubuna göre artış anlamlı ($p \leq 0.05$) görülürken, DK grubu ise kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı azalma ($p \leq 0.05$) saptandı. DK grubuna göre tüm diyabetik gruplarda istatistiksel açıdan anlamlı artma ($p \leq 0.05$) bulundu.

Çizelge 4.7'ye göre karaciğer CAT değerlerinde; Tüm diyabetik gruplarda kontrol grubu ve DK grubunda anlamlı azalma ($p \leq 0.05$) tespit edildi.

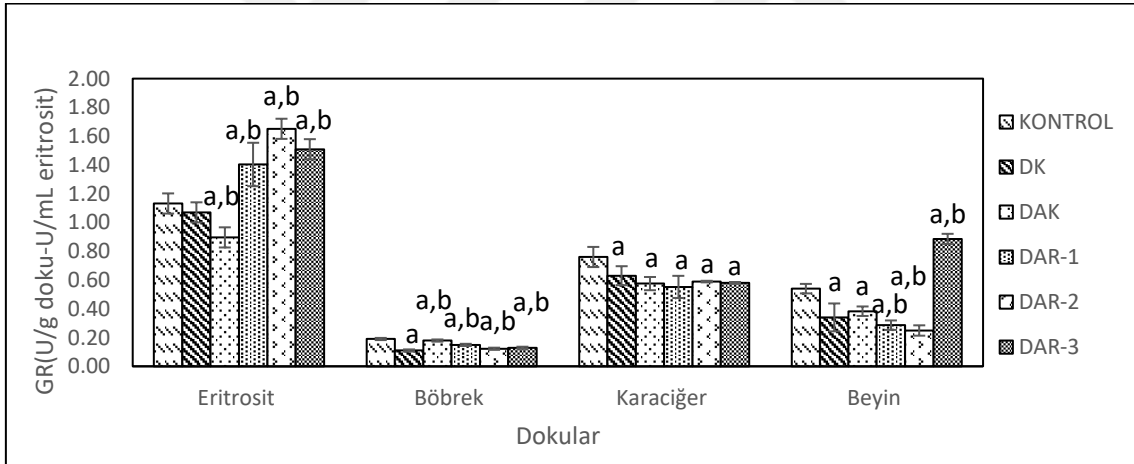
Çizelge 4.7'ye göre beyin CAT değerlerinde; DK, DAK, DAR-2 ve DAR-3 gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı ($p \leq 0.05$) azalma olduğu, DAR-1 grubunda ise istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık olmadığı saptandı. DAK, DAR-2 ve DAR-3 gruplarında DK grubuna göre anlamlı azalmış ($p \leq 0.05$) gözlenirken, DAR-1 grubunda ise anlamlı artış ($p \leq 0.05$) gözlemlendi.

Çizelge 4.8. Streptozotosin ile indüklenmiş diyabetik sıçanlarda *Arum rupicola*'nın toprak üstü ekstraktının 25 günlük muamelesinden sonra çeşitli dokularındaki GR aktivite düzeyleri

GR						
Dokular	KONTROL X ± SD	DK X ± SD	DAK X ± SD	DAR-1 X ± SD	DAR-2 X ± SD	DAR-3 X ± SD
Eritrosit U/mL	1.13±0.07	1.07±0.06	0.90±0.01 ^{a,b}	1.40±0.02 ^{a,b}	1.65±0.01 ^{a,b}	1.51±0.01 ^{a,b}
Böbrek U/g	0.19±0.01	0.11±0.01 ^a	0.18±0.01 ^{a,b}	0.15±0.01 ^{a,b}	0.12±0.01 ^{a,b}	0.13±0.01 ^{a,b}
Karaciğer U/g	0.76±0.07	0.63±0.07 ^a	0.58±0.05 ^a	0.55±0.08 ^a	0.59±0.01 ^a	0.58±0.01 ^a
Beyin U/g	0.54±0.10	0.34±0.03 ^a	0.38±0.03 ^a	0.29±0.03 ^{a,b}	0.25±0.04 ^{a,b}	0.89±0.04 ^{a,b}

a: Kontrol grubu ile DK, DAK, DAR-1, DAR-2 ve DAR-3 grupları arasındaki fark anlamlıdır ($p \leq 0.05$).

b: DK grubu ile DAK, DAR-1, DAR-2 ve DAR-3 grupları arasındaki fark anlamlıdır ($p \leq 0.05$).



a: Kontrol grubu ile DK, DAK, DAR-1, DAR-2 ve DAR-3 grupları arasındaki fark anlamlıdır ($p \leq 0.05$).

b: DK grubu ile DAK, DAR-1, DAR-2 ve DAR-3 grupları arasındaki fark anlamlıdır ($p \leq 0.05$).

Şekil 4.12. Streptozotosin ile indüklenmiş diyabetik sıçanlarda *Arum rupicola*'nın toprak üstü ekstraktının 25 günlük muamelesinden sonra çeşitli dokularındaki GR aktivite düzeyleri.

Çizelge 4.8'e göre eritrosit GR değerlerinde; DAR-1, DAR-2 ve DAR-3 gruplarında ki artış kontrol grubuna göre anlamlıdır ($p \leq 0.05$). DAK grubunda ise anlamlı azalma ($p \leq 0.05$) saptandı. DK grubu kontrol grubuna göre anlamlı bir değişiklik gözlenmedi. DAR-1, DAR-2 ve DAR-3 gruplarında DK grubuna göre

istatistiksel açıdan anlamlı artma ($p \leq 0.05$) gözlenirken, DAK grubunda ise istatistiksel açıdan anlamlı azalma ($p \leq 0.05$) görüldü.

Çizelge 4.8'e göre böbrek GR değerlerinde; Tüm diyabetik grupların kontrol grubuna göre anlamlı azalma ($p \leq 0.05$) tespit edilirken, DK grubuna göre ise istatistiksel açıdan anlamlı artma ($p \leq 0.05$) görüldü.

Çizelge 4.8'e göre karaciğer GR değerlerinin; kontrol grubu ile yapılan karşılaştırmaya göre tüm diyabetik gruplarının istatistiksel açıdan anlamlı azalma ($p \leq 0.05$) bulunurken diğer gruplarda yapılan kıyaslama sonuçlarının anlamlılık ifade etmediği gözlenmiştir.

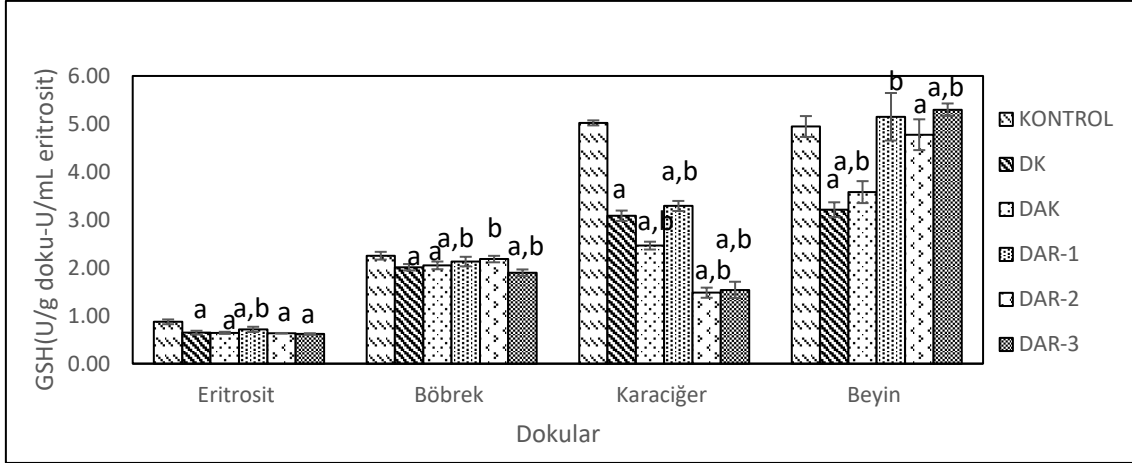
Çizelge 4.8'e göre beyin GR değerlerinde; DAR-3 grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı artma ($p \leq 0.05$) bulunurken, diğer diyabetik gruplarında anlamlı azalma ($p \leq 0.05$) saptandı. DAR-1, DAR-2 gruplarında DK grubuna göre anlamlı azalış ($p \leq 0.05$) gözlenirken, DAK ve DAR-3 ise anlamlı artma ($p \leq 0.05$) görüldü.

Çizelge 4.9 Streptozotosin ile indüklenmiş diyabetik sıçanlarda *Arum ruficola*'nın toprak üstü ekstraktının 25 günlük muamelesinden sonra çeşitli dokularındaki GSH düzeyleri

Dokular	GSH					
	KONTROL X ± SD	DK X ± SD	DAK X ± SD	DAR-1 mg X ± SD	DAR-2 mg X ± SD	DAR-3 mg X ± SD
Eritrosit nmol/mL	0.87±0.04	0.64±0.05 ^a	0.64±0.02 ^a	0.71±0.06 ^{a,b}	0.62±0.01 ^a	0.61±0.02 ^a
Böbrek nmol/g	2.25±0.08	2.01±0.07 ^a	2.04±0.08 ^a	2.12±0.10 ^{a,b}	2.18±0.07 ^b	1.89±0.07 ^{a,b}
Karaciğer nmol/g	5.02±0.05	3.08±0.11 ^a	2.46±0.08 ^{a,b}	3.28±0.10 ^{a,b}	1.47±0.11 ^{a,b}	1.53±0.17 ^{a,b}
Beyin nmol/g	4.94±0.15	3.21±0.22 ^a	3.57±0.23 ^{a,b}	5.14±0.50 ^b	4.77±0.32 ^a	5.29±0.13 ^{a,b}

a: Kontrol grubu ile DK, DAK, DAR-1, DAR-2 ve DAR-3 grupları arasındaki fark anlamlıdır ($p \leq 0.05$).

b: DK grubu ile DAK, DAR-1, DAR-2 ve DAR-3 grupları arasındaki fark anlamlıdır ($p \leq 0.05$).



a: Kontrol grubu ile DK, DAK, DAR-1, DAR-2 ve DAR-3 grupları arasındaki fark anlamlıdır ($p \leq 0.05$).
b: DK grubu ile DAK, DAR-1, DAR-2 ve DAR-3 grupları arasındaki fark anlamlıdır ($p \leq 0.05$).

Şekil 4.13. Streptozotosin ile indüklenmiş diyabetik sıçanlarda *Arum ruplicola*'nın toprak üstü ekstraktının 25 günlük muamelesinden sonra çeşitli dokularındaki GSH düzeyleri

Çizelge 4.9'a göre eritrosit GSH değerlerinde; Tüm diyabetik gruplarda kontrol grubuna göre anlamlı azalış ($p \leq 0.05$) tespit edildi. DAR-1 grubunda DK grubuna göre anlamlı artış ($p \leq 0.05$) gözlenirken diğer gruplarda bir anlamlılık gözlenmedi.

Çizelge 4.9'a göre böbrek GSH değerlerinde; DK, DAK, DAR-1 ve DAR-3 gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı azalma ($p \leq 0.05$) tespit edilirken, DAR-2 grubunda istatistiksel açıdan anlamlı azalma veya artma olmadığı gözlemlendi. DAR-1 ve DAR-2 grubunda DK grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı artma ($p \leq 0.05$) gözlenirken, DAR-3 grubunda istatistiksel açıdan anlamlı azalma ($p \leq 0.05$) tespit edildi. DAK grubunun DK grubu ile kıyaslama sonuçlarının istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı görüldü.

Çizelge 4.9'a göre karaciğer GSH değerlerinde; Tüm diyabetik gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı azalma ($p \leq 0.05$) tespit edildi. DAK, DAR-2 ve DAR-3 gruplarında DK grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı azalma ($p \leq 0.05$) görülürken, DAR-1 grubunda istatistiksel açıdan anlamlı ($p \leq 0.05$) bir artış gözlemlendi.

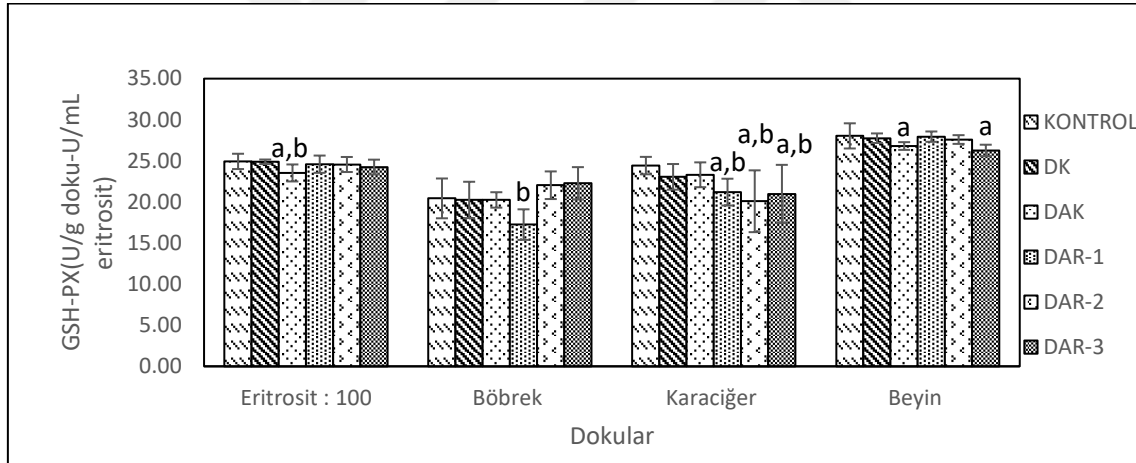
Çizelge 4.9'a göre beyin GSH değerlerinde; DK, DAK ve DAR-2 gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı azalış ($p \leq 0.05$) gözlenirken, DAR-1 ve DAR-3 gruplarında NK grubuna göre anlamlı artma ($p \leq 0.05$) görüldü. Tüm diyabetik gruplar ile DK karşılaştırılmasında bu grupların anlamlı derecede arttığı ($p \leq 0.05$) tespit edildi.

Çizelge 4.10. Streptozotosin ile indüklenmiş diyabetik sıçanlarda *Arum ruplicola*'nın toprak üstü ekstraktının 25 günlük muamelesinden sonra çeşitli dokularındaki GSH-Px aktivite düzeyleri

		GSH-PX					
Dokular	KONTROL	DK	DAK	DAR-1 mg	DAR-2 mg	DAR-3 mg	
	X ± SD	X ± SD	X ± SD	X ± SD	X ± SD	X ± SD	
Eritrosit nmol/mL	24.93±0.28	24.88±0.93	23.52±1.03 ^{a,b}	24.59±1.05	24.55±0.91	24.24±0.90	
Böbrek nmol/g	20.43±2.42	20.24±2.21	20.24±0.94	17.24±1.86 ^b	22.03±1.68	22.26±1.97	
Karaciğer nmol/g	24.42±1.56	23.05±1.06	23.13±1.51	21.19±1.63 ^{a,b}	20.08±3.76 ^{a,b}	20.97±3.54 ^{a,b}	
Beyin nmol/g:100	28.03±1.53	27.75±0.58	26.8±0.47 ^a	27.94±0.63	27.59±0.53	26.26±0.75 ^a	

a: Kontrol grubu ile DK, DAK, DAR-1, DAR-2 ve DAR-3 grupları arasındaki fark anlamlıdır ($p \leq 0.05$).

b: DK grubu ile DAK, DAR-1, DAR-2 ve DAR-3 grupları arasındaki fark anlamlıdır ($p \leq 0.05$).



a: Kontrol grubu ile DK, DAK, DAR-1, DAR-2 ve DAR-3 grupları arasındaki fark anlamlıdır ($p \leq 0.05$).

b: DK grubu ile DAK, DAR-1, DAR-2 ve DAR-3 grupları arasındaki fark anlamlıdır ($p \leq 0.05$).

Şekil 4.14. Streptozotosin ile indüklenmiş diyabetik sıçanlarda *Arum ruplicola*'nın toprak üstü ekstraktının 25 günlük muamelesinden sonra çeşitli dokularındaki GSH-Px aktivite düzeyleri.

Çizelge 4.10'a göre eritrosit GSH-Px değerlerinde; Normal kontrol ve diyabet kontrol gruplarına göre yapılan DAK grubunda kontrol grubuna göre anlamlı azalma ($p \leq 0.05$) görüldü. Diğer grupların NK ve DK ile kıyaslama sonuçlarının istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı gözlemlendi.

Çizelge 4.10'a göre böbrek GSH-Px değerlerinde; Tüm grupların kontrol grubu ile kıyaslama sonuçlarının anlamlı olmadığı gözlemlendi. DAR-1 grubunun DK grubuna göre anlamlı azalış ($p \leq 0.05$) saptanırken, DAK, DAR-2 ve DAR-3 gruplarının DK grubu ile kıyaslama sonuçlarının istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı gözlemlendi.

Çizelge 4.10'a göre karaciğer GSH-Px değerlerinde; DAR-1, DAR-2 ve DAR-3 gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı azalma ($p \leq 0.05$) gözlemlendi. DK ve DAK gruplarının kontrol grubu ile kıyaslama sonuçlarının anlamlı olmadığı gözlemlendi. DAR-1, DAR-2 ve DAR-3 gruplarında DK grubuna göre anlamlı azalış ($p \leq 0.05$) tespit edildi.

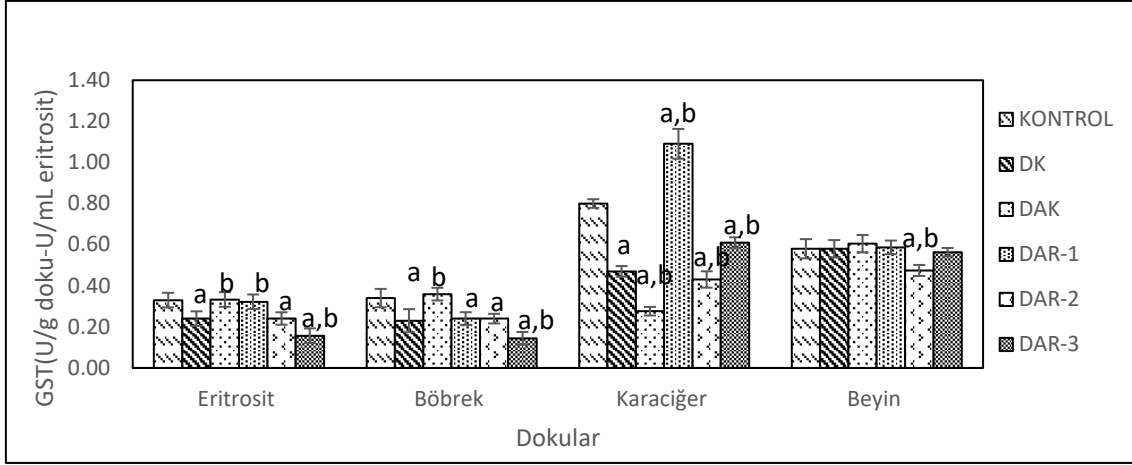
Çizelge 4.10'a göre beyin GSH-Px değerlerinde; DAK ve DAR-3 gruplarının kontrol grubu ile karşılaştırılması sonucu anlamlı azalma ($p \leq 0.05$) gözlenirken diğer gruplar ile yapılan karşılaştırmalarda bir anlamlılık gözlenmedi.

Çizelge 4.11. Streptozotosin ile indüklenmiş diyabetik sıçanlarda *Arum ruficola*'nın toprak üstü ekstraktının 25 günlük muamelesinden sonra çeşitli dokularındaki GST aktivite düzeyleri

Dokular	GST					
	KONTROL X ± SD	DK X ± SD	DAK X ± SD	DAR-1 X ± SD	DAR-2 X ± SD	DAR-3 X ± SD
Eritrosit nmol/mL	0.33±0.03	0.24±0.03 ^a	0.33±0.03 ^b	0.32±0.04 ^b	0.24±0.03 ^a	0.15±0.04 ^{a,b}
Böbrek nmol/g	0.34±0.05	0.23±0.04 ^a	0.35±0.03 ^b	0.24±0.03 ^a	0.24±0.02 ^a	0.61±0.03 ^{a,b}
Karaciğer nmol/g	0.80±0.02	0.47±0.02 ^a	0.27±0.02 ^{a,b}	1.09±0.07 ^{a,b}	0.43±0.03 ^{a,b}	0.61±0.02 ^{a,b}
Beyin nmol/g	0.58±0.03	0.58±0.04	0.60±0.04	0.58±0.03	0.47±0.03 ^{a,b}	0.56±0.02

a: Kontrol grubu ile DK, DAK, DAR-1, DAR-2 ve DAR-3 grupları arasındaki fark anlamlıdır ($p \leq 0.05$).

b: DK grubu ile DAK, DAR-1, DAR-2 ve DAR-3 grupları arasındaki fark anlamlıdır ($p \leq 0.05$).



a: Kontrol grubu ile DK, DAK, DAR-1, DAR-2 ve DAR-3 grupları arasındaki fark anlamlıdır ($p \leq 0.05$).
b: DK grubu ile DAK, DAR-1, DAR-2 ve DAR-3 grupları arasındaki fark anlamlıdır ($p \leq 0.05$).

Şekil 4.15. Streptozotosin ile indüklenmiş diyabetik sıçanlarda *Arum rupicola*'nın toprak üstü ekstraktının 25 günlük muamelesinden sonra çeşitli dokularındaki GST aktivite düzeyleri

Çizelge 4.11'e göre eritrosit GST değerlerinde; DK, DAR-2 ve DAR-3 gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı azalış ($p \leq 0.05$) saptanırken DAR-1 grubunda kontrol grubuna göre ise anlamlı azalma ($p \leq 0.05$) olduğu tespit edildi. DAK ve DAR-1 grubunun kontrol grubu ile kıyaslama sonuçlarının anlamlı olmadığı gözlemlendi. DK grubuna göre DAK ve DAR-1 grupları anlamlı derecede artma ($p \leq 0.05$) gözlenirken, DAR-3 grubunda ise anlamlı azalışa ($p \leq 0.05$) rastlandı.

Çizelge 4.11'e göre böbrek GST değerlerinde; DK, DAR-1 ve DAR-2 gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı azalış ($p \leq 0.05$) gözlenirken, DAR-3 grubunda anlamlı artma ($p \leq 0.05$) bulundu. DAK grubunda ise anlamlı bir sonuca rastlanmadı. DK grubu için yapılan karşılaştırmalarda DAK ve DAR-3 anlamlı derecede artarken ($p \leq 0.05$) diğer gruplar DK grubu için istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı görüldü.

Çizelge 4.11'e göre karaciğer GST değerlerinde; DK, DAR-2 ve DAR-3 gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı azalış ($p \leq 0.05$) gözlenirken, DAR-1 grubunda ise istatistiksel olarak anlamlı artış ($p \leq 0.05$) bulundu. DAK grubunda ise kontrol grubuna göre anlamlı olmadığı görüldü. DAK ve DAR-2 gruplarında DK grubuna göre bakıldığında anlamlı azalma ($p \leq 0.05$) görülürken, DAR-1 ve DAR-3 gruplarında istatistiksel açıdan anlamlı artış ($p \leq 0.05$) olduğu saptandı.

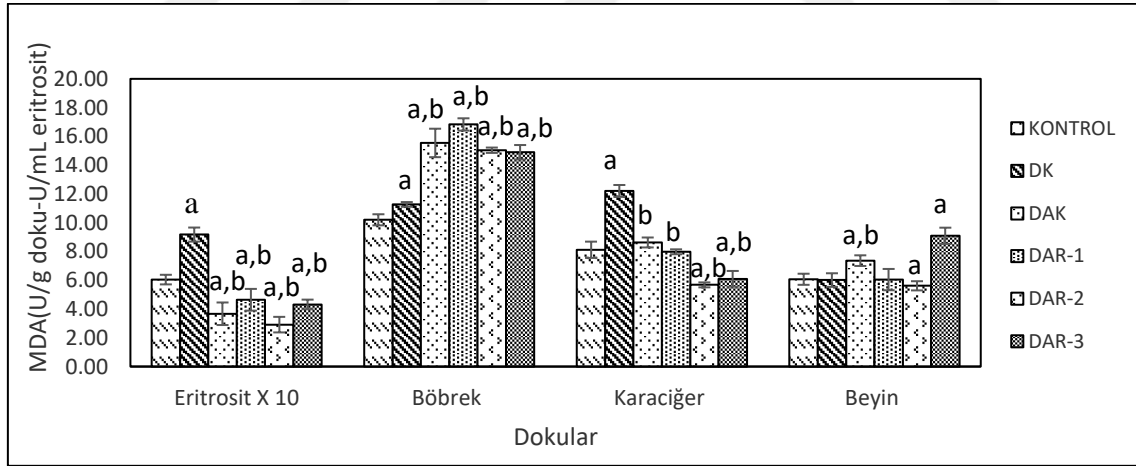
Çizelge 4.11'e göre beyin GST değerlerinde; Normal kontrol ve diyabet kontrol grupları ile yapılan grup karşılaştırmalarında DAR-2 grubunun anlamlı derecede azaldığı ($p \leq 0.05$) ve diğer grupların ise anlamlılık ifade etmediği görülmüştür.

Çizelge 4.12. Streptozotosin ile indüklenmiş diyabetik sıçanlarda *Arum ruplicola*'nın toprak üstü ekstraktının 25 günlük muamelesinden sonra çeşitli dokularındaki MDA düzeyleri

Dokular	MDA					
	KONTROL X ± SD	DK X ± SD	DAK X ± SD	DAR-1 X ± SD	DAR-2 X ± SD	DAR-3 X ± SD
Eritrosit nmol/mL	6.04±0.33	9.17±0.16 ^a	3.67±0.78 ^{a,b}	4.64±0.75 ^{a,b}	2.91±0.54 ^{a,b}	4.31±0.33 ^{a,b}
Böbrek nmol/g	10.20±0.38	11.26±0.16 ^a	15.54±0.98 ^{a,b}	16.82±0.42 ^{a,b}	15.03±0.18 ^{a,b}	14.89±0.50 ^{a,b}
Karaciğer nmol/g	8.11±0.56	12.20±0.41 ^a	8.62±0.34 ^b	7.97±0.17 ^b	5.67±0.17 ^{a,b}	6.09±0.54 ^{a,b}
Beyin nmol/g	6.06±0.38	6.01±0.47	7.36±0.37 ^{a,b}	6.04±0.73	5.61±0.31 ^a	9.08±0.56 ^{a,b}

a: Kontrol grubu ile DK, DAK, DAR-1, DAR-2 ve DAR-3 grupları arasındaki fark anlamlıdır ($p \leq 0.05$).

b: DK grubu ile DAK, DAR-1, DAR-2 ve DAR-3 grupları arasındaki fark anlamlıdır ($p \leq 0.05$).



a: Kontrol grubu ile DK, DAK, DAR-1, DAR-2 ve DAR-3 grupları arasındaki fark anlamlıdır ($p \leq 0.05$).

b: DK grubu ile DAK, DAR-1, DAR-2 ve DAR-3 grupları arasındaki fark anlamlıdır ($p \leq 0.05$).

Şekil 4.16. Streptozotosin ile indüklenmiş diyabetik sıçanlarda *Arum ruplicola*'nın toprak üstü ekstraktının 25 günlük muamelesinden sonra çeşitli dokularındaki MDA düzeyleri.

Çizelge 4.12'ye göre eritrosit MDA değerlerinde; NK grubuna göre DK grubu anlamlı derecede artış ($p \leq 0.05$) gözlemlendi. Normal kontrol ve diyabet kontrol ile yapılan

grup karşılaştırmalarında diğer tüm grupların anlamlı derecede azalış ($p \leq 0.05$) olduğu saptandı.

Çizelge 4.12'ye göre böbrek MDA değerlerinde; normal kontrol ve diyabet kontrol ile yapılan grup karşılaştırmalarında tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı artma ($p \leq 0.05$) bulundu.

Çizelge 4.12'ye göre karaciğer MDA değerlerinde; DAR-2 ve DAR-3 gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı azalma ($p \leq 0.05$) gözlenirken, DK grubunda ise anlamlı artma ($p \leq 0.05$) bulundu. DAK, DAR-1 gruplarında kontrol grubu ile kıyaslama sonuçlarının ise istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı tespit edildi. Tüm diyabetik grupları DK grubu ile kıyasladığımızda sonuçlarının istatistiksel olarak azaldığı ($p \leq 0.05$) görüldü.

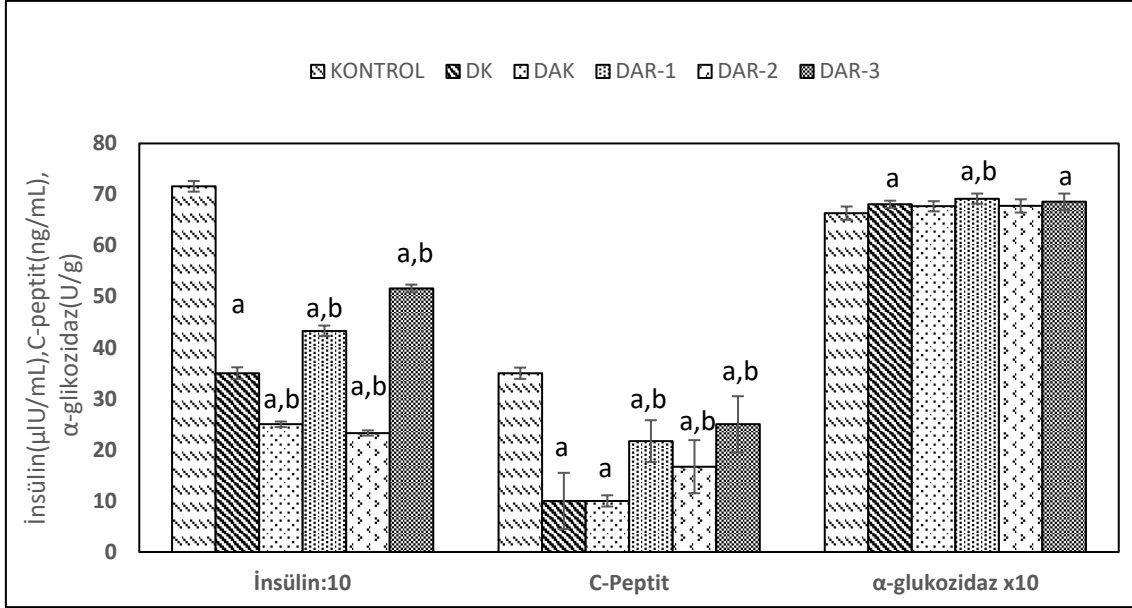
Çizelge 4.12'ye göre beyin MDA değerlerinde; DAK ve DAR-3 gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı artma ($p \leq 0.05$) gözlenirken, DAR-2 grubunda ise anlamlı azalma ($p \leq 0.05$) ve DK ve DAR-1 gruplarının da kontrol grubu ile kıyaslama sonuçlarının istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı görüldü. DAK ve DAR-3 gruplarında DK grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı artma ($p \leq 0.05$) bulundu. Diğer gruplarda ise DK grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı artma veya azalma olmadığı gözlemlendi.

Çizelge 4.13. Streptozotosin ile indüklenmiş diyabetik sıçanlarda *Arum rupicola*'nın toprak üstü ekstraktının 25 günlük muamelesinden sonra insülin, c-peptit ve ince bağırsak dokusundaki α -glukozidaz enzim aktivitesi değerleri

Dokular	insülin, c-peptit , α -glukozidaz					
	KONTROL	DK	DAK	DAR-1	DAR-2	DAR-3
	X \pm SD	X \pm SD	X \pm SD	X \pm SD	X \pm SD	X \pm SD
İnsülin (μ U/mL)	71.61 \pm 1.16	35 \pm 1.04 ^a	25 \pm 0.54 ^{a,b}	43.32 \pm 1.30 ^{a,b}	23.33 \pm 0.51 ^{a,b}	51.64 \pm 0.75 ^{a,b}
C-Peptid (ng/mL)	35 \pm 1.16	10 \pm 1.10 ^a	10 \pm 1.14 ^a	21.72 \pm 4.12 ^{a,b}	16.77 \pm 5.27 ^{a,b}	25 \pm 5.59 ^{a,b}
α -Glukozidaz (U/g)	66.34 \pm 1.30	68.08 \pm 0.73 ^a	67.69 \pm 1	69.18 \pm 1 ^{a,b}	67.76 \pm 1,30	68.58 \pm 1.60 ^b

a: Kontrol grubu ile DK, DAK, DAR-1, DAR-2 ve DAR-3 grupları arasındaki fark anlamlıdır ($p \leq 0.05$).

b: DK grubu ile DAK, DAR-1, DAR-2 ve DAR-3 grupları arasındaki fark anlamlıdır ($p \leq 0.05$).



a: Kontrol grubu ile DK, DAK, DAR-1, DAR-2 ve DAR-3 grupları arasındaki fark anlamlıdır ($p \leq 0.05$).
 b: DK grubu ile DAK, DAR-1, DAR-2 ve DAR-3 grupları arasındaki fark anlamlıdır ($p \leq 0.05$).

Şekil 4.17. Streptozotosin ile indüklenmiş diyabetik sıçanlarda *Arum rupicola*'nın toprak üstü ekstraktının 25 günlük muamelesinden sonra serum insülin, C-peptit düzeyleri ve ince bağırsak dokusu α -glukozidaz aktivite düzeyleri.

Çizelge 4.13'e göre gruplarda insülin değerlerinde; NK grubuna göre tüm diyabetik gruplarında anlamlı ($p \leq 0.05$) azalış tespit edildi. DK grubuna göre DAK ve DAR-2 gruplarında anlamlı azalma ($p \leq 0.05$) görülürken DAR-1 ve DAR-3 gruplarında diyabetik grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı artış ($p \leq 0.05$) bulundu.

Çizelge 4.13'e göre C-peptit değerlerinde; Tüm diyabetik grupları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı azalma ($p \leq 0.05$) tespit edildi. DAR-1, DAR-2 ve DAR-3 gruplarında DK grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı artma ($p \leq 0.05$) bulunurken DAK grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı artma veya azalma olmadığı gözlemlendi.

Çizelge 4.13'e göre ince bağırsak dokusu α -glukozidaz değerlerinde; DK, DAR-1 ve DAR-3 gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı artma ($p \leq 0.05$) gözlenirken, DAR-2 ve DAK gruplarının kontrol grubu ile kıyaslama bulgularının istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı görüldü. DAR-1 grubunda DK grubuna göre anlamlı artma ($p \leq 0.05$) bulundu. Diğer gruplarda ise DK grubuna göre anlamlı artma veya azalma olmadığı gözlemlendi.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Yapılan çalışmada STZ ile deneysel diyabet oluşturulan sıçanlara, 25 gün süresince halk arasında diyabet tedavisinde antihiperglisemik olarak kullanılan *Arum rupicola* ekstraktı uygulandı. Kullandığımız ekstraktın antihiperglisemik yönünü gözlemek adına uygulama süresince glukoz değerleri ölçüldü. Deneme süreci sonunda kullandığımız bitki ekstraktının glisemik indeks ve hastalığın gidişatı üzerine etkisini gözlemek için hemoglobin A1c (HbA1c) değerleri, diyabette gelişebilecek komplikasyonlardan nefropati üzerine olumlu etkilerini gözlemek için serum kreatinin ve üre değerleri, karaciğer üzerindeki etkilerini gözlemek için karaciğer hasarı belirteçleri olan serum AST, ALT ve LDH enzim seviyelerine bakıldı. Ekstraktlarımızın diyabette etkilenen metabolik yollardan biri olan lipid metabolizması üzerindeki etkilerini gözlemek için lipid profili (TG, TC, LDL-c ve HDL-c) düzeyleri saptandı.

Diyabette yüksek glukoz düzeylerinin indüklediği oksidatif stres, diyabete bağlı komplikasyonların gelişiminde önemli bir rol alır (Goh ve Cooper, 2008). Bu nedenle, çalışmamızda kullandığımız ekstraktın oksidatif stresi azaltma ve antioksidan kapasite üzerinde etkili olma yoluyla diyabet komplikasyonlarını önleyebilme yönündeki etkilerini gözlemleyebilmek için; deneme süreci sonunda lipid peroksidasyon göstergesi olan MDA düzeyleri, antioksidan kapasiteyi oluşturan enzimlerden CAT, SOD, GSH-Px, GST, GR aktiviteleri ile enzim olmayan antioksidanlardan GSH seviyeleri ve bağırsakta alfa glikozidaz enzim seviyeleri ölçüldü. Diyabet oluşturulması için kullanılan STZ pankreasın langerhans adacıklarındaki beta hücrelerini etkileyerek bu hücreleri yok etmesi veya işlevsiz hale getirilmesi organizmadaki oksidatif stres oluşumunu tetiklemektedir. Dolayısıyla, serbest dolaşımda bulunan glukozun hücre içerisine alınması olayını tetikleyen insülin yetersizliği ve/veya insülin direncinin aşırı artması sonucu meydana gelen anormallik metabolizmayı olumsuz etkilemektedir. Özellikle kan dolaşımdaki yüksek glikoz konsantrasyonu, glikoz taşıyıcı moleküllerin (GLUT) zarar görmesi nedeniyle glukoz istenilen düzeyde hücre içerisine alınamamaktadır. Serbest kan dolaşımındaki bu denli glukozun oluşu ve kalışı zamanla hücrelere, dokulara ve dolayısıyla organizmaya sinsice zarar vererek oksidatif strese

neden olur. Diyabetin ortaya çıkması ve gelişmesinde oksidatif stresin rolü iyi bilinmektedir. Kronik hiperglisemi, reaktif oksijen türlerinin aşırı üretimi ile vücudun redoks dengesinin değişmesine neden olarak oksidatif strese katkıda bulunmaktadır (Prasath ve Subramanian, 2013).

STZ indüklü diyabet ağırlık kaybı ile karakterizedir (Eleazu ve ark., 2013). Diabetes mellitus (DM), kan glikoz düzeyinde artışa, bireylerin kilo kayıplarına sebebiyet veren, karbonhidrat, protein ve lipid metabolizmasını etkileyen oldukça kompleks bir metabolik hastalıktır. STZ ile yapılan deneysel diyabet modeli çalışmalarında, deneklerde kilo kayıpları, kan glikoz düzeyinde artış, endokrin pankreasta hasar ve buna bağlı olarak insülin hormon seviyesinde azalma meydana gelmektedir (Hayıroğlu ve ark., 2016). Canlı ağırlıkları ile birlikte sıçanların su ve yem tüketimleri kaydedilerek, bu tüketimlerin 25 günlük aritmetik ortalaması hesaplandı.

Çizelge 4.1'e göre ratların su ve yem tüketiminde; DK, DAK, DAR-1, DAR-2 ve DAR-3 gruplarında kontrol grubuna göre artış ($p \leq 0.05$) gözlenirken su tüketiminde DAK, DAR-1 ve DAR-3 gruplarında DK grubuna göre anlamlı azalma olduğu ($p \leq 0.05$) saptandı.

STZ ile deneysel diyabet oluşturulan ratlarda ağırlık kaybı çok karşılaşılan bir durum olup, diyabet hastalığının en bilinen semptomlarından biridir. Birçok çalışmada diyabetik sıçanlarda ağırlık kaybı gözlenmiştir. (Hayıroğlu ve ark. 2016, Delibaş ve Kılınç, 2003; Nain ve ark., 2012; Bingöl ve Kocamış, 2013; Ozkol ve ark., 2013; Demir ve Yılmaz, 2014). STZ indüklü diyabet şiddetli vücut ağırlığı ile karakterizedir ve yapısal proteinler vücut ağırlığına büyük katkıda bulunduğundan, vücut ağırlığındaki kayıp yapısal proteinlerin kaybı veya dejenerasyonundan kaynaklanmaktadır (Eleazu ve ark., 2013). Diabetli 2625 bireyin katıldığı uzun süreli (>15 yıl) bir çalışmada; normal kilolu veya çalışma süresi boyunca kilo kaybeden diyabetli bireylerde, fazla kilolu diyabetli bireylere oranla daha yüksek oranda mortalite gözlenmiştir (Carnethon ve ark., 2012). Deneysel diyabet oluşturulan sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada diyabetik kontrol grubu vücut ağırlıklarında normal kontrol grubuna göre anlamlı ($p \leq 0.05$) azalma (% 12.5) ve bitki ekstraktlarının verildiği gruplarda (200 mg/kg, 400mg/kg) sırasıyla; % 7.1 ve % 7.8 ağırlık artışı kaydedildiği bildirilmiştir (Ahmad ve ark., 2014). Glukoz metabolizması üzerinde yaptıkları çalışmada hipoglisemik ajanların diyabetik ratlarda kilo kaybını veya artışını önlemede etkili olduklarını belirtmişlerdir.

Diğer bir çalışmada diyabetik ratların vücut ağırlıklarında kontrol grubuna göre anlamlı ($p \leq 0.05$) azalma, bitki ekstraktının verildiği diyabetik grupta ise diyabetik kontrol grubuna göre önemli artma ($p \leq 0.05$) kaydedildiği bildirilmiştir (Verma ve ark., 2013).

Çalışmamızda Çizelge 4.1'e göre NK grubunda son ağırlık ölçümünde ilk ağırlık ölçümüne göre anlamlı artış gözlemlendi. DAK, DK, DAR-1, DAR-3 diyabetik gruplarının son vücut ağırlık ölçümlerinde ilk ağırlığa göre anlamlı ($p \leq 0.05$) bir ağırlık kaybı gözlemlendi. Ratlarda gözlenen vücut ağırlığındaki kayıp yapısal proteinlerin kaybı veya dejenerasyonundan kaynaklandığını düşünebiliriz. DAR-2 grubunda ise ilk ve son ağırlık ölçümleri arasında bir anlamlılık gözlenmedi. Bu grupta yapısal proteinin kaybı veya dejenerasyonunun engellendiği düşünülebilir.

Deneme süresince her beş günde bir sıçanların akarboz veya bitki ekstraktı verilmeden hemen önceki (0. saat) kan glukoz değerleri ile verildikten sonraki 1. ve 2. saatlerdeki kan glukoz değerleri glukoz ölçer cihazı ile ölçüldü. 25 gün süren çalışma boyunca 5 günde bir ölçülen kan glukoz değerlerinin ($25/5=5$ kez) aritmetik ortalamaları alındı.

Çalışmamızda Çizelge 4.2'ye göre: Bitki ekstraktı uygulanan grupların kan glukoz düzeylerinde gözlenen DAR-1, DAR-2 ve DAR-3 grupları için; ekstre uygulamasından sonraki 2. saatlerdeki kan glukoz değerlerinde uygulama öncesi (0. saat) kan glukoz değerine göre anlamlı ($p \leq 0.05$) azalmanın, kullandığımız bitkinin içerdiği antioksidan etkiye sahip olan maddelerin gerek diyabet ve gerekse serbest radikal oluşumu üzerindeki engelleyici etkilerinden kaynaklandığı düşünülebilir.

Deneysel diyabet oluşturulan sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada; diyabetik ratlarda kan glukoz seviyesinin kontrol grubundaki ratlara göre 2.5-3.5 kat arttığı, bitki ekstraktının verildiği diyabetik grupta keskin bir şekilde düştüğü raporlanmıştır (Kumar ve ark., 2015). Birçok çalışmada bitkilerin antidiyabetik amaçla kullanıldığı; diyabetik kontrol grubunun kan glukoz değerlerinde normal kontrol grubuna göre anlamlı ($p \leq 0.05$) artma, bitki ekstraktlarının verildiği diyabetik gruplarda ise diyabetik kontrol grubuna göre önemli azalma veya iyileşme gözlemlendiği belirtilmiştir (Daisy ve ark., 2009; Ramachandran ve ark., 2012; Eleazu ve ark., 2013; Ahmad ve ark., 2014). Dogan ve ark. (2015), deneysel diyabet oluşturdukları sıçanlara bitki ekstresi uygulandıktan sonra 1. 3. ve 6. saatlerdeki kan glukoz değerlerinin, ekstre verilmeden önceki (0. saat) kan glukoz değerlerine göre anlamlı derecede ($p \leq 0.05$) düştüğünü kaydetmişlerdir.

Bilindiği gibi bitkiler antioksidan etkiye sahip olan çok önemli maddeler içerirler. Flavonoidler, fenolik bileşiklerden bitkilerin sebze ve meyvelerinde en yaygın ve en çok bulunanıdır. (Schinella ve ark., 2002; Tepe ve ark., 2005). Bitkilerin içerdiği bu maddelerin şeker hastalığı ve serbest radikal oluşumunu engellediği; ayrıca çeşitli alkaloidler, flavonoidler, polifenolik bileşikler ve hidrolize edilebilir taninlerin glukoz esterlerinin güçlü antioksidan etkiye sahip oldukları bildirilmiştir (Du ve ark., 1975). Diğer bir çalışmada ise; yüksek yağlı diyetle beslenen obez hiperglisemik farelerin daha sonradan antosiyanince zengin diyetle beslenmesi sonucu, insülin dirençlerinin ve yüksek şekerlerinin düştüğü bildirilmiştir (Rojo ve ark., 2012).

Glikolize hemoglobin (HbA1c), hemoglobinin glikasyonu sonucu oluşmaktadır. Ortalama eritrosit ömrü 120 gün olduğu için HbA1c değeri ortalama 2-3 aylık kan glukoz düzeyininin yansıması olarak gösterilmektedir (Powers ve ark., 2008). Diyabet ön tanısı ile araştırılan olgularda hipergliseminin süresi konusunda, tedaviye başlama kararında ve izleminde HbA1c önemli bir parametredir (Meurice ve ark., 2011). HbA1c, diyabetik hastalarda glisemik kontrolü takip için kullanılmakta ve kronik diyabetik komplikasyonların gelişimi ve ilerlemesi ile ilgili altın standart olarak kabul edilmektedir (Nathan ve ark., 2005; Holman ve ark., 2008). Tip 2 diyabet hastalarında HbA1c düzeyindeki dalgalanmaların kalp ve damar hastalıkları riskinde yükselmeye sebep olabileceği bildirmiştir (Bouchi ve ark., 2012). Yüksek kan glukozunun HbA1c düzeyinde artışa sebep olmakla beraber, uzun dönemli diyabetik vasküler komplikasyonların oluşumunda da rolü olabileceği belirtilmiştir (Koga ve ark., 2013). Attanayake ve ark. (2014) tarafından, diyabetik kontrol grubundaki sıçanların HbA1c ve kan glukoz değerlerinde kontrol grubuna göre artış, bitki ekstraktı ve glibenklamid (antihipergisemik ilaç) ile tedavi edilen diyabetik ratların kan glukoz ve HbA1c değerlerinde ise diyabetik kontrol grubuna göre düşüş olduğu bildirilmiştir. Diğer bazı çalışmalarda; diyabetik kontrol grubunun kan glukoz ve HbA1c değerlerinde kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan önemli artma, bitki ekstraktının verildiği diyabetik gruplarda ise diyabetik kontrol grubuna göre anlamlı azalma bulunduğu bildirilmiştir (Kumar ve ark., 2009; Ramachandran ve ark., 2012; Dogan ve ark., 2015).

Çalışmamızda Çizelge 4.3'ye göre deneme sonunda alınan kanda, glukoz ve HbA1c değerlerinin tüm diyabetik gruplarda kontrol grubuna göre anlamlı ($p \leq 0.05$) artış görüldü. Bu artışın, sıçanlarda glukoz metabolizmasının olumsuz etkilenmesi

sonucu glisemik kontrolün yetersiz olmasından kaynaklandığı sonucuna varılabilir. DAR-2 gruplarında diyabet kontrol grubuna göre glukoz, HbA1c değerlerin anlamlı ($p \leq 0.05$) düşüşünün ise, bu gruplarda bitki ekstraktının glukoz metabolizması üzerindeki olumlu etkisinin sonucu olarak glisemik kontrolün daha iyiye doğru gitmesinden kaynaklandığı söyleyebiliriz.

Üre böbreklerden itrah edildiğinden klinikte özellikle böbrek fonksiyon testi olarak kullanılmaktadır; akut ve kronik nefritler, pyelonefrit, hidronefroz ve diğer destrüktif böbrek hastalıkları gibi durumlarda kandaki değeri yükselmektedir. Kreatinin miktarındaki artış klinik açıdan önemlidir ve genelde üre miktarını arttıran her hastalıkta kreatinin miktarıda artar. Nefrit, idrar yolları tıkanması, renal yetmezlikler kanda kreatinin miktarının arttığı durumlar arasındadır (Mehmetoğlu ve ark., 2004). Kronik böbrek hastalığının başlıca sonuçlarından biri, normalde böbrekle atılan metabolik atıklardan olan üre ve kreatininin kandaki miktarının önemli derecede artmasıdır (Vaidya ve ark., 2008). Renal disfonksiyon veya diğer böbrek rahatsızlıklarında kanda kreatinin seviyesi artar ve bu durum genellikle kan üre azotundaki artışla birlikte (Walsh ve Dempsey, 2002). Diyabetik nefropati diyabetin en yaygın komplikasyonlarından biri olup aktif tedavi olmadıkça son basamak renal hastalıklara (ESR) dönüşür (Qin ve ark., 2015). Kreatinin ve ürenin böbrek homeostazında önemli rolleri olup, bunlar diyabetten etkilenebilen parametrelerdir. Diyabetle ilgili bir çalışmada serum bilirubin ve kreatinin seviyelerindeki artışın diyabetteki böbrek hasarına (nefropati) işaret ediyor olabileceği bildirilmiştir (Nishioka ve ark., 2006). Bir çalışmada üre ve kreatinin seviyelerindeki artış nedeninin, diyabetin sebep olduğu oksidatif stres neticesinde ksantin oksidaz, lipid peroksidasyonu, triasilgliserol ve kolesterol artışı ile karakterize metabolik hasar olabileceği bildirilmiştir (Madinov ve ark., 2000; Anwar ve Meki, 2003). Gerçekleştirilen diğer bazı çalışmalarda; diyabet kontrol grubunda normal kontrol grubuna göre üre ve kreatinin değerlerinin istatistiksel açıdan anlamlı derecede arttığı, antihiperglisemik etkisinin olduğu düşünülen bitki ekstraktlarının verildiği diyabetik gruplarda ise diyabetik kontrol grubuna göre anlamlı derecede azaldığı bildirilmiştir (Ramachandran ve ark., 2012; Özkol ve ark., 2013; Eleazu ve ark., 2014; Dogan ve ark., 2015). Bir başka çalışmada ise STZ ile indüklenmiş ratlarda zeytin yapraklarından elde edilen ekste diyabetik ratlarda

yükselmiş olan üre ve kreatinin değerlerini düşürerek normal kontrol grubuna yaklaştırdığı gözlenmiştir(Afify ve ark., 2018).

Bu çalışmada Çizelge 4.3'ye göre üre tüm diyabetik gruplarda kontrol grubuna göre anlamlı ($p \leq 0.05$) derecede arttığı saptanırken kreatinin değerlerinde ise DK grubunda kontrol grubuna göre anlamlı artma ($p \leq 0.05$) saptandı. Çalışmamızda üre ve kreatinin değerlerinde yüksek olması bu artışların diyabetin neden olduğu oksidatif stres neticesinde gerçekleşen metabolik hasarın bir sonucu olduğu düşünülebilir. Ekstraktların verildiği diyabetik gruplarda (üre:DAR-1, kreatinin: tüm ekstrakt grupları) diyabetik kontrol grubuna göre gözlenen anlamlı ($p \leq 0.05$) düşüşlerin ise çalışmamızda kullanılan bitki ekstraktlarının böbreklerde diyabet kaynaklı oksidatif stresi azaltmak yoluyla metabolik hasarı engellemesinden kaynaklandığı sonucuna varılabilir.

Diyabet 21. Yüzyılın en ilgi çekici hastalıklarından olup temel biyokimyasal yolları (karbonhidrat, protein ve lipid metabolizması) etkilemektedir (Ime ve ark., 2011; Karau ve ark., 2012). Diyabetes mellitus hiperglisemi, hiperkolesterolemi ve hipertrigliseridemi ile karakterize bir durumdur (Akansha ve ark., 2009). Lipid ve protein metabolizmasındaki anormal değişiklikler diyabetik komplikasyonların ilerleyişinden sorumludur (Ramachandran ve ark., 2012). İnsan ölüm nedenlerinden biri olan kalp hastalıklarına plazmadaki yüksek kolesterol düzeyinin neden olabileceği belirtilmiştir (Golzadeh ve ark., 2012). Diyabet ve lipid profili arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada hiperkolesterolemi, hipertirgliseridemi ve lipoproteinlerin diyabette gözlenen ve koroner arter hastalığı için risk faktörü oluşturan ana lipid anomalileri olduğu sonucuna varılmıştır (Smith ve Lall, 2008). Yüksek kolesterol ve düşük HDL-c konsantrasyonları endotel disfonksiyonu ve inflamasyonunu artırmakta ve bunun sonucunda ateroskleroz oluşmaktadır (Abdulkerimi ve ark., 2011). Epidemiyolojik ve bilimsel kanıtlar ışığında; total yağ alımı ve hücrel kolesterol kompozisyonunun, insanlarda koroner kalp hastalığı, kanser, diyabet, depresyon ve alzheimer hastalığı dahil birçok hastalıkla güçlü bir ilişkisi olduğu bildirilmiştir (Okuyama ve ark., 1997; Henning ve Watkins, 1998; Katan, 2000; Ayerza ve ark., 2002; Mickihawa, 2003). Diyabetle ilgili bir çalışmada STZ indüklü diyabetik ratların serum TG, TC ve VLDL-c (çok düşük dansiteli kolesterol) seviyelerinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı artma, HDL-C düzeyinde anlamlı azalma; bitki ve refrans maddenin verildiği diyabetik gruplarda diyabetik kontrol grubuna göre TG,

TC ve VLDL-c seviyelerinde azalma HDL-c düzeyinde ise artma gözlemlendiği bildirilmiştir (Kumar ve ark., 2015). Dogan ve ark. (2015), deneysel diyabet oluşturdukları ratlarda artan TC, TG ve LDL-c düzeylerinin bitki ekstraktının verildiği diyabetik gruplarda tekrar normal düzeye doğru düşme gösterdiğini belirtmişlerdir. Diğer bazı çalışmalarda STZ ile diyabet oluşturulan ratların TC, TG ve LDL-c değerlerinde kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan önemli artma, HDL-c değerinde azalma; Bitki ekstraktlarının verildiği diyabetik gruplarda TC, TG ve LDL-c değerlerinde diyabetik kontrol grubuna göre önemli ($p \leq 0.05$) azalma, HDL-c değerinde ise artma gözlemlendiği belirtilmiştir (Ramachandran ve ark., 2012; Özkol ve ark., 2013; Ahmad ve ark., 2014).

Çalışmamızda Çizelge 4.4'ye göre diyabetik ratlarda NK grubuna göre; trigliserid değerlerinde DK ve DAR-1 gruplarında, total kolesterol değerlerinde DK, DAR-1, DAR-2 ve DAR-3 gruplarında, LDL-kolesterol değerlerinde DK, DAK, DAR-1, DAR-2 ve DAR-3 gruplarında, HDL-kolesterol değerlerinde; DAR-1, DAR-2 ve DAR-3 gruplarında değerlerin anlamlı ($p \leq 0.05$) olarak arttığı, ekstrakt verilen gruplarda ise diyabetik kontrol grubuna göre; trigliserid değerlerinde DAR-2 ve DAR-3 gruplarında, total kolesterol değerlerinde DAR-2 grubunda anlamlı ($p \leq 0.05$) derecede azaldığı görülmüştür. LDL-kolesterol ve HDL-kolesterol değerlerinde DK grubuna göre ekstre verilen gruplarında anlamlı ($p \leq 0.05$) artış saptandı. Bu sonuçlardaki dalgalanmalar, kullandığımız ekstraktın lipid metabolizmasında meydana gelen diyabet kaynaklı olumsuz değişiklikleri azaltarak, diyabetik komplikasyonların ilerleyişini önleyebildiği şeklinde yorumlanabilir.

AST, ALT ve LDH hücresel enzimlerdendir. Hücre içi düzeyleri hücre dışına oranla çok yüksek olduğu için serum veya plazmada bu enzimlerde gözlenen en ufak artış hücresel hasarın belirtileridir. Enzimlerdeki aktivite değişikliklerinin ölçülmesi ile hastalık durumunda patolojik değişikliklerin yapısı ve konumu belirlenmeye çalışılmaktadır (Ersöz, 2002). AST ve ALT karaciğer hasarında ilk akla gelen enzimlerdir (Şentürk ve ark., 2004). Bu enzimlerin kandaki seviyesi kronik veya akut karaciğer hasarından sonra artmaktadır (Ersöz, 2002). AST herhangi bir organa özel değildir. AST aktivitesindeki yükselme en yaygın hepatosellüler hastalıklarda gözlenebilir (Leanerts ve ark., 2005; McKenna ve ark., 2006). Karaciğer hücrelerinde yaralanma veya nekroz söz konusu olduğunda dolaşımdaki düzeyleri yükselen

enzimlerden en klasik olanı ALT parametresidir (Şentürk ve ark., 2004). Yapılan bir çalışmada karaciğer hasarında LDH düzeyinde karakteristik değişimler gözlenmiştir (Shimizu ve Ichihara, 2015). Diyabetle ilgili birçok çalışmada ALT, AST ve LDH düzeylerinde önemli değişimler gözlemlendiği bildirilmiştir. Diyabetle ilgili yapılan bir çalışmada, diyabetik kontrol grubunda normal kontrol grubuna göre serum ALT ve LDH düzeyleri artarken bitki ekstraktının verildiği diyabetik grupta diyabetik kontrol grubuna göre serum ALT ve LDH düzeylerinin düştüğü belirtilmiştir (Mohammed ve ark, 2016). Özkol ve ark. (2013); Dogan ve ark. (2015), diyabetik ratlarda AST, ALT ve LDH düzeylerinde normal kontrol grubuna göre anlamlı ($p \leq 0.05$) artma, bitki ekstraktının verildiği diyabetik gruplarda ise diyabetik kontrol grubuna göre anlamlı ($p \leq 0.05$) azalma kaydettiklerini belirtmişlerdir. Yine diğer bazı çalışmalarda, STZ indüklü deneysel diyabet oluşturulan diyabet kontrol grubunun serum AST ve ALT düzeylerinde normal kontrol grubuna göre anlamlı ($p \leq 0.05$) artma, bitki ekstraktı verilen diyabetik ratlarda ise diyabetik kontrol grubuna göre anlamlı ($p \leq 0.05$) azalma bulunduğu belirtilmiştir (Ramachandran ve ark., 2012; El Shafey ve ark., 2013).

Çalışmamızda Çizelge 4.5'ye göre diyabetik gruplarda normal kontrol grubuna göre ALT, LDH ve AST artışının ($p \leq 0.05$) diyabet kaynaklı karaciğer hasarını gösterdiği; bitki ekstraktlarının verildiği tüm diyabetik gruplarda ALT, AST ve LDH değerlerinin diyabetik kontrol grubuna göre düşmesinin ($P \leq 0.05$), kullanılan bitki ekstraktların diyabet kaynaklı karaciğer hasarını önlemede olumlu etkilerinin olmasından kaynaklandığını gösterebilir.

SOD enzimi, oksijeni kullanan hücreleri süperoksit serbest radikallerinin zararlı etkilerinden korumakta ve bunun sonucunda lipid peroksidasyonunu inhibe ettiği gözlenmiştir. Oksidatif strese neden olan etkenlerin dozlarına ve oksidatif stresin büyüklüğüne bağlı olarak gelişen adaptasyonla beraber, hücredeki SOD aktivitesi artmaktadır (Akkuş, 1995). Serbest radikal artışına bağlı olarak lipid peroksidasyonun uzun süre devam etmesiyle hücresel antioksidan savunma sisteminin aşılması neticesinde, sülfür içeren aminoasitlerin reaktif oksijen türleri ile oksitlenmesi ve proteinlerin üç boyutlu yapılarının bozulmasıyla enzim aktivitelerinde azalma görülmüştür (Meister ve Anderson, 1983; Akkuş, 1995). Doddigarla ve ark. (2015) tarafından bildirildiğine göre Ookawara ve arkadaşları, SOD'un istenmeyen aşırı ROS üretiminden kaynaklı nonenzimatik glikasyonu sonucu parçalanmasının, onun

konsantrasyonunu düşürebileceğini göstermiştir. Doddigarla ve ark (2015), diyabetik hastaların serum SOD aktivitelerinde normal kontrol grubuna göre düşüş gözlemlediklerini ve artan glisemik indeksle SOD düşüşü arasında bir korelasyon olduğunu bildirmişlerdir. Ramachandran ve ark. (2012), diyabetik ratların böbrek ve karaciğer dokularında kontrol grubuna göre SOD aktivitesinde gözlenen azalmayı, diyabette süperoksit radikallerinin artmasına; bitki ekstraktı ile tedavi edilen diyabetik grupta bu enzim düzeyinin diyabetik kontrol grubuna göre artmasını ise verilen bitkinin serbest radikal kaynaklı hasara karşı koruyucu etkisine bağlamışlardır. Kumar ve ark. (2009), diyabetik ratların eritrositlerinde SOD aktivitesinin azaldığını bitki ekstraktı ile tedavi edilen diyabetik grupta aynı enzim aktivitesinin diyabetik kontrole göre arttığını bildirmişlerdir. Önceki çalışmalarda SOD aktivitesinin diyabetik ratlarda düştüğünü, ekstrakt-diyabet gruplarında arttığını bildirmişlerdir (Singu ve Kakkar 2009; Parven ve ark., 2010; Visweswara ve ark., 2012; Dogan ve ark., 2015).

Bu çalışmada Çizelge 4.6'ya göre SOD aktivitelerinin eritrosit ve karaciğerde DK grubu ile NK grubu değerlerinde anlamlılık gözlenmedi. Böbrek ve beyin dokularında DK grubu NK grubuna göre anlamlı ($p \leq 0.05$) azalış saptandı. Bu azalma oksidatif streslerin büyüklüğüne bağlı olarak hücredeki SOD aktivitesi düştüğü düşünülmektedir. Eritrosit DAR-3, beyin DAR-1, DAR-2, DAT-3 gruplarında DK grubuna göre anlamlı ($p \leq 0.05$) derecede artış olması bitki ekstresinin antioksidan özelliğinden kaynaklandığı düşünülebilmektedir.

Katalaz (CAT) enzimi, redoks dengesini sürdürmek için hidrojen peroksiti (H_2O_2) su ve moleküler oksijene indirgemektedir ki katalaz aktivitesindeki değişiklik, biyomarker olarak organizmanın redoks durumunu gösterilebilmektedir (Lushchak, 2011). Katalaz ekspresyonu diyabet, hipertansiyon, vitilligo, alzheimer gibi hastalıklarla da ilişkilendirilir (Goth ve ark., 2004; Kodykova ve ark., 2014). CAT enzimi diğer antioksidan enzimlerle de yakından bağlantılıdır. SOD enzimi O_2^{\cdot} serbest radikalini H_2O_2 ye dismute eder, o da daha sonra CAT veya GHPx enzimi tarafından H_2O 'ya dönüştürülür (Visweswara Rao ve ark., 2012). CAT, hidrojen peroksit konsantrasyonu yüksekken daha etkindir; düşük hidrojen peroksit konsantrasyonlarında ise GSH-Px daha etkindir (Miller ve Baehner, 1990). Erukainure ve ark. (2012), CAT aktivitesinin diyabetik gruplarda kontrol grubuna göre arttığını; bitkisel liften zengin besinin verildiği diyabetik grupta ise diyabetik kontrol grubuna göre azaldığını ve diyabetik

ratlarda görülen bu artışın oksidatif strese karşı bir yanıt olduğunu bildirmişlerdir. Yine buna paralel olarak Cho ve ark. (2002), çalışmalarında diyabetik grupta artan katalaz aktivitesinin diabette oksidatif strese karşı telafi edici bir mekanizma ile olduğunu bildirmişlerdir. Diğer yandan STZ indüklü diyabetik sıçanların CAT aktivitelerinde kontrol grubuna göre azalma ve bitki veya referans hipoglisemik ajanların verildiği diyabetik gruplarda ise bu enzimin aktivitesinde diyabetik gruba göre artma gözlemlendiğini rapor edilmiştir (Bagri ve ark., 2009; El Shafey ve ark., 2013; Ozkol ve ark., 2013; Florence ve ark., 2014; Dogan ve ark., 2015). GSH serbest radikal aracılı hasarı engelleyen önemli bir endojen antioksidandır ve aynı zamanda serbest radikal temizleyicisi olan diğer enzimlerin önemli bir substratını oluşturur (Erukainure ve ark., 2012). Parveen ve ark. (2010), STZ indüklü diyabetin GSH seviyesi ve bunun yanı sıra GR, GST ve CAT aktitesini de azalttığını bildirmişlerdir.

Çalışmamızda Çizelge 4.7'ye göre böbrek, eritrosit, karaciğer ve beyin dokularında CAT enzim aktivitesinin diyabetik kontrol grubunda normal kontrol grubuna göre azaldığı saptandı. Ekstre verilen böbrek DAR-1, DAR-2 ve DAR-3, beyin DAR-1 gruplarında diyabetik sıçanların CAT aktivitesini artırarak değerleri kontrol grubuna yaklaştırdığını görülmektedir. Bu artışının artan oksidatif strese karşı verilen yanıtta yardımcı olduğu söylenebilir.

Glutatyon reduktaz NADPH aracılığı ile okside glutatyonunun (GSSG) redükte glutatyonuna (GSH) dönüşümünü katalizleyen antioksidan enzimdir (Komosinska-Vassev ve ark., 2004). Bu enzim aracılığıyla oksidatif stres boyunca redükte GSH yüksek oranda korunur (Deng ve ark., 2015). Singu ve Kakkar (2009); Parven ve ark., (2010); Dogan ve ark. (2015), diyabetik kontrol grubu ratlarında glutatyon reduktaz aktivitesinin normal kontrol grubuna göre düşük olduğunu, bitki ekstraktının verildiği diyabetik gruplarda bu enzim aktivitesinin diyabetik kontrol grubuna göre arttığını göstermiştir. Diyabetik insanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, GR aktivitesinde kontrol grubuna göre azalma bulunduğu belirtilmiştir (Aouacheri ve ark., 2015). GR aktivite azalması için yapılabilecek bir açıklama; insülin tarafından stimüle edilen pentoz-fosfat yolu aracılığıyla üretilen NADPH'nin diabette azalmış olmasıdır ki GR okside glutatyonu NADPH varlığında indirgemektedir (Komosinska-Vassev ve ark., 2005; Aouacheri ve ark., 2015). GR aktivite azalması için diğer bir açıklama; diabette sorbitol üretimi sonucu NADPH tükenmesinin GR aktivitesini de azalttığı şeklindedir.

Diğer yandan diyabetik kontrol grubunun çeşitli dokularında antioksidan enzimlerin arttığını (Cho ve ark., 2002; Genet ve ark., 2002; Kapoor ve ark., 2009), ve bu artışın artan oksidatif strese karşı bir telafi mekanizması sonucu (Cho ve ark., 2002; Genet ve ark., 2002) veya antioksidan enzim genlerinin aşırı ekspresyonu sonucu (Genet ve ark., 2002) meydana geldiğini bildiren çalışmalar da vardır.

Çalışmamızda Çizelge 4.8'ye göre böbrek, karaciğer ve beyin dokuları GR değerlerinde gösterilen çalışmalara da paralel olarak NK grubuna göre DK grubu anlamlı ($P \leq 0.05$) azalma görüldü. Bu azalma oksidatif stresin bir sonucu olabilir. Bitki ekstresi verilen eritrosit DAR-1, DAR-2 ve DAR-3, böbrek DAR-1, DAR-2 ve DAR-3, beyin DAR-1 ve DAR-2 gruplarında DK göre anlamlı artma gözlemlendi. Bu artış bitki ekstresinin serbest radikallerinin artışını kontrol altına alarak oksidan-antioksidan dengeyi yeniden sağlamış olabileceği sonucunu düşünebiliriz.

Glutasyon sistein içeren bir tripeptid olup; sisteinindeki tiyolü aracılığıyla direkt olarak hidroksil radikali, singlet oksijen ve elektrofilleri temizleyerek veya hidroperoksitlerin geniş bir aralığını detoksifiye eden GPx'in (glutasyon peroksidaz) kofaktörü olarak antioksidan aktivite göstermektedir (Rahman, 2007). Glutasyon, hücrelerin oksidatif hasardan korunmasında kritik rol alır (Kwon ve ark., 2003). Ayrıca GPx, GR ve GST gibi glutasyonla ilişkili enzimler en önemli hücrel antioksidan enzimlerdir (Dinçer ve ark., 2002). Özkol ve ark. (2013); Dogan ve ark. (2015), diyabetik ratların eritrosit GSH seviyelerinde kontrol grubuna göre azalma, bitki ile tedavi edilen diyabetik ratlarda ise diyabetik kontrol grubuna göre artma bildirmişlerdir. Ramachandran ve ark. (2012), diyabetik ratların karaciğer ve böbrek dokusu GSH seviyelerinde kontrol grubuna göre azalma, bitki ile tedavi edilen diyabetik ratlarda ise diyabetik kontrol grubuna göre artma bildirmişlerdir. Erukainure ve ark. (2012) tarafından; beyin dokusu GSH seviyesinin diyabetik grupta azaldığı, liften zengin besinle beslenen diyabetik ratlarda ise arttığı bildirilmiştir. Diyabetik insanlar üzerinde yapılan bir çalışmada; iyi kontrollü diyabetik hastalarda ($HbA1c < 6,2$) eritrosit GSH seviyesinin yetersiz kontrollü diyabetiklere ($HbA1c > 6,2$) göre daha yüksek olduğu, kontrol grubunda ise her iki gruba göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Dinçer ve ark., 2002). Diyabetle ilgili bir çalışmada düşük GSH seviyesinin oksidatif stresi yansıttığı bildirilmiştir (Erukainure ve ark., 2012). Bununla birlikte diyabetik gruplarda

kontrole göre daha yüksek GSH seviyelerinin kaydedildiği de bildirilmiştir (El Shafey ve ark., 2013).

Bu çalışmada Çizelge 4.9'ye göre tüm dokularda normal kontrol GSH seviyelerinde DK grubuna göre azalış gözlemlendi. Eritrosit DAR-1, böbrek DAR-1 ve DAR-2, karaciğer DAR-3, beyin DAR-1 ve DAR-3 bitki ekstraktlarının verildiği gruplarda GSH seviyelerinin diyabetik kontrol grubuna göre artması ise kullandığımız ekstraktın serbest radikal oluşumunu azaltması sonucu düşünülebilmektedir. GSH'ın hem doğrudan antioksidan hem de bazı antioksidan enzimlerin substratı olarak kullanılmasının bir sonucu olduğu düşünülebilir.

GSH-Px, GSH'ı kullanarak organik peroksit ve hidrojen peroksidin indirgenmesini katalizler. GSSG, GSH-Px aktivitesi sonucu oluşur ve oluşan bu GSSG, GR enziminin katalizlediği bir reaksiyonla GSH'a indirgenir (Dinçer ve ark., 2002). Lipid peroksidler de dahil diğer hidroperoksitler bu enzimin substratı olabilir, bu nedenle lipid peroksidasyonundan kaynaklanan hasarı tamir etmede önemli rol alır (Nakane ve ark., 1998). Lipid peroksid seviyelerinin komplikasyonlu diyabet hastalarında normal diyabet hastalarına göre daha yüksek olduğu ve lipid peroksit seviyesi ile diyabet komplikasyonları arasında pozitif korelasyon olduğu belirtilmiştir (Genet ve ark., 2013). Singu ve Kakkar (2009); Kumar ve ark. (2009); Parveen ve ark. (2010); Ramachandran ve ar. (2012); Visweswara Rao ve ark. (2012); Dogan ve ark. (2015), Diyabetik kontrol grubunda GSH-Px aktivitesinin azaldığını, antihiperglisemik etkisinin olduğu düşünülen bitki ekstraktlarının verildiği diyabetik gruplarda ise arttığını bildirmişlerdir. İnsanlar üzerinde yapılan başka bir çalışmada; diyabetik grupta kontrol grubuna göre GSH-Px aktivitesinin düştüğü bildirilmiştir (Aouacheri ve ark., 2015). Tüm bunların yanında çeşitli hastalıklardaki doku hasarında GSH-Px aktivitesinin arttığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Deneysel olarak alkol ile beslenen ratların karaciğerlerinde lipid peroksidasyonu ile GSH-Px aktivitesi artmış ve GSH-Px düzeyindeki bu artışın lipid peroksit üretimiyle ilgili olabileceği bildirilmiştir (Lizuka ve ark., 1991). Yine alkol kaynaklı karaciğer hastalığının başlangıcında toksik ajanlar tarafından oluşturulan GSH-Px aktivite artışı karaciğer hasarı ile açıklanmıştır (Cordero ve ark., 1996). Meister ve Anderson (1983); Akkuş (1995), enzim aktivitesinin lipid peroksidasyonu ve serbest radikallerin belli bir süre artışına paralel olarak artabileceğini; fakat Serbest radikal oluşumu ve lipid

peroksidasyonu artışının uzun süre devam etmesi durumunda, hücrel antioksidan savunma sisteminin aşılması sonucunda ise antioksidan enzim aktivitelerinde azalma olabileceğini bildirmişlerdir.

Çalışmamızda Çizelge 4.10'a göre eritrositte DAK grubunda hem normal hem de diyabetik kontrol grubuna göre azalma; böbrek dokusunda ise DAR-1 grubunda diyabetik kontrol grubuna göre azalma gözlemlendi. Karaciğer dokusunda ekstre verilen tüm diyabetik grupların DK grubuna göre anlamlı derecede düştüğü gözlenmiştir. Ekstrakt gruplarındaki azalma durumu ekstraktın serbest radikal etkinliğini azaltarak doku hasarının engellemesi sonucu hasar durumunda artan GSH-PX aktivitesini de düşürdüğüne işaret olarak düşünülebilir.

GST nükleofilik GSH tiyolü (-SH) ile karbon, azot veya sülfür atomu içeren nonpolar bileşiklerin konjugasyonunu katalize eden bir enzimdir (Hayes, 2005). GST, GSH ile elektrofilik ajanların konjugasyonunu sağlayarak bu ajanların daha stabil ve nontoksik hale getirilmesini sağlar; GSH tiyolü (-SH) reaktif oksijen türleri ile reaksiyona girmek için yeterince stabil değildir, bu nedenle konjugasyondan önce okside olabilir; GST bu molekül ile hidrojen bağı kurarak stabilize eder ve oksitlenmesini önler (Bilgin, 2014). Dogan ve ark. (2015), Diyabetik gruplarda artan GST enzim aktivitesinin bitki ekstraktının verildiği diyabetik gruplarda tekrar düştüğünü kaydetmişlerdir. Diyabetik kontrol grubunun çeşitli dokularında antioksidan enzimlerin arttığını bildiren çalışmalar (Cho ve ark., 2002; Genet ve ark., 2002; Kapoor ve ark., 2009) olduğu gibi, diyabetik kontrol grubunun çeşitli dokularında GST enzim seviyelerinin azaldığını (Kumar ve ark., 2009; Parveen ve ark., 2010; Özkol ve ark., 2013) ve tedavi edici bitki ekstraktının verildiği diyabetik gruplarda bu seviyenin tekrar arttığını (Kumar ve ark., 2009; Parveen ve ark., 2010) gösteren çalışmalar da mevcuttur. GST artışı genellikle oksidatif strese cevap olarak kabul edilir (Hayes., 2005). Genet ve ark. (2002); Cho ve ark. (2002), antioksidan enzim seviyelerindeki artışın artan oksidatif strese karşı bir telafi mekanizması sonucu veya antioksidan enzim genlerinin aşırı ekspresyonu sonucu meydana geldiğini bildirmişlerdir. Kumar ve ark. (2009), antioksidan enzim düzeylerinde gözlenen azalmanın artan serbest radikalleri temizlemek için enzim kullanımının artmasından kaynaklanıyor olabileceğini bildirmişlerdir.

Bu çalışmamızda Çizelge 4.11'ye göre eritrosit, böbrek ve karaciğer dokusu DK GST değerlerinde kontrol grubuna göre artış saptandı. Diyabetik gruplardaki GST artışı oksidatif strese karşı bir cevap olarak kabul edilebilir. Diyabetik gruplardaki artışın, artan oksidatif strese karşı antioksidan enzim genlerinin aşırı ekspresyonu sonucu gerçekleştiği söylenebilir. Eritrosit DAR-2 ve DAR-3, böbrek DAR-1 ve DAR-2, karaciğer DAR-2 ve DAR-3 , beyin DAR-2 gruplarında diyabetik kontrol grubuna göre gözlenen azalmanın ise kullandığımız bitki ekstarktının bu dokuda oksidatif stresi azaltarak, oksidatif stres artışına tepki olarak artan antioksidan enzim düzeyini de düşürmesi sonucunda gerçekleştiği sonucu düşünülebilir.

Lipid peroksidasyonu reaktif oksijen türlerinin hücre zarındaki doymamış yağ asitleri ile reaksiyona girerek, lipid hidroperoksitleri oluşturmalarındaki olaylar dizisidir. Oksidasyon ürünlerinin birçok çeşidi lipid peroksidasyonu sonucu üretilir. Lipid peroksidasyonunun birincil temel ürünleri hidroperoksitlerdir. Lipid peroksidasyonu sırasında MDA, propanal, heksamal, 4-hidroksinonenal gibi birçok farklı aldehit oluşmaktadır. MDA, TBA ile reaksiyona kolay girmesinden dolayı uzun yıllardan beri doymamış yağ asitlerinin oksidasyonu için uygun biyomarker olarak kullanılmaktadır ve klinik durumlarda oksidatif stresin belirlenmesinde en popüler ve güvenilir belirteçlerden biridir (Fatani ve ark., 2016). Bir dokuda MDA miktarının artması o dokuda serbest oksijen radikallerinin arttığını göstergesidir (Von Sonntag, 2006). Diğer taraftan diyabet ile serbest radikaller arasında pozitif bir korelasyon varlığı bilinmektedir. Kontrolsüz hipergliseminin eşlik ettiği tip 1, tip 2 diyabet veya insülin direncinde oksidatif hasarın bir sonucu olarak birçok organda birçok çeşit diyabetik komplikasyon gelişir (Wang ve ark., 2012). Oksidatif stresden dolayı membranlar dahil pek çok organ ve dokuda oluşan hasar sonucu MDA düzeyinde artma gözlendiği ve hiperglisemi, oksidatif stres ve hücrel endotelial bozunma arasında güçlü bir bağlantı olduğu gösterilmiştir (Orhan ve ark., 2010). Özkol ve ark. (2013), STZ ile diyabet oluşturdukları sıçanların eritrosit MDA değerlerinde kontrol grubuna göre artma, bitki ekstraktlarının verildiği diyabetik gruplarda ise azalma gözlendiğini belirtmişlerdir. Ramachandran ve ark. (2012), STZ ile diyabet oluşturdukları sıçanların karaciğer ve böbrek MDA değerlerinde kontrol grubuna göre artma, bitki ile tedavi edilen diyabetik gruplarda ise azalma gözlendiğini belirtmişlerdir. Erukainure ve arkadaşları (2012) tarafından, diyabetik grupta beyin dokusu MDA değerleri artmışken liften zengin besin

verilen diyabetik ratlarda diyabetik kontrol grubuna göre bu değerlerin azaldığı bildirilmiştir. Patel ve ark. (2014), STZ ile diyabet oluşturulan sıçanlarda kontrol grubuna göre karaciğer MDA düzeylerinin arttığını bildirmişlerdir. Yine diyabetle ilgili diğer bir çalışmada; diyabetik kontrol grubunun eritrosit, beyin, böbrek ve karaciğer dokularında artan MDA düzeylerinin, bitki ekstraktı uygulanması ile düştüğü bildirilmiştir (Dogan ve ark., 2015).

Çalışma dokularımızda Çizelge 4.12'ye göre: eritrosit, böbrek ve karaciğer değerlerinde DK grubu kontrol grubuna göre anlamlı bir artış gözlenirken, beyin dokusunda anlamlılık görülmedi. MDA miktarının artması o dokuda serbest oksijen radikallerinin arttığını göstergesi olabilir. Bitki ekstresi verilen gruplarda eritrosit, karaciğer ve beyin DAR-2 gruplarında diyabet kontrol gruplarına göre anlamlı azalma ($p \leq 0.05$) görüldü. Bu azalma gruplara verilen bitki ekstresinin artan serbest radikallerinin etkisini azaltarak normal kontrol gruplarına yaklaştırdığı sonucuna varılabilir.

İnsülin sentezinde ve salgılanmasında en önemli düzenleyicisi plazma glukozudur (Moonschi ve ark., 2017; Oh ve Jun 2017; Pathak ve ark., 2014). İnsülin düzeyinin diyabet kontrol grubuna göre önemli bir artış tespit edildiğini ve bunun sebebinin diyabetik gruplara verdikleri kromun β hücreleri üzerindeki insülin stimülasyonunu artırması neticesinde meydana geldiğini belirtmişlerdir (Büyükleblebici ve Karagül, 2012). STZ ile deneysel diyabet oluşturulan diyabetik ratlarla yapılan bir başka çalışmada ratların insülin ve c-peptid değerleri kontrol grubuna göre kıyaslandığında bir azalma tespit ettiklerini, ancak tedavi amaçlı verdikleri bitki ekstraktının diyabetik ratlarda insülin ve c-peptid değerlerinde diyabetik kontrol grubuna göre artma olduğunu belirtmişlerdir (Attanayake ve ark., 2014).

Antidiyabetik etkinin en önemli belirteçlerinden olan insülin salınımına etkisi araştırılmıştır. Bu amaç için açlık (1,1 mM glukoz), normal (8,4 mM glukoz) ve hiperglisemik (1,1 mM glukoz) koşullar altında insülin salınım analizleri yapılmıştır. Diyabet beklenildiği gibi insülin salınım miktarında tüm glukoz dozlarında önemli bir azalmaya neden oldu. (Güven ve ark., 2018)

Bizim çalışmamızda çizelge 4.13'ye göre yukarıda verilen kaynaklara paralel olarak insülin ve c-peptit DK grubunun değerleri NK grubunun değerlerine göre anlamlı azalma ($p \leq 0.05$) gözlenmiştir. Bu azalmanın sebebinin diyabetik gruplara verilen STZ

nin pankreasın β hücreleri üzerindeki insülin stimülasyonunu artırması olarak düşünülebilir. Diğer diyabetik gruplarda DK grubuna göre insülin seviyesinin DAR-1 ve DAR-3 gruplarında, c-peptit seviyesi ise tüm gruplarında anlamlı artma ($p \leq 0.05$) tespit edildi. Bitki ekstresi verilen bu gruplarda insülin ve c-peptit seviyesinin yükselerek normal kontrol (NK) grubuna yaklaşması, insülin metabolizmasını düzenlediği kanısına varılabilir.

Alfa-glikozidaz enzimi ince bağırsak hücrelerinin epitelinde fırçamsı kenar hücrelerinde bulunan karbonhidratlardan oligosakkarit ve disakkaridleri monosakkaridlere parçalayıp sindirim sisteminin son aşamasında önemli rol alan bir enzimdir (Clissold ve Edwards, 1988; Toeller, 1994). Doğan ve ark., (2015) STZ ile deneysel diyabet oluşturdukları ratlar üzerine yaptıkları çalışmalarında bitki ekstraktı verdikleri diyabetik gruplarının normal kontrol grubuna göre anlamlı bir artış tespit ettiklerini ifade etmişlerdir. Başka bir çalışmada üzüm çekirdeği ekstraktı verilen diyabetik ratların ekstrakt dozundaki artışa paralel olarak α -glikozidaz enziminin aktivitesini düşürürken, pankreasta salgılanan α -amilaz ve lipaz enzimlerinin aktivitelerinde ise herhangi bir değişiklik meydana gelmediği bildirilmiştir (Zhang ve ark., 2014). Demir, (2014) STZ'nin yol açtığı Tip 1 diyabet üzerine çam yağının etkisini araştırdığı çalışmasında α -glukozidaz enzimi aktivitesini engelleyen aktif bileşiklerin çam yağında bulunduğunu ve bu bileşiklerin metabolik olaylar üzerindeki etkisi sonucunda kan glukoz değerlerinde düşüş meydana gelmiş olabileceğini belirtmiştir. Ayrıca Tip 2 diyabetiklerde artan alfa glukozidaz enziminin piknogenol etkisi ile azaldığı ve kan glukoz düzeyinin düştüğü in vitro deneyler ile gösterilmiştir. Piknogenolün aktivitesi alfa-glukozidaz inhibitörü olarak bilinen akarboz ile karşılaştırılmıştır. Piknogenolün akarbozdan daha güçlü bir alfa-glukozidaz enzim inhibitörü olduğu gösterilmiştir. Piknogenolün insülin sekresyonu üzerinde bir etkisi bulunmadığı belirtilmiştir (Schafer ve Hogger, 2007)

Bizim çalışmamızda Çizelge 4.13'ye göre diyabetik gruplarda DK, DAR-1 ve DAR-3 kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı artma ($p \leq 0.05$) gözlenirken, DAR-2 grubunda anlamlılık tespit edilmedi. DK grubuna göre DAR-1 ve DAR-3 anlamlı derecede artış ($p \leq 0.05$) görüldü. Bu artış bozulan glikoz dengesinin korunması için ince bağırsakta bulunan alfa glikozidaz metabolizmasının adaptasyonu olarak düşünülebilir.

Çalışmamızdan elde edilen sonuç ve öneriler;

- Etkisini araştırdığımız bitki ekstresi 3 farklı dozda kullanılarak, farklı dozların antidiyabetik etkinliğinde farklılık olup olmadığı ve en etkin doz aralığı belirlenmeye çalışıldı.
- Sıçanlarda, diyabet oluşturulması sonrası kaydedilen ağırlık değişimlerine binaen, kullandığımız ekstraktların diyabetik ağırlık kaybını engellemiş olabileceği söylenebilir.
- Diyabetik gruplara ekstrakt verilmeden önceki (0. saat), ekstrakt uygulanması sonrası 1. ve 2. saatlerdeki kan glukoz düzeyleri ve deneme sonunda alınan kanda ölçülen kan glukoz ve HbA1c değerleri dikkate alınarak, ekstraktın antihiperglisemik etkisinin mevcut olabileceği düşünülebilir.
- Diyabetik nefropatiyi değerlendirmemizi sağlayabilecek üre ve kreatinin düzeyleri ölçüm sonuçlarına dayanarak, kullandığımız ekstraktın böbreklerde metabolik hasarı engellemiş olabileceği sonucuna ulaşılabilir.
- Sıçanlarda ölçülen lipid profili parametreleri (TC, TG, HDL-c ve LDL-c) sonuçlarından yola çıkılarak, ekstraktın antilipidemik etkisinin mevcut olabileceği kanısına varılabilir.
- Karaciğer hasarı biyobelirteçleri olan ALT, AST değerlerinden yararlanılarak, ekstraktın diyabet kaynaklı karaciğer hasarını önleme etkinliğinin mevcut olabileceği düşünülebilir.
- Kullandığımız ekstraktın antioksidan kapasite üzerine etkilerini ortaya koymak adına ölçülen antioksidan enzim aktiviteleri ve GSH düzeylerine göre; farklı dokularda çalışılan çeşitli enzim aktivitelerinde dalgalanmalar olduğu, ancak genel itibariyle ekstraktlarımızın antioksidan kapasiteye katkıda bulunmuş olabileceği söylenebilir.
- STZ ile indüklenmiş ve bitki ekstresi verilmiş sıçanlarda insülin ile C-peptit seviyelerinin yükselerek normal kontrol seviyesine çıkması diyabetik hasarın azaltacağı düşünülebilir.
- Bütün bu sonuçlardan yola çıkılarak; bitki ekstraktı antidiyabetik etkisinin araştırıldığı bu çalışma sonrasında, bitki ekstresinde bulunan etken maddelerin ve bu etken maddelerden hangisi veya hangilerinde antidiyabetik aktivite olabileceğinin araştırılabileceği kanaatindeyiz.



KAYNAKLAR

- Abacı, A., Böber, E., Büyükgebiz, A. 2007. Tip 1 diyabet. *Güncel Pediatri*, **5**, 1-10.
- Abdulkarimi, R., Daneshyar, M., Aghazadeh, A. 2011. Thyme (*Thymus vulgaris*) extract consumption darkens liver, lowers blood cholesterol, proportional liver and abdominal fat weights in broiler chickens. *Italian Journal Of Animal Science*, **10**(2): e20.
- Adam, B., Ardiçoğlu, Y., 2002. *Klinik Biyokimya Analiz Metodları* (Editör: Adam, B.) Ankara. 207s.
- Aebi, H., 1974. *Catalase, In Methods of Enzymatic Analysis* (Bergemeyer, H U., ed) Academic Press, New York-London. 673-684.
- Aebi, H. 1984. [13] Catalase in vitro. *In Methods in enzymology*(Vol. 105, pp. 121-126). Academic Press.
- Afify, A. E. M. M., El-Beltagi, H. S., Fayed, S. A., El-Ansary, A. E. 2018. Beneficial and potent effect of olive leaves extract on hyperglycemic state, kidney and liver function in STZ-induced type 2 diabetes mellitus. *Fresenius Environmental Bulletin*, **27**(5 A); 3733-3739.
- Ahmad, W., Khan I., Khan, M. A., Ahmad, M., Subhan, F., Karim, N., 2014. Evaluation of antidiabetic and antihyperlipidemic activity of *Artemisia indica* linn (aerial parts) in Streptozotocin induced diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*, **151**: 618-623.
- Akansha M., Jaitly, A. K., Srivastava A. K., 2009. Antihyperglycemic activity of six edible plants in validated animal models of diabetes mellitus. *Indian J Sci Technol*, **2** (4): 80-86.
- Akkaya, H., Çelik, S., 2010. Ratlarda diyabet öncesi ve sonrası oksidan-antioksidan durum. *F.Ü. Sağ. Bil. Vet. Derg.*, **24** (1): 5 – 10.
- Akkuş, İ., 1995. *Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri*. Mimoza Yayınları, Konya.
- Aktümsek, A., 2010. *Anatomi ve Fizyoloji*. 5. Baskı. Selçuk üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü, Yay. No:171, Ankara. 165-166.
- Akgül, C., Alçay, A. Ü., & Can, N. Use of taro as a food and it's effects on health. *Aydın Gastronomy*, **1**(2), 51-56.
- Al-Faris, N. A., Al-Sawadi, A.D., Alokail, M.S., 2010. Effect of samh seeds supplementation (*Mesembryanthemum forsskalei* Hochst) on liver enzymes and lipid profiles of streptozotocin (STZ)-induced diabetic Wistar rats. *Saudi J Biol Sci*, **17** (1): 23-28.
- American Diabetes Association (ADA), 2003. Management of dyslipidemia in children and adolescents with diabetes. *Diabetes Care*, **26**: 2194-2197.
- Anonim, 2013. *Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi*, 2013. İstanbul. 17.
- Anonim, 2008. *Organization For Economic Co-Operation And Development (OECD) Guideline For Testing Of Chemicals*. <https://ntp.niehs.nih.gov/iccvm/suppdocs/feddocs/oced/ocedtg425.pdf>. Acute Oral Toxicity-Acute Toxicity (425), 2008. 1-10.
- Anonim, 2015. Türkiye İstatistik Kurumu-Adrese Dayalı Nüfus Kayıt Sistemi-sağlık istatistikleri. http://www.tuik.gov.tr/PreTablo.do?alt_id=1095. Erişim tarihi: 18.03.2016.
- Anwar, M. M., Meki, A. M. R., 2003. Oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats: effects of garlic oil and melatonin. *Comp Biochem Physiol*, **135**: 539-47.
- Aouacheri, O., saka. S., Krim, M., Messaadia, A., Maida, I., 2015. The investigation of the oxidative stress-related parameters in type 2 diabetes mellitus. *Can J Diabetes*, **39**: 44-49.
- Arendt, J., 1988. Melatonin. *Clin Endocrinol*, **29**: 205-209.
- Arteel, G. E., Sies, H., 2001. The biochemistry of selenium and the glutathione system. *Environ Toxicol. Pharmacol.*, **10**: 153-158.

- Aslan, R., Şekeroğlu, R., Bayıroğlu, F., 1995. Serbest radikal türlerinin membran lipid peroksidasyonuna etkileri ve hücrel antioksidan savunma. *YYÜ Sağ. Bil. Ens. Derg.*, **2**: 137-142.
- Assman, G., Schulte, H., 1988. The prospective cardiovascular Munster(PROCAM) study: prevalence of hyperlipidemia in persons with hypertension and or diabetes mellitus and the relationship to coronary heart disease. *Am Heart J.*, **116**: 1713-1724.
- Attanayake, A. P., Perera Wijewardana Jayatilaka, K. A., Pathirana, C., Boralugoda Mudduwa, L. K., 2014. Antihyperglycaemic, antihyperlipidaemic and b-cell regenerative effects of *Spondias pinnata* (Linn. F.) Kurz. bark extract on streptozotocin induceddiabetic rats. *European Journal of Integrative Medicine*, **6** (5): 588-596.
- Aydın, A., Sayal, A., Işimer, A., 2001. *Serbest Radikaller ve Antioksidan Savunma Sistemi*. Gülhane Askeri Tıp Akademisi Basımevi, Yay. No: 20, Ankara, 75.
- Ayerza, R., Coates, W., Lauria, M., 2002. Chia seed (*Salvia hispanica* L.) as an ω -3 fatty acid source for broilers: Influence on fatty acid composition, cholesterol and fat content of white and dark meats, growth performance and sensory characteristics. *Poult. Sci.*, **81**: 826-837.
- Bagrı, P., Ali, M., Aeri, V., Bhowmik, M., Sultan, S., 2009. Antidiabetic effect of *Punica granatum* flowers: Effect on hyperlipidemia, pancreatic cells lipid peroxidation and antioxidant enzymes in experimental diabetes. *Food and Chemical Toxicology*, **47**: 50-54.
- Baynes, J. W., Dominiczak, M. H., 2009. *Medical Biochemistry*. Third Edition. MOSBY Elsevier limited.
- Bayramoğlu, M., 2008. *Artemisia taurica willd. ve Salvia kronenburgii Rech. Fil. Bitkilerinin Uçucu Yağlarının Antioksidan Özellikleri Ve Ksantin Oksidaz Enzimine Etkileri* (Yüksek lisans tezi). YYÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü, Van.
- Beutler, E., Duron, O., Kelly, B. M., 1963. Improved method for the determination of blood glutathione. *J. Lab. Clin. Med.*, **61** (5): 882-888.
- Bingöl, S. A., Kocamış, H., 2010. Sağlıklı ve diabet oluşturulmuş farelerin böbrek dokusunda katalaz enziminin rt-pcr ile gen ve immunohistokimyasal olarak protein ekspresyonu. *Kafkas Univ. Vet. Fak. Derg.*, **16** (5): 825-834.
- Bilgin, E., 2014. *Glutatyon S-Transferaz Omega 1 Ve Omega 2 Gen Polimorfizimleri İle Türk Populasyonunda İskemik İnme Riski İlişkinin İncelenmesi* (yüksek lisans tezi). ODTÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü, ANKARA.
- BioVision, 2017. *α -Glucosidase Activity Colorimetric Assay Kit*, for research use only!. Catalog # K690-100.
- Bondet, W., Brand, W., Berset, C., 1997. Kinetics and mechanism of antioxidant actin using the DPPH free radical method. *Lebensm. Wiss. Technol.*, **30**: 609-615.
- Bouchi, R., Babazono, T., Mugishima, M., Yoshida, N., Nyumura, I., Toya, K., Hayashi, T., Hanai, K., Tanaka, N., Ishii, A., Iwamoto, Y., 2012. Fluctuations in HbA1c are associated with a higher incidence of cardiovascular disease in Japanese patientswith type 2 diabetes. *Journal of Diabetes Investigation*, **3**: 148-155.
- Bukan, N., Sancak, B., Yavuz, O., Koca, C., Tutkun, F., Ozcelikay, T. A., Altan, N., 2003. Lipid peroxidation and scavenging enzyme levels in the liver of streptozotocin-induced diabetes rats. *Indian J Biochem Biophys*, **40** (6): 447-450.
- Burtis, C. A., Ashwood, E. R., & Bruns, D. E. (2012). *Tietz Textbook Of Clinical Chemistry And Molecular Diagnostics*. Elsevier Health Sciences.

- Büyükblebici, O., Karagül, H., 2012. Streptozotosin ile deneysel olarak diyabet oluşturulan ratlarda kromun biyokimyasal etkileri. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, **18**: 21-26.
- Brown, A. F., Mangione, C. M., Saliba, D., Sarkisian, C. A., 2003. California Healthcare Foundation/American Geriatrics Society Panel on Improving Care for Elders with Diabetes Guidelines for improving the care of the older person with diabetes mellitus. *Journal of The American Geriatrics Society*, **51**(5):18265-80.
- Can, F., 2011. *Açlık Kan Trigliserit Düzeyleri İle Karotis İntima-Media Kalınlığı ve Aortik Propagasyon Velositesi Arasındaki İlişkinin Araştırılması* (Uzmanlık Tezi, basılmamış). Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Kardiyoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa.
- Carlberg, I., Mannervik, B., 1985. Glutathione reductase. *Methods Enzymol.*, **113**: 484-490.
- Carnethon, M.R., Chavez, P.J., Biggs, M. L., Lewis, C. E., Pankow, J.S, Bertoni, A.G., Golden, S.H., Liu, K., Mukamal, K.J., Jenkins, B., Dyer, A. R., 2012. Association of weight status with mortality in adults with incident diabetes. *The Journal Of The American Medical Association*, **308** (6): 581-590.
- Cettour-Rose, P., Samec, S., Russell, A. P., Summermatter, S., Mainieri, D., Carrillo-Theander, C., Dulloo, A. G., 2005. Redistribution of glucose from skeletal muscle to adipose tissue during catch-up fat. *Diabetes*, **54**(3): 751-756.
- Clissold, S.P., Edwards, C., 1988. Acarbose. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential. *Drugs*, **35**(3): 214-243.
- Champe, P. C., Harvey, R. A., 1997. *Biyokimya*. Lippincott Company.
- Champe, P. C., Harvey, R. A., 2004. *Lippincott's Illustrated Reviews: Biochemistry*, 3rd Edition, Lippincott.
- Champe, P. C., Harvey, R. A., Ferrrier, D. R., 2005. *Lippincott's Illustrated Reviews: Biochemistry*. 3rd Edition, 26-266.
- Cheeseman, K. H., Slater, T. F., 1993. An introduction to radical biochemistry. *Br. Med. Bull.*, **49**: 481-493.
- Cheung, C. C. C., Zheng, G. J., LI, A. M. Y., Richardson, B. J., Lam, P. K. S., 2001. Relationship between tissue concentrations of polycyclic aromatic hydrocarbons and antioxidative responses of marine mussels, *Perna viridis*. *Aquatic Toxicol.*, **52**: 189-203.
- Choi, W., Benzic, F., Collins, A., Hannigon, M., Strain, J., 2004. Vitamin C and E: Acute interactive effects on biomarkers of antioxidant defence and oxidative stress. *Mutation Research*, **551**: 109-117.
- Cho S.Y., Park, J. Y., Park, E. M , Choi, M. S., Lee, M. K., Jeon, S. M., Jang, M. K., Kim, M.J., Park, Y. B., 2002. Alteration of hepatic antioxidant enzyme activities and lipid profile in streptozotocin-induced diabetic rats by supplementation of dandelion water extract. *Clin Chim Acta*, **317**: 109-117.
- Cordero, R., Ortiz, A., Hernandez, R., Lopez, V., Gomez, M.M., Mena, P., 1996. Hepatic and erythrocytic glutathione peroxidase activity in liver diseases. *Rev. Esp. Fisiol.*, **52**: 167-172.
- Crawford, M. H., DiMarco, J. P., 2003. Kardiyak riskin değerlendirilmesi. *Crawford Kardiyoloji*, **3**: 1-5.
- Çakır, M., 1997. *Aspirin ve Vitamin E (A-Tokoferol)'Nin Farelerde (Mus Musculus) Karaciğer Total Süperoksit Dismutaz Ve Katalaz Aktivitelerine Etkileri* (Yüksek lisans tezi, basılmamış). OMÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü, Samsun.
- Çavdar, C., Sifil, A., Çamsarı, T., 1997. Reaktif oksijen partikülleri ve antioksidan savunma. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*, **3** (4): 92-95.

- Çavdar, Z., Eğrilmez, M. Y., Bülbül, M., Güner, G., Koçtürk, S., 2006. Yüksek performanslı sıvı kromatografisi ile eritrositlerde toplam ve indirgenmiş glutatyon miktarının tayini. *Türk Biyokimya Dergisi*, **31** (4): 187-193.
- Çiftçi, M., Kufrevioğlu, O. I., Gundogdu, M., Ozmen, I., 2000. Effects of some antibiotics on enzyme activity of glucose-6-phosphate dehydrogenase from human erythrocytes. *Pharmacol Res.*, **41** (1): 109-113.
- Dahl-Jørgensen, K., Larsen, J. R., Hanssen, K. F., 2005. Atherosclerosis in childhood and adolescent type 1 diabetes: early disease, early treatment. *Diabetologia*, **48**: 1445–1453.
- Daisy, P., Eliza, J., Mohamed Farook, K.A.M., 2009. A novel dihydroxy gymnemic triacetate isolated from *Gymnema sylvestre* possessing normoglycemic and hypolipidemic activity on STZ-induced diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*, **126**: 339–344.
- Daisy, P., Jasmine, R., Ignacimuthu, S., Murugan, E., 2009. A novel steroid from elephantopus scaber L. an ethnomedicinal plant with antidiabetic activity. *Phytomedicine*, **16**: 252-257.
- Davis PH (ed.), 1984. *Flora of Turkey and the East Aegean Islands*, Edinburgh University Press, Edinburgh, 8: 41.
- Deaton, C. M., Marlin, D. J., 2003. Exercise- associated oxidative stress, *Clin. Tech. Equine Pract.*, **3** (2): 278-291.
- Delibaş, N., Kılınç, İ., 2003. The effect of insulin and gliclazide treatment on hippocampal oxidant-antioxidant system in streptosotosine diabetic rats. *Türk Klinik Biyokimya Derg.*, **1**: 33-39.
- Demir, H., 2004. *Tavuk Karaciğerinden Glutatyon Redüktaz Enziminin Saflaştırılması, Karakterizasyonu ve Bazı İlaçların Etkilerinin İncelenmesi* (Yüksek lisans tezi, basılmamış). Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Erzurum.
- Demir, E., Yılmaz, Ö., 2014. The effects of pine oil on some biochemical parameters in the liver and kidney streptozotocin induced tip-1 diabetes. *Karaelmas Science and Engineering Journal*, **4** (1): 43-51.
- Deng, Z., Zhao, M., Liu, H., Wang, Y., Li, D., 2015. Molecular cloning, expression profiles and characterization of a glutathione reductase in *Hevea brasiliensis*. *Plant Physiology and Biochemistry*, **96**: 56-63.
- Dinçer, Y., Aldemir, Z., İlkova, H., Akçay, T., 2002. Susceptibility of glutathione and glutathione-related antioxidant activity to hydrogen peroxide in patients with type 2 diabetes: effect of glycemic control. *Clinical Biochemistry*, **35**: 297–301.
- Doddigarla, Z., Parwez, I., Ahmad, J., 2015. Correlation of serum chromium, zinc, magnesium and SOD levels with HbA1c in type 2 diabetes: A cross sectional analysis. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*.
- Dogan, A., Çelik, İ., 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.
- Du, C. T., Wang, P. L., Francis, F. J., 1975. Anthocyanins of pomegranate, *Punica granatum*. *J. Food Sci.*, **40**: 417–418.
- El Shafey, A. A. M., El-Ezabi, M. M., Selim, M. M. E., Ouda, H. H. M., İbrahim, D. S., 2013. Effect of *Gymnema sylvestre* R. Br. leaves extract on certain physiological parameters of diabetic rats. *Journal of King Saud University Science.*, **25**: 135–141.
- Eleazu, CO., Iroaganachi, M., Eleazu, KC., 2013. Ameliorative potentials of cocoyam (*Colocasia esculenta* L.) and unripe plantain (*Musa paradisiacal* L.) on renal and liver growth in streptozotocin induced diabetic rats. *Journal of Acute Disease*, 140-147.

- Eleazu, CO., Okafor P.N., Ifeoma, I, 2014. Biochemical basis of the use of cocoyam (*Colocassia esculenta* L.) in the dietary management of diabetes and its complications in streptozotocin induced diabetes in rats. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, **4** (2): 705-711.
- El Shafey, A. A. M., El-Ezabi, M. M., Selim, M. M. E., Ouda, H. H. M., İbrahim, D. S., 2013. Effect of *Gymnema sylvestre* R. Br. leaves extract on certain physiological parameters of diabetic rats. *Journal of King Saud University Science*, **25**: 135–141.
- Erat, M., 2002. *İnsan Ve Sığır Eritrosit Glutasyon Redüktaz Enziminin Saflaştırılması, Bazı İlaç ve Kimyasal Maddelerin İnhibisyon veya Aktivasyon Etkilerinin Araştırılması* (doktora tezi, basılmamış). Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Erzurum.
- Erenel, G., Erbaş, D., Arıcıoğlu, A., 1992. Serbest radikaller ve antioksidan sistemler. *Gazi Tıp Derg.*, **3**: 243-250.
- Ersöz, B., 2002. Enzimler, Bölüm 5. *İnsan Biyokimyası* (Onat T, Emerk K, Sözmen EY), Palme Yayıncılık, Ankara.
- Erukainure, O., L., Adeboyejo, F. O., Elemo, G. N., Ebuehi, O. AT., 2012. Modulation of lipid peroxidation, hypolipidemic and antioksidant activities in brain tissues of diabetic rats by fibre enriched biscuits. *Journal of Acute Disease*, 42-46.
- Fatani, S. H., Babakr, A. T., NourEldin, E. M., Almarzouki, A. A., 2016. Lipid peroxidation is associated with poor control of type-2 diabetes mellitus. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*.
- Faydalıoğlu, E., Sürücüoğlu, M. S., 2011. Geçmişten günümüze tıbbi ve aromatik bitkilerin kullanılması ve ekonomik önemi. *Kastamonu Üni., Orman Fakültesi Dergisi*, **11** (1): 52 – 67.
- Florence, N. T., Benoit, M. Z., Jonas, K., Alexandra, T., Paul Désiré, D. D., Pierre, K., Théophile, D., 2014. Antidiabetic and antioxidant effects of *Annona muricata* (Annonaceae), aqueous extract on streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*, **151**: 784–790.
- Freeman, B. A., Crapo, J. D., 1982. Biology of disease: Free radical and tissue injury. *Laboratory Investigation*, **47** (5): 412-426.
- Gaetani, G. F., Galiano, S., Canepa, L., Ferraris, A. M., Kirkman, H. N., 1989. Catalase and glutathione peroxidase are equally active in detoxification of hydrogen peroxide in human erythrocytes. *Blood*, **73** (1): 334-339.
- Genet, S., Kale, R. K., Baquer, N. Z., 2002. Alterations in antioksidant enzymes and oxidative damage in experimental diabetic rat tissues: Effect of vanadate and fenugreek (*Trigonella foenum graecum*). *Molecular and Cellular Biochemistry*, **236**: 7-12.
- Genet, S., Lema, Y., Lutale, J., 2013. Oxidative stress correlates with complications among diabetic patients attending a diabetic clinic in Muhimbili National Hospital, Dar es Salaam, Tanzania. *Indian J Clin Biochem*, **28** (2):177–180.
- Goh, S., Cooper, M. E., 2008. The role of advanced glycation end products in progression and complications of diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.*, **93** (4): 1143-1152.
- Golzadeh, M., Farhoomand, P., Daneshyar, M., 2012. Dietary *Rhus coriaria* L. powder reduces the blood cholesterol, VLDL-c and glucose, but increases abdominal fat in broilers. *South African Journal of Animal Science*, **42** (4): 398-405.
- Goth, L., Rass, P., Pay, A., 2004. Catalase enzyme mutations and their association with diseases, *Molecular Diagnosis*, **8** (3) : 141–149.
- Guerrero, JM., Reiter, RJ., 1992. A brief survey of pineal gland-immune system interrelationships. *Endocr Res*, **18**: 91-113.
- Gürbüz, D. G., 2008. *Demir Eksikliği Anemisinde İntravenöz Demir Tedavisinin Total Antioksidan Kapasite Üzerine Etkisi*. (Uzmanlık tezi, basılmamış), Sağlık Bakanlığı, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 3. İç Hastalıkları Kliniği.

- Güven, C., Taşkın, E., Yumrutaş, Ö., Şener, L. T., Dal, F., Ahabab, M., ... & Üçkardeşler, F. 2018. The Investigation of Antidiabetic Effects of *Leontice leontopetalum* Extract on Human Pancreatic β Cell Lines (1.1 B4) Treated with Streptozotocin. *Turkish Journal of Agriculture-Food Science and Technology*, **6**(6), 792-798.
- Halliwell, B., Gutteridge, J. M., 1986. Oxygen free radicals and iron in relation to biology and medicine: some problems and concepts. *Arch Biochem Biophys.*, **246**: 501-514.
- Halliwell, B., Gutteridge, J. M., 1989. *Free radicals in biology and medicine*. 2th Edition. Oxford: Clarendon Press. England. 125.
- Halliwell, B., Gutteridge, J. M. C., 1999. *Free Radicals in Biology and Medicine*. Third Edition, Oxford University Pres. Inc., New York, 936s.
- 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. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.*, **30**: 445-600.
- Hayes, J. D., Strange, R. C., 1995. Invited commentary potential contribution of the glutathione S-transferase supergene family to resistance to oxidative stress. *Free radical research*, **22** (3): 193-207.
- Hayes, J., Flanagan, J., Jowsey, I., 2005. Glutathione transferases. *Annual Reviews of Pharmacology and Toxicology*, **45**: 51-88.
- Hayıroğlu, A. E., Karaca, T., & Demirtaş, S. 2016. Streptozotosin ile Deneysel Diyabet Oluşturulan Sıçanlarda Östrus Siklusunun Değişik Evrelerinde Ovaryum ve Uterus Dokularında Mast Hücrelerinin Dağılımının Histokimyasal ve İmmünohistokimyasal Olarak İncelenmesi. *Kafkas Tıp Bilimleri Dergisi*, **6**(1), 29-37.
- Henning, B., Watkins, B. A., 1998. Dietary lipid guidelines for infants and children: considerations for growth and disease risk: In: *Lipids in Infant Nutrition*. AOCS Press., 235-251.
- Hemalatha, S., Wahi, A. K., Singh, P. N., Chansouria, J. P. N., 2004. Hypoglycemic activity of withania coagulants dunal in streptozotocin induced diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacolgy*, **93**: 261-264.
- Holman, R. R., Paul, S. K., Bethel, M. A., Matthews, D. R., Neil, H. A., 2008. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.*, **359**: 1577-1589.
- Hurst, R., Bao, Y., Jemth, P., Mannervick, B., Williamson, G., 1997. Phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase activity of rat class theta glutathione transferase T2-2. *Biochem. Soc. Trans.*, **25**: 559-561.
- Ime, F. A., Atangwho, I. J., Regina, I., Ejemot-Nwadiaro, I., Edisua, H. I., Essien, U., 2011. Hypoglycaemic effect and proximate composition of some selected nigerian traditional diets used in management of diabetes mellitus. *Eur J Food Res Rev*, **1** (2): 94-101.
- International Diabetes Federation (IDF), 2015. International Diabetes Federation: about diabetes. <http://www.idf.org/about-diabetes>. Erişim tarihi: 21.02.2016.
- International Diabetes Federation (IDF), 2017. International Diabetes Federation: about diabetes. <http://www.idf.org/about-diabetes>. Erişim tarihi: 06.07.2018.
- İkiz, F., Püskülcü, H., Eren, Ş., 1996. *İstatitiğe Giriş* (Bilgisayar Örnekleri ile Geliştirilmiş 4. Baskı). E Ü, İzmir, Bornova. 343-346.
- Jain, S. K., McVie, R., Duett, J., ve ark., 1989. Erythrocyte membrane lipid peroxidation and glycosylated hemoglobin in diabetes. *Diabetes*, **38** (12): 1539-1543.
- Jialal, I., Fuller, C. J., 1993. Oxidized LDL and antioxidants. *Clin. Cardiol.*, **16** (4): 16-19.
- 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.). *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **63**: 302-308.

- Kanitkar, M., Bhonde, R., 2004. Existence of islet regenerating factors within the pancreas. *Rev Diabet Stud*, **1** (4): 185-192.
- Kapoor, R. Srivastava, S., Kakkar, P., 2009. Bacopa monnieri modulates antioxidant responses in brain and kidney of diabetic rats. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, **27**: 62–69.
- Karau, G. M., Njagi, E.N.M., Machocho, A. K., Wangai, L. N., 2012. Phytonutrients: Mineral composition and in vitro antioxidant activity of leaf and stem bark powders of *Pappea capensis* (L.). *Pak J Nutrit*, **11** (2): 123-132.
- Katan, M., Zock, P., Mensink, R., 1995. Dietary oils, serum lipoproteins, and coronary heart disease. *Am. J. Clin. Nutr.*, **61**: 1368-1373.
- Kaisoon, O., Konczak, I., Siriamornpun, S., 2012. Potential health enhancing properties of edible flowers from Thailand. *Food Res. Int.* **46** (2), 563–571.
- Keha, E., Küfrevioglu Ö. İ., 2004. *Biyokimya*. Aktif yayınevi. Erzurum.
- Kenneth, B. B., Bruce, N. A., 1998. The free radical theory of aging matures. *Physiol Reviews*, **78** (2): 547-581.
- Kılınc, K., 1986. Kanserde oksijen radikalleri ve süperoksit dismutaz. *Biyokimya Dergisi*, **11**: 59-76.
- Kodykova, J., Vavrova, L., Kocik, M., Zak, A., 2014. Human catalase, its polymorphisms, regulation and changes of its activity in different diseases, *Folia Biologica (Praha)*, **60**: 153–167.
- Koga, M., Murai, J., Morita, S., Saito, H., Kasayama, S., 2013. Comparison of annual variability in HbA1c and glycated albumin in patients with type 1 vs. type 2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes and Its Complications*, **27**: 211–213.
- Komosinska-Vassev, K., Olczyk, K., Olczyk, P., Winsz-Szczotka, K., 2004. Effects of metabolic control and vascular complications on indices of oxidative stress in type 2 diabetic patients. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **68**: 207–216.
- Kosower, E. M., 1976. *Chemical Properties Of Glutathione. In Glutathione Metabolism And Function*. (Editors: Irwin, M., William, B.J.). Raven Press, New York, USA. 64.
- Kouzuma, T., Usami, T., Yamakoshi, M., Takahashi, M., Imamura, S., 2002. An enzymatic method for the measurement of glycated albumin in biological samples. *Clinica Chimica Acta*, **324**(1): 61-71.
- Kumar, G., Banu, S., Murugesan, A. G., 2009. Influence of *Helicteres isora* administration for diabetes mellitus: Its effect on erythrocyte membrane and antioxidant status. *Food and Chemical Toxicology*, **47**: 1803–1809.
- Kumar, R., Arora, V., Ram, V., Bhandari, A., Vyas, P., 2015. Hypoglycemic and hypolipidemic effect of Allopolyherbal formulations in streptozotocin induced diabetes mellitus. *International Journal of Diabetes Mellitus*, **3**: 45-50.
- Kuş, İ., Sarsılmaz, M., 2002. Pineal bezin morfolojik yapısı ve fonksiyonları. *T Klin J Med Sci*, **22**: 221-226.
- Kwon, Y.W., Masutani, H., Nakamura, H., Ishii, Y., Yodoi, J., 2003. Redox regulation of cell growth and cell death. *Biol. Chem.*, **384** (7): 991–996. (PubMed:12956415).
- Lala, P. K., Chakraborty, C., 2001. Role of nitric oxide in carcinogenesis and tumour progression. *The Lancet Oncology*, **2**: 149-156.
- Lardinnois, O. M., 1995. Reactions of bovine liver catalase with superoxide radicals and hydrogen peroxide. *Free Radic Res.*, **22**: 251-274.
- Latasa, M. J., Moon, Y. S., Kim, K. H., Sul, H. S., 2000. Nutritional regulation of the fatty acid synthase promoter in vivo: sterol regulatory element binding protein functions through an upstream region containing a sterol regulatory element. *Proceedings of The National Academy of Sciences*, **97**(19): 10619-10624.

- Lenaerts, AJ., Johnson, CM., Marrieta, KS., Gruppo, V., Orme, IM., 2005. Significant increases in the levels of liver enzymes in mice treated with anti-tuberculosis drugs, *Int J Antimicrob Agents*, **26** (2): 152-158.
- Lizuka, J., Sato, J., Sugimoto, M., 1991. Glutathione S-Transferase in alcoholic fatty liver. *Japanese Journal of Alcohol Studies and Drug Dependence*, **26** (5): 428-446.
- Longoni, B., Salgo, MG., Pryor, WA., Marchiafava, PL., 1998. Effects of melatonin on lipid peroxidation induced by oxygen radicals. *Life Sci*, **62**: 853-859.
- Luga, AO., Qureshi, AA., Lerner, EA., 2004. Nitric oxide is toxic to melanocytes in vitro. *Pigment Cell Res*, **17**: 302-6.
- Lushchak, V.I., 2011. Environmentally induced oxidative stress in aquatic animals. *Aquat. Toxicol.*, **101**: 13–30.
- Madinov, I. V., Balabolkin, M. I., Markov, D. S., 2000. Main causes of hyperuricemia in diabetes mellitus. *Ter Arkh*, **72**: 55-8.
- Mannervik, B., Guthenberg, C., 1981. Glutathione S-transferase (Human Plasenta). *Method. Enzymol.*, **77**: 231–235.
- Mannervik, B., Awasthi, Y. C., Board, P. G., Hayes, J. D., Di Ilio, C., Ketterer, B., Listo Morgenstern, R., Muramatsu, M., Pearson, W. R. ve ark., 1992. Nomenclature for glutathione transferases. *Biochem. J.*, **282** (1): 305-306.
- Mantle, T. J., McCusker, F. M., Philips, M., Boyce, S., 1990. Glutathione S- Transferases. *Biochem. Soc. Trans.*, **18**: 175-177.
- Maritim, A. C., Sanders, R. A., Watkins, J. B., 2003. Effects of lipoic acid on biomarkers on oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats. *J. Nutr. Biochem.*, **14**: 288–294.
- Markesbery, W, R., 1997. Oxidative stress hypothesis in alzheimers disease. *Free Radical Biology And Medicine*, **23** (1): 134-147.
- Marklund, S. L., 1990. Analysis of extracellular superoxide dismutase in tissue homogenates and extracellular fluids. *Methods in Enzmology*, **186**: 260-265.
- Mates, J. B., Perez-Gomez, C., Castro, I. N., 1999. Antioxidant enzymes and human diseases. *Clin. Biochem.*, **32** (8):595-603.
- Mavelli, Ĭ., Rotilio, G., 1984. *Enzymatic Protection Against Intracellular Oxidative Processes*, Advances on Oxygen Radicals and Radioprotectors, Edizioni Scientifiche, 65-80.
- Meurice, J., Guillard, E., Jaisson, S., Leroy, N., Gillery, P., 2011. Evaluation of the new kit HbA(1c) analyzer 2.0 variant II turbo (Bio-Rad). *Ann Biol Clin (Paris)*, **69** (5): 561-9.
- McCord, J. M., Fridovich, I., 1969. Superoxide dismutase. anenzymic function for erithrocuprein (Hemocuprein). *J. Biol. Chem.*, **244**: 6049-6055.
- McLean, J. A., Karadas, F., Surai, P. F., McDevitt, R. M., Speake, B. K., 2005. Lipid soluble and water soluble antioxidant activities of the avian intestinal mucosa at different sites along the intestinal tract. *Comp. Biochem. Phys.*, **141**: 366-372.
- Mckenna, MC., Hopkins, IB., Lindauer, SL., Bamford, P., 2006. Aspartate aminotransferase in synaptic and nonsynaptic mitochondria: differential effect of compounds that influence transient hetero-enzyme complex (metabolon) formation, *Neurochem Int*, **48**: 629-636.
- Mehmetoğlu, Ĭ., 2002. *Klinik Biyokimya Laboratuvarı El Kitabı* (Editors: Mehmetoğlu, Ĭ.) Konya. 138s.
- Mehmetoğlu, Ĭ., Çađlayan, O., Koçyiđit, A., 2004. *Klinik Biyokimya Laboratuvarı El Kitabı*. 975-92558-04. Konya. 97-101.
- Meister, A., Anderson, M. E., 1983. Glutathione. *Ann. Rev. Biochem.*, **52**: 711-760.

- Michikawa, M., 2003. The role of cholesterol in pathogenesis of Alzheimer's disease: Dual metabolic interaction between amyloid beta-protein and cholesterol. *Mol. Neurobiol.*, **27**: 1-12.
- Miller, D. R., Baehner, R. L., 1990. *Blood Diseases of Infancy and Childhood*. Sixth edition. The C.V. Mosby Company. St. Louis. 295-304.
- Mills, G. C., 1957. Hemoglobin catabolism. I. Glutathione peoxidase, an erythrocyte enzyme which protects hemoglobin from oxidative breakdown. *J. Biol. Chem.*, **229**: 189.
- Mishra, A., Jaitly, A.K., Srivastava, A.K., 2009. Antihyperglycemic activity of six edible plants in validated animal models of diabetes mellitus. *Indian J Sci Technol*, **2** (4): 80-6.
- Mohammed, A., Koorbanally, N. A., İslam, Md.S., 2016. Anti-diabetic effect of *Xylopiya aethiopica* (Dunal) A. rich. (Annonaceae) fruit acetone fraction in A type 2 diabetes model of rats. *Journal of Ethnopharmacology*, PII: S0378-8741(16)30009-5, DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2016.01.009>, Reference: JEP9920.
- Montgomery, R., Dryer, R., Conway, T., Spector, A., 2000. *Biyokimya-Olgu Sunumlu Yaklaşım*. 6. Baskıdan Çeviri (Ç. Editörü: Atlan, N.). Palme Yayıncılık, Ankara, 112.
- Moscone, D., 1988. Determination of superoxide dismutase activity with an electrochemical oxygen probe. *Analytica Chimica Acta.*, **211**: 195-204
- Moonschi FH, Hughes CB, Mussman GM, Fowlkes JL, Richards CI, Popescu I. 2017. Advances in micro- and nanotechnologies for the GLP-1-based therapy and imaging of pancreatic beta-cells. *Acta Diabetol* doi:10.1007/s00592-017-1086-7.
- Murray, R. K., Mayes, P. A., Granner, D. K., Radwell, V. W., 1993. *Harper'in Biyokimyası*. Çevirenler: Menten, G., Ersöz, B., Barış Kitabevi.
- Nain, P., Saini, V., Sharma, S., Nain, J., 2012. Antidiabetic and antioxidant potential of *Embllica officinalis* Gaertn. leaves extract in streptozotocin-induced type-2 diabetes mellitus(T2DM) rats. *Journal of Ethnopharmacology*, **142**: 65-71.
- Nakane, T., Asayama, K., Kodera, K., Hayashibe, H., Uchida, N. Nakazawa, S., 1998. Effect of selenium deficiency on cellular and extracellular glutathione peroxidases: immunochemical detection and mRNA analysis in rat kidney and serum. *Free Radic Biol Med*, **25** (4-5): 504-511.
- Nathan, D. M., Cleary, P. A., Backlund J. Y., ve ark., 2005. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*, **353**: 2643-2653.
- Negre-Salvayre, A., Coatrieux, C., Ingueneau, C., Salvayre, R., 2008. Advanced lipid peroxidation end products in oxidative damage to proteins. Potential role in diseases and therapeutic prospects for the inhibitors. *Br J Pharmacol*, **153** (1): 6-20.
- Nelson, D. L., Cox, M. M., 2000. *Lehninger Principles of Biochemistry*. 3rd ed. Worth Publishers, USA. 743.
- Nishioka, H., Fujii, H., Sun, B., Aruoma, O. I., 2006. Comparative efficacy of oligonol, catechin and epigallocatechin 3-O-gallate in modulating the potassium bromate-induced renal toxicity in rats [J]. *Toxicology*, **226**: 181-187.
- Nordberg, J., Arner, E. S. J., 2001. Reactive oxygen species, antioxidants and the mammalian thioredoxin system. *Free Radical Biology and Medicine*, **31** (11): 1287-1317.
- Okuyama, H., Kobayashi, T., Watanabe, S., 1997. Dietary fatty acids the n-6/n-3 balance and chronic elderly diseases, excess linoleic acid and relative n-3 deficiency syndrome seen in Japan. *Prog. Lipid. Res.*, **35**: 409-457.
- Orhan, N., Berkkan, A., Deliorman Orhan, D., Aslan, M., Ergun, F., 2010. Effects of *Juniperus oxycedrus* ssp.oxycedrusontissue lipidperoxidation trace elements (Cu, Zn, Fe) and blood glucose levels in experimental diabetes. *J.Ethnopharmacol.* **133**: 759-764.

- Oh YS, Jun HS. 2017. Effects of Glucagon-Like Peptide-1 on Oxidative Stress and Nrf2 Signaling. **Int J Mol Sci** **19(1)** doi:10.3390/ijms19010026
- Özdem, S., Şadan, G., 1994. Serbest oksijen radikallerinin oluşum ve klinik açıdan önemi. **AÜ, Tıp Fak. Derg.**, **11** (1): 63-71.
- Özkol, H., Tuluçe Y., Dilsiz. N., Koyuncu. I., 2013. Therapeutic potential of some plant extracts used in turkish traditional medicine on streptozocin-induced type 1 diabetes mellitus in rats. **J Membrane Biol**, **246**: 47–55.
- Paglia, D. E., Valentine, W. N., 1967. Studies on quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. **J. Lab. Clin. Med.**, **70**: 158.
- Parveen, K., Khan, M. R., Mujeeb, M., Siddiqui, W. A., 2010. Protective effects of pycnogenol on hyperglycemia-induced oxidative damage in the liver of type 2 diabetic rats. **Chemico-Biol. Interact.**, **186**: 219-227.
- Parlak, S. N., 2014. **Deneysel Menopoz ve Diyabetin Sıçan Parotis, Submandibular ve Sublingual Bezinin Üzerine olan Etkilerinin İncelenmesi: Histopatolojik ve Stereolojik Çalışma** (Doctoral dissertation). Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Erzurum.
- Patel, A. N., Bandawane, D. D., Mhetre, N. K., 2014. Pomegranate (*Punica granatum* Linn.) leaves attenuate disturbed glucose homeostasis and hyperglycemia mediated hyperlipidemia and oxidative stress in streptozotocin induced diabetic rats. **European Journal of Integrative Medicine**, **6**: 307–321.
- Pathak V, Vasu S, Flatt PR, Irwin N. 2014. Effects of chronic exposure of clonal beta-cells to elevated glucose and free fatty acids on incretin receptor gene expression and secretory responses to GIP and GLP-1. **Diabetes Obes Metab** **16(4)**:357-65 doi:10.1111/dom.12227
- Perl-Treves, R., Perl, A., 2002. **Molecular Oxygen and Its Reactive Derivates**. Oxidative stress in plants. Taylor & Francis Inc., London, 1-31.
- Pessin, J. E., Thurmond, D. C., Elmendorf, J. S., Coker, K. J., Okada, S., 1999. Molecular Basis of Insulin-stimulated GLUT4 Vesicle Trafficking Location! **Journal of Biological Chemistry**, **274(5)**: 2593-2596.
- Powers, A. C., Diabetes mellitus. In: Fauci, A.S., Braunwald, E., Kasper, D., Hauser, S., Longo, D. L. L., Loscalzo, J., Harrison's Loscalzo, J., editors., 2008. **Principles of internal medicine**. 17th ed. New York: McGraw-Hill Companies; 2275–304.
- Prasad, S. K., Kulshreshtha, A., Qureshi, T.N., 2009. Antidiabetic activity of some herbal plants in streptozotocin induced diabetic albino rats. **Pak J Nutr**, **8** (5): 551–557.
- Prasath, G. S., Subramanian, S. P., 2013. Fisetin, a tetra hydroxy flavone recuperates antioxidant status and protects hepatocellular ultrastructure from hyperglycemia mediated oxidative stress in streptozotocin induced experimental diabetes in rats. **Food Chem. Toxicol.**, **59**: 249-255
- Qin, S., Gangyi, Y., Min, Z., Shu, C., Pin, C., 2015. Effect of Huangshukuihua (Flos Abelmoschi Manihot) on diabetic nephropathy: A meta-analysis. **Journal of Traditional Chinese Medicine**, **35** (1): 15-20.
- Rahman, K., 2007. Studies on free radicals, antioxidants, and co-factors. **Clin. Interv. Aging**, **2** (2): 219–236. (PubMed: 18044138).
- Ramachandran, S., Naveen, K.R., Rajinikanth, B., Akbar, M, Rajasekaran, A., 2012. Antidiabetic, antihyperlipidemic and in vivo antioxidant potential of aqueous extract of *Anogeissus latifolia* bark in type 2 diabetic rats. **Asian Pacific Journal of Tropical Disease**, 596-602.
- Randox Lab. Ltd., 2013a. **Ransod Süperoxide Dismutase Enzim Kiti**, Ransel glutathione peroxidase enzim kiti

- Randox Lab. Ltd., 2013b. *Ransod Glutatyon peroksidaz enzim Kiti*, Ransel glutathione peroxidase enzim kiti.
- Ravi, K., Ramchandran, B., Subramanian, S., 2004. Effect of *Eugenia jambolana* seed kernel on antioxidant defense system in streptozotocin induced diabetes in rats. *Life Sci.*, **75**: 2717–2731.
- Reiter, R. J., 1998. Oxidative damage in the central nervous system: Protection by melatonin. progress in neurobiology relationships between plasma measures of oxidative stress and glycemic control in NIDDM. *Diabetologia.*, **40**: 647–53.
- Ritola, O., Livingstone, D. R., Peters, L. D., Lind, P. S., 2002. Antioksidant processes are affected in juvenile rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) exposed to ozone and oxygen-supersaturated water. *Aquaculture.*, **210**: 1-19.
- Rizzi, R., Caroli, A., Bolla, P., Acciaioli, A., Pagnacco, G., 1988. Variability of reduce glutathione levels in massese ewes and its effect on daily milk production. *J. Dairy Research*, **55**: 345-353.
- Rojo, L. E., Ribnicky, D., Logendra, S., Poulev, A., Rojas-Silva, P., Kuhn, P., Dorn, R., Grace, M. H., Lila, M. A., Raskin, I., 2012. In vitro and in vivo anti-diabetic effects of anthocyanins from Maqui Berry (*Aristotelia chilensis*). *Food Chemistry*, **131**: 387–396.
- Roper, N. A., Bilous, R. W., Kelly, W. F., Unwin, N. C., Connolly, V. M., 2002. Causespecific mortality in a population with diabetes: South tees diabetes mortality study. *Diabetes Care.*, **25**: 43–8.
- Sarkhail, P., Rahmanipour, S., Fadyevatan, S., Mohammadirad, A., Dehghan, G., Amin, G., Shafiee, A., Abdollahi, M., 2007. Antidiabetic effect of *Phlomis anisodonta*: Effects on hepatic cells lipid peroxidation and antioxidant enzymes in experimental diabetes. *Pharmacological Research*, **56**: 261–266.
- Schinella, G. R., Tournier, H. A., Prieto, J. M., Mordujovich de Buschiazzo, P., Rios, J. L., 2002. Antioxidant activity of anti-inflammatory plant extracts. *Life Sci.*, **70**: 1023–1033.
- Schafer, A., Hogger, P. 2007, Oligomeric procyanidins of French maritime pine bark extract (Pycnogenol) effectively inhibit alpha-glucosidase, *Diabetes Research and Clinical Practice*, **77** (1), 41-46.
- Shimizu, Y., Ichihara, K., 2015. Sources of variation analysis and derivation of reference intervals for ALP, LDH, and amylase isozymes using sera from the Asian multicenter study on reference values. *Clinica Chimica Acta*, **446**: 64-72.
- Siems, W. G., Sommerburg, O., Grune, T., 2000. Erythrocyte free radical and energy metabolism. *Clin Nephrol.*, **53** (1): 9-17.
- Sies, H., 1997. Oxidative stress: oxidants and antioxidants, *Experimen. Phys.*, **82**: 291-295.
- Simonian, N. A., Coyle, J. T., 1996. Oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. **36**: 83-106.
- Sinclair, A. J., Barnett, A. H., Junec, J., 1990. Free radicals and antioxidant systems in health and disease. *Brit. J. Hos. Med.*, **43**: 334-344.
- Singu, J., Kakkar, P., 2009. Antihyperglycemic and antioxidant effect of *Berberis aristata* root extract and its role in regulating carbohydrate metabolism in diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*, **123**: 22-26.
- Smith, S., Lall, A.M., 2008. A study on lipid profile levels of diabetics and nondiabetics among Naini Region of Allahabad, India. *Türk Biyokimya Dergisi*, **33** (4): 138–141.
- Sniderman, A. D., Zhang, X. J., Cianflone, K., 2000. Governance of the concentration of plasma LDL: a reevaluation of the LDL receptor paradigm. *Atherosclerosis*, **148**: 215–229.

- Soedamah-Muthu, S. S., Fuller, J. H., Mulnier, H. E., Raleigh, V. S., Lawrenson, R. A., Colhoun, H. M., 2006. High risk of cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes in the U.K. A cohort study using the general practice research database. *Diabetes Care.*, **29**: 798–804.
- Şentürk, H., Canbakan, B., Hatemi, İ., 2004. Karaciğer enzim yüksekliklerine klinik yaklaşım, *İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Gastroenteroloji Klinik Yaklaşım Sempozyum Dizisi*. 38. İstanbul. 9-13.
- Şentürk, M., 2006. *Glutasyon Redüktaz Enziminin İnsan Eritrositlerinden Saflaştırılması ve Bazı İlaçların Enzim Aktivitesi Üzerine Etkilerinin Araştırılması* (yüksek lisans tezi, basılmamış). Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Erzurum.
- Tepe, B., Sokmen, M., Akpulat, A. H., Sokemen, A., 2005. In vitro antioxidant activities of the methanol extracts of four *Helichrysum species* from Turkey. *Food Chem.*, **90** (4): 685-689.
- Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2015. *Diabetes Mellitus Ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu-2015*. 978-605-4011-22-3. Ankara.
- Toeller, M., 1994. Alpha-Glucosidase inhibitors in diabetes: efficacy in NIDDM subjects. *European Journal of Clinical Investigation*, **24**: 31-35.
- Vaidya, V.S., Ferguson, M.A., Bonventre, J.V., 2008. Biomarkers of acute kidney injury. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 463–493.
- Van Dam, P. S., Van Asbeck, B. S., Erkelens, D. W., Marx, J. J., Gispen, W. H., Bravenboer, B., 1995. The role of oxidative stress in neuropathy and other diabetic complications. *Diabetes Metab Rev*, **11** (3): 181-192.
- Verma, V. K., Sarwa, K. K., Zaman, MD. K., 2013. Antihyperglycemic activity of Swertia chirayita and andrographis paniculata plant extracts in streptozotocin-induced diabetic rats. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, **5** (3): 305-311.
- Visweswara Rao, P., Sujana, P., Vijayakanth, T., Dhananjaya Naidu, M., 2012. Rhinacanthus nasutus - Its protective role in oxidative stress and antioxidant status in streptozotocin induced diabetic rats. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, 327-330.
- Von Sonntag, C., 2006. *Free-Radical-Induced DNA Damage and Its Repair: A chemical perspective*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, New York. 505.
- Wals, D. A., Dempsey, E., 2002. Comparison of electrochemical, electrophoretic and spectrophotometric methods for creatinine determination in biological fluids. *Analytica Chimica Acta*, **459**: 187-198.
- Wang, W. T., Lee, P., Yeh, H-W., Smirnova, İ. V., Choi, İ-Y., 2012. Effects of acute and chronic hyperglycemia on the neurochemical profiles in the rat brain with streptozotocin-induced diabetes detected using *in vivo* 1H MR spectroscopy at 9.4 T. *Journal of Neurochemistry*, **121** (3): 407-417.
- Xia, E., Rao, G., Remmen, H. V., Heydari, A. R., Richardson, A., 1994. Activities of antioxidant enzymes in various tissues of male fischer 344 rats are altered by food restriction. *J. Nutr.*, **125**: 195-201.
- Xie, M., Chen, D., Zhang, F., Willsky, G. R., Crans, D. C., Ding, W., 2014. Effects of vanadium (III, IV, V)-chlorodipicolinate on glycolysis and antioxidant status in the liver of STZ-induced diabetic rats. *Journal of Inorganic Biochemistry*, **136**: 47–56.
- Yanbeyi, S., 1999. *Aspirin ve Antioksidant Buthylated Hydroxyanisole'ün Tavşanlarda Eritrosit Total Katalaz, Süperoksit Dismutaz ve Glutasyon Peroksidaz Aktiviteleri Üzerine Etkileri*. (Doktora tezi, basılmamış). Ondokuz Mayıs Üniv., Fen Bilimleri Enstitüsü, Samsun.

- Yıldız S., 2009. Antalya’da Yetişen Areceae Arum Dioscorides Tohumlarının Antioksidan Aktivitesi Ve Toplam Fenolik Madde Tayini, Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, (Yüksek lisans tezi)
- Zang, LY., Cosma, G., Gardner, H., Vallyathan, V., 1998. Scavenging of reactive oxygen species by melatonin. *Biochim Biophys Acta*, **1425**: 469-477.





ÖZ GEÇMİŞ

İnan GÜNEŞ, 1988 yılında Muş'ta doğdu. İlk ve orta öğretimini Elazığ ve Varto'da tamamladı. 2005 yılında Elazığ Atatürk Lisesi'ne başladı. 2009 yılında Muş Varto Çok Programlı Lisesi'nden mezun oldu. 2010 yılında Üniversite eğitimine Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü'nde başlayıp buradan 2014 yılında mezun oldu. Aynı yıl içerisinde Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisansa başladı.



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

Tarih: 11/03/2019

Tez Başlığı / Konusu:

Deneysel Diyabet Oluşturulan Sıçanlarda *Arum rupicola* Boiss. Var. *virescens* (Stapf.) P.C. Boyce Bitkisi Toprak Üstü (Yaprak, Gövde) Ekstraktının İyileştirici Etkilerinin Araştırılması

Yukarıda başlığı/konusu belirlenen tez çalışmamın Kapak sayfası, Giriş, Ana bölümler ve Sonuç bölümlerinden oluşan toplam 105 sayfalık kısmına ilişkin, 11/03/2019 tarihinde şahsım/tez danışmanım tarafından Turnıtın intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtreleme uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı % 14 (on dört) dür.

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 kelimededen 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.


İnan Güneş

Tarih ve İmza 11/03/2019

Adı Soyadı: İnan Güneş

Öğrenci No: 149102036

Anabilim Dalı: Biyoloji

Programı: Genel Biyoloji

Statüsü: Y. Lisans

Doktora

DANIŞMAN ONAYI

UYGUNDUR

Dr. Öğretim Üyesi Necati Özok

11/03/2019

ENSTİTÜ ONAYI

UYGUNDUR

Doç.Dr.Serhat KARACA
Enstitü Müdür Yrd.