

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

**STZ İLE DENEYSEL DİYABET OLUŞTURULAN SIÇANLARDA ÇEDİ OTU
(*Prosopis farcta* L.) BİTKİSİNİN MEYVE VE ÇEKİRDEK LİYOFİLİZE
EKSTRAKTLARININ İYİLEŞTİRİCİ ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HAZIRLAYAN: Esvet AĞIRMAN
DANIŞMAN: Prof. Dr. İsmail ÇELİK

VAN-2018

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

**STZ İLE DENEYSEL DİYABET OLUŞTURULAN SIÇANLARDA ÇEDİ OTU
(*Prosopis farcta* L.) BİTKİSİNİN MEYVE VE ÇEKİRDEK LİYOFİLİZE
EKSTRAKTLARININ İYİLEŞTİRİCİ ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HAZIRLAYAN: Esvet AĞIRMAN

Bu çalışma Van YYÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı tarafından **2015-FBE-
YL287** No'lu proje olarak desteklenmiştir

VAN-2018

KABUL VE ONAY SAYFASI

Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı'nda Prof. Dr. İsmail ÇELİK danışmanlığında, Esvet AĞIRMAN tarafından sunulan “STZ İle Deneysel Diyabet Oluşturulan Sıçanlarda Çedi Otu (*Prosopis farcta* L.) Bitkisinin Meyve Ve Çekirdek Liyofilize Ekstraktlarının İyileştirici Etkilerinin Araştırılması” isimli bu çalışma Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili hükümleri gereğince 19/03/2018 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile başarılı bulunmuş ve Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan: Prof. Dr. İsmail ÇELİK

İmza: 

Üye: Yrd. Doç. Dr. Fikret TÜRKAN

İmza: 

Üye: Yrd. Doç. Dr. Abdulahad DOĞAN

İmza: 

Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 13./04./2018 tarih ve2018/19-L...sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Kurulu'nun 13./04./2018 tarih ve

İmza

Enstitü Müdürü 4.


Doç. Dr. Serhat KARACA
Enstitü Müdür Yrd.

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.

Esyet AĞIRMAN



ÖZET

STZ İLE DENEYSEL DİYABET OLUŞTURULAN SIÇANLARDA ÇEDİ OTU (*Prosopis farcta* L.) BİTKİSİNİN MEYVE VE ÇEKİRDEK LİYOFİLİZE EKSTRAKTLARININ İYİLEŞTİRİCİ ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

AĞIRMAN, Esvet

Yüksek Lisans Tezi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. İsmail ÇELİK

Nisan 2018, 76 sayfa

Bu çalışmanın amacı, streptozotosin (STZ) ile diyabet oluşturulan sıçanlarda çedi otu (*Prosopis farcta* L.) (PF) bitkisinin meyve ve çekirdeğinden elde edilen liyofilize ekstraktların antidiyabetik ve antioksidan etkilerinin araştırılmasıdır.

Toksisite testi sonrası, 49 adet sıçan her grupta 7 adet olacak şekilde 7 gruba ayrıldı. Deneysel diyabet streptozotosin (STZ) [50 mg/kg, intra peritoneal (i.p)] ile oluşturuldu. Çalışma, Kontrol grubu (KONT), Diabetes mellitus grubu (DM), Diabetes mellitus+Glibenklamid 3 mg/kg (DM+GLY-3), Diabetes mellitus+PF meyve 100 mg/kg (DM+PfM-100), Diabetes mellitus+PF meyve 400 mg/kg (DM+PfM-400), Diabetes mellitus+PF çekirdek 100 mg/kg (DM+PfÇ-100) ve Diabetes mellitus+PF çekirdek 400 mg/kg (DM+PfÇ-400).

21 günlük deneme sürecinde 5 günde bir sıçanların kan şekeri düzeyleri ve haftalık canlı ağırlıkları kaydedildi. Muameleler sonunda, liyofilize ekstraktların antidiyabetik etkinliğinin göstergesi olarak, serum AST, ALT, ALP, LDH, TC, HDL-c, kreatinin (CRE), üre, ürik asit, insülin ve c-peptid, glikozillenmiş hemoglobin (HbA_{1c}) ile ince barsak dokusu α -glukozidaz enzim aktivitesine tespit edildi. Keza, antioksidan etkinliğin göstergesi olarak, böbrek, ince bağırsak, eritrosit ve karaciğer dokusu örneklerinde CAT, SOD, GSH-Px, GST, GR, GSH enzim düzeyleri ve MDA içeriği ortaya kondu.

Elde edilen sonuçlara göre, canlı hayvanların son ağırlıkları DM+PfM100, DM+PfÇ100 ve DM+PfÇ400 gruplarında başlangıç ağırlıklarına göre önemli düşüş gösterdi. Ayrıca, diyabet ile diyabetik bitki ekstratı ilave gruplarında AST, ALT, ALP, LDH, CRE, ÜRE, ürik asit, α -glukosidaz ve HbA_{1c} düzeyleri KONT grubuna göre önemli ($p \leq 0.05$) artış tespit edildi. Diğer yandan, insülin, c-peptid ve bazı antioksidan enzim düzeyleri ise DM+PfM-400 grubunda KONT grubuna göre önemli ($p \leq 0.05$) artış

bulundu. Bunlara ek olarak, dokulardaki MDA düzeyi DM+PfM grublarında düşerken, DM ve DM+MPfÇ gruplarında ise genel olarak arttı.

Sonuç olarak; *Prosopis farcta* L. meyve ve çekirdek ekstraktlarının antioksidan etkilere sahip olabilirken, diyabetik komplikasyonlara karşı iyileştirici etkileri için kesin bir sonuç bulunamamıştır.

Anahtar kelimeler: Diabetes mellitus, *Prosopis farcta*, Antidiabet, Antioksidan, Rat.



ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE HEALING EFFECTS OF FRUIT AND SEED LYOPHILIZED EXTRACTS OF SYRIAN MESQUITE (*Prosopis farcta*) PLANT ON STREPTOZOTOCIN (STZ)-INDUCED EXPERIMENTAL DIABETES IN RATS

AĞIRMAN, Esvet

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

Supervisor: Prof. Dr. Ismail CELIK

April 2018, 76 pages

The aim of this study is to investigate the antidiabetic and antioxidant effects of lyophilized extracts obtained from the fruit and the kernel of the grass (*Prosopis farcta* L.) (PF) plant in streptozotocin (STZ)-induced diabetic rats.

After the toxicity test, 49 rats were divided into 7 groups as 7 rats in each group. Experimental diabetes was generated by streptozotocin (STZ) [50 mg/kg, intraperitoneal (i.p.)]. The study was designed as Control (Control), Diabetes mellitus (DM), Diabetes mellitus+3 mg/kg Glibenclamide (DM+GLY-3), Diabetes mellitus+100 mg/kg PF fruit extract (DM+PfM-100), Diabetes mellitus+400 mg/kg PF fruit extract (DM+PfM-400), Diabetes mellitus+100 mg/kg PF seed extract (DM+PfÇ-100) and Diabetes mellitus+400 mg/kg PF seed extract (DM+PfÇ-400) groups.

At the end of the treatments, every 5 days blood sugar levels and weekly body weights of rats were recorded during the 21-day trial period. The levels of serum AST, ALT, ALP, LDH, TC, HDL-c, creatinine (CRE), urea, uric acid, insulin and c-peptide, glycosylated hemoglobin (HbA1c) and small intestine tissue α -glucosidase activity was determined as indicators of antidiabetic activity of lyophilized extracts. Also, CAT, SOD, GSH-Px, GST, GR, GSH enzyme levels and MDA content were determined as indicators of antioxidant activity in samples of kidney, small intestine, erythrocyte and liver tissue.

According to the obtained results, the final weights of live animals decreased significantly in DM+PfM-100, DM+PfÇ-100 and DM+PfÇ-400 groups according to initial weights. In addition, AST, ALT, ALP, LDH, CRE, URE, uric acid, α -glucosidase and HbA1c levels were significantly ($p \leq 0.05$) increased in the diabetic plant extract supplement groups compared to the NK group. On the other hand, insulin, c-peptide and

some antioxidant enzyme levels increased significantly ($p \leq 0.05$) in the DM+PfM-400 group compared to the DM group. In addition, MDA levels in the tissues decreased in the DM+PfM groups whereas increased in the DM and DM+PfÇ groups as compared to Control.

As a result; while *Prosopis farcta* L. fruit and seed extracts may have antioxidant effects, no definitive result has been found for the therapeutic effects against diabetic complications.

Keywords: Diabetes mellitus, *Prosopis farcta*, Antioxidant, Antidiabetes, Rats.



ÖN SÖZ

Dünyada hızla artan nüfus ve buna indeksli olarak artan yiyecek, barınma ve sağlık ihtiyaçlarının karşılama gereksinimini canlılar üzerinde olumlu etkilerinin yanı sıra beraberinde olumsuz etkiler de meydana getirebilmektedir. Özellikle son zamanlarda artan hastalıklar içerisinde gizli kanser gibi tarif edilen diyabet hastalığı hayatı doğrudan veya dolaylı olarak tehdit ettiği bir noktaya gelmiştir. Ne oldu da son 30 senede diyabet ve diyabet ile ilişkili hastalıklar bu kadar arttı? Üzerinde ciddi düşünülmesi gereken bir sorun haline gelmiştir. 30 sene öncesine gidildiğinde de ne bu kadar nüfus vardı nede bu kadar hazır yiyeceğe (fast food, doymamış yağ içeren besinler, kimyasal atıklar ve çevre kirliliği) ve sedanter yaşamın yaşanmasına sebep olan araba gibi araçlara ulaşım kolaylığı vardı. Bu perspektiften bakıldığında bu yaşanan ve yaşanabilecek olumsuzluklara karşı beslenmemizde önemli yer tutması gereken doğal besinlere daha fazla yer vermek, olabildiğince arabalara binmek yerine yürüyüş yapmak ve temiz bir çevre oluşturma çabasına girmek bu olumsuzlukları bertaraf edilebilme eğitimini verebilmemiz gerekiyor. Biyolojik moleküllerin bileşiklerin oksidasyona uğramasıyla serbest radikaller oluşmakta. Oluşan serbest radikaller dokuların yaşlanmasına, kanser, şeker hastalığı, görme bozuklukları ve kalp-damar rahatsızlıkları gibi birçok hastalıklara sebep oldukları bilinmektedir. Bundan dolayı insan vücudunun serbest radikallere karşı korunması büyük önem arz etmektedir. Vücutta bulunan antioksidan enzimler, organizmanın doğal savunma sistemini oluştururlar. Besinlerle alınan ve genellikle vitamin olan antioksidanlar da bu savunmaya katkıda bulunurlar. Fonksiyonel gıdalar beslenmenin yanında sahip oldukları özel etken madde içerikleriyle hastalıklardan koruyucu ve tedavi edici özellikleri bulunmaktadır. Son yıllarda modern tıbbın alternatif veya katkısı olabilecek geleneksel tıbbın üzerinde çalışmaların yoğunlaştığı fonksiyonel gıdalar; temel besin öğeleri gereksinimini karşılamanın yanında, sahip oldukları sekonder bileşiklerle de bağışıklık sisteminde önemli rol oynarlar. Biz de ülkemizin özellikle doğu ve güney doğu bölgelerinde yaygın bulunan Çedi Otu (*Prosopis farcta* L.) bitkisinin meyve ve çekirdeğinin diyabet hastalığının önleme etkisinin yanı sıra antioksidan ve kolesterol gibi parametrelere olumlu etkisi ile ülkemize ekonomik bir katkı sunulabileceği amacıyla böyle bir çalışma yaptık.

Yüksek Lisans çalışmam boyunca beni yönlendiren ve her konuda desteğini gördüğüm danışman hocam Prof. Dr. İsmail ÇELİK'e, Yrd. Doç. Dr. Abdulahad DOĞAN'a, bitkilerimin teşhisinde yardımı olan Yrd. Doç. Dr. Süleyman Mesut PINAR'a ve Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'nün personeline, Projemize destek sağlayan YYÜ Bilimsel Araştırma Başkanlığı'na (YYÜ-BAP-2015-FBE-YL287) teşekkürü bir borç bilirim.

Nisan 2018

Esvet AĞIRMAN



İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	iii
ÖN SÖZ.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xiii
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Diabetes Mellitus (DM).....	1
1.2. DM tanı kriterleri.....	2
1.3. İnsülin ve C-peptid.....	2
1.4. DM Tedavisi ve Glibenklamid.....	4
1.5. Glikozillenmiş Hemoglobin (HbA1c).....	5
1.6. DM ve Lipid Profili.....	6
1.7. DM ve Oksidatif Stres	6
1.8. Streptozotosin (STZ).....	8
1.9. Antioksidanlar ve Savunma Sistemleri.....	8
1.9.1. Antioksidanların sınıflandırılması.....	9
1.9.1.1. Endojen antioksidanlar enzimler.....	9
1.9.1.2. Enzimatik olmayan (nonenzimatik) antioksidanlar.....	9
1.9.1.3. Eksojen antioksidanlar.....	9
1.10. Serum Enzimleri.....	10
1.11. Araştırmanın Amacı.....	11
2. KAYNAK BİLDİRİŞLERİ.....	12
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	16
3.1. Bitki Materyali.....	16
3.1.1. Bitki ekstraktlarının hazırlanması.....	16
3.2. Deney Hayvanları.....	17
3.2.1. Toksikite testi.....	17
3.2.2. Streptozotosinle (STZ) sıçanlarda diyabet oluşturulması.....	17

3.2.3. Deney hayvanlarının gruplandırılması.....	18
3.3. Kan ve Doku Örneklerinin Alınması.....	19
3.4. Eritrosit Paketinin Hazırlanması.....	19
3.5. Doku Ekstraksiyon İşlemlerinin Gerçekleştirilmesi.....	19
3.6. Analizlerde Kullanılan Cihazlar ve Malzemeler.....	20
3.7. Analizlerde Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	20
3.8. Analizlerin Yapılması.....	21
3.8.1. Serum parametrelerin okunması.....	21
3.8.2. Redükte glutatyon (GSH) tayini.....	21
3.8.3. Lipid peroksidasyon (MDA) tayini.....	22
3.8.4. Süperoksit dismutaz (SOD) enzim tayini.....	24
3.8.5. Glutatyon peroksidaz (GSH-Px) enzim tayini.....	25
3.8.6. Katalaz (CAT) enzim tayini.....	27
3.8.7. Glutatyon S-transferaz (GST) enzim tayini.....	28
3.8.8. Glutatyon redüktaz (GR) enzim tayini.....	29
3.8.9. İnce bağırsakta α -glukozidaz spesifik enzim aktivite tayini.....	30
3.10. İstatistiksel Analizler.....	32
4. BULGULAR.....	33
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	47
KAYNAKLAR.....	66
ÖZ GEÇMİŞ	76

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 3.1. Küvete SOD ayıraçların pipetlenmesi	25
Çizelge 3.2. GSH-Px ayıraçların küvete pipetlenmesi	26
Çizelge 3. 3. CAT fosfat tamponun hazırlanışı (pH:7,5)	27
Çizelge 3. 4. CAT fosfat tampon solüsyonların karıştırılarak hazırlanması	28
Çizelge 3. 5. CAT tampon ve örneklerin küvete pipetlenmesi	28
Çizelge 3. 6. Karışımların küvete alınması ile GST ölçümün yapılması	29
Çizelge 3. 7. Tabloda karışımlarla GR ölçümün yapılması	30
Çizelge 3.8. Kit solusyonları ile nümünenin 96 kuyucuklu plaklara bırakılması ..	31
Çizelge 4. 1. <i>Prosopis farcta</i> meyve ve çekirdek ekstraktları uygulanan Sıçanların 21 günlük canlı ağırlıkları	34
Çizelge 4. 2. <i>Prosopis farcta</i> meyve ve çekirdek ekstraktları uygulan sıçanlardaki 21 günlük kan glikoz değerleri	35
Çizelge 4. 3a. <i>Prosopis farcta</i> meyve ekstraktları uygulanan sıçanların serum karaciğer harabiyet biyobelirteçlerine etkisi	36
Çizelge 4. 3b. <i>Prosopis farcta</i> meyve ekstraktları uygulanan sıçanların serum karaciğer harabiyet biyobelirteçlerine etkisi	36
Çizelge 4. 4a. <i>Prosopis farcta</i> meyve ekstraktları uygulanan sıçanların serum lipid ve böbrek biyobelirteçlerine etkisi	37
Çizelge 4. 4b. <i>Prosopis farcta</i> çekirdek ekstraktları uygulanan sıçanların serum lipid ve böbrek biyobelirteçlerine etkisi	38
Çizelge 4. 5a. <i>Prosopis farcta</i> meyve ekstraktları uygulanan sıçanların a-glukosidaz, c-peptit, insülin, glikoz ve HbA1c düzeyleri	38
Çizelge 4. 5b. <i>Prosopis farcta</i> çekirdek ekstraktları uygulanan sıçanların a-glukosidaz, c-peptit, insülin, glikoz ve HbA1c düzeyleri	39
Çizelge 4. 6a. <i>Prosopis farcta</i> meyve ekstraktları uygulanan sıçanların Beyin dokusu malondialdehit ve antioksidan enzim düzeyleri ...	40

Çizelge	Sayfa
Çizelge 4. 6b. <i>Prosopis farcta</i> çekirdek ekstraktları uygulanan sıçanların beyin dokusu malondialdehit ve antioksidan enzim düzeyler	40
Çizelge 4. 7a. <i>Prosopis farcta</i> meyve ekstraktları uygulanan sıçanların böbrek dokusu malondialdehit ve antioksidan enzim düzeyleri	42
Çizelge 4. 7b. <i>Prosopis farcta</i> çekirdek ekstraktları uygulanan sıçanların böbrek dokusu malondialdehit ve antioksidan enzim düzeyleri	42
Çizelge 4. 8a. <i>Prosopis farcta</i> meyve ekstraktları uygulanan sıçanların eritrosit dokusu malondialdehit ve antioksidan enzim düzeyleri	43
Çizelge 4. 8b. <i>Prosopis farcta</i> çekirdek ekstraktları uygulanan sıçanların eritrosit dokusu malondialdehit ve antioksidan enzim düzeyleri	43
Çizelge 4. 9a. <i>Prosopis farcta</i> meyve ekstraktları uygulanan sıçanların ince bağırsak dokusu malondialdehit ve antioksidan enzim düzeyleri	43
Çizelge 4. 9b. <i>Prosopis farcta</i> çekirdek ekstraktları uygulanan sıçanların ince bağırsak dokusu malondialdehit ve antioksidan enzim düzeyleri	44
Çizelge 4. 10a. <i>Prosopis farcta</i> meyve ekstraktları uygulanan sıçanların karaciğer dokusu malondialdehit ve antioksidan enzim düzeyleri....	45
Çizelge 4.10b. <i>Prosopis farcta</i> çekirdek ekstraktları uygulanan sıçanların karaciğer dokusu malondialdehit ve antioksidan enzim düzeyleri	46

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
Şekil 1. Sülfonilüre türevli antidiyabetik ilaçların etki mekanizmaları	5





SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

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

Simgeler	Açıklama
μ	Mikro
α	Alfa
β	Beta
$^{\circ}\text{C}$	Santigrat derece
dk	Dakika
g	Gram
L	Litre
mg	Miligram
mL	Mililitre
μL	Mikrolitre
M	Molar
mM	Milimolarite
mmol	Milimol
nmol	nanomol
nM	nanomolar
μmol	Mikromol
rpm	Devir/dakika
S	Saniye
U	Ünite
pg	pikogram

Kısaltmalar

ΔA	Absorbans değişimi
1O_2	Singlet oksijen
ADA	Amerikan diyabet birliği
ADP	Adenozindifosfat
ALP	Alkalen fosfataz
ALT	Alanin amino transferaz
APG	Açlık plazma glukozu
AST	Aspartat amino transferaz
ATP	Adenozin trifosfat
BGT	Bozulmuş glukoz toleransı
BHA	Bütillenmiş hidrokşianizol
BHT	Bütillenmiş hidrokşitoluen
BOH	Bulaşıcı olmayan hastalık
CAT	Katalaz
CHA	Canlı hayvan ağırlıkları
DAG	Diaçil gliserol
DHAP	Dihidroksiaseton fosfat
DM	Diabetes mellitus
DM+Pfm-100	Diabetes mellitus+ <i>Prosopis farcta</i> meyve 100 mg
DM+Pfm-400	Diabetes mellitus+ <i>Prosopis farcta</i> meyve 400 mg
DM+PfÇ-100	Diabetes mellitus+ <i>Prosopis farcta</i> çekirdek 100 mg
DM+Pfm-400	Diabetes mellitus+ <i>Prosopis farcta</i> çekirdek 400 mg
DNA	Deoksiribonükleik asit
DTNB	5,5"-ditiyobis-2nitrobenzoik asit
EDTA	Etilendiamintetra asetikasit
E.Ö	Ekstre öncesi
E.S	Ekstre sonrası
ER	Endoplazmik retikulum
GFAT	Glutamin fruktoz-6-fosfat amidotransferaz
GGT	Gamma glutamil transferaz

GLUT	Glukoz taşıyıcı kanal
DM+GLY-3	Diabetes mellitus + Glibenklamid 3 mg
GR	Glutasyon redüktaz
GSH	Redükte glutasyon
GSH-Px	Glutasyon peroksidaz
GSSG	Okside glutasyon
GSSG-R	Glutasyon redüktaz
GST	Glutasyon S-transferaz
H₂O₂	Hidrojen peroksit
Hb	Hemoglobin
HbA1c	Glikozillenmiş hemoglobin
HDL	Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HMG-CoA	3-Hidroksi-3-metilglutaril CoA
HOO	Perhidroksi radikali
IDL	Orta yoğunluklu lipoprotein
INT	2-(-Iodophenyl)-3-(4-nitrophenol)-5-phenyltetrazolium chloride
IRS	İnsülin reseptörü
İP	İntraperitoneal
JDS	Japon diyabet derneği
KOAH	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KONT	Kontrol grubu
LDH	Laktat dehidrogenaz
LDL	Düşük yoğunluklu lipoprotein
LOOH	Lipid hidroperoksit
LPO	Lipid peroksidasyonu
MAP-K	Mitojenik aktiviteli protein kinaz
MDA	Malondialdehit
NAD	Nikotinamid adenin dinükleotid
NADP	Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
NADPH	İndirgenmiş nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
NEG	Non-enzimatik glikasyonun

NO•	Nitrik oksit radikali
NOS	Nitrik oksit sentaz
O2•-	Süperoksit radikali
OGTT	Oral glukoz tolerans testi
OH•	Hidroksil radikali
ONOO•	Peroksinitrit radikali
PI-3K	Fosfatidil inositol-3 kinaz
PKC	Protein kinaz c aktivasyonu
PPAR-g	Peroksizom Proliferatör-Aktivatör Reseptör-g
R	Radikal
RNA	Ribonükleik asit
RO•	Alkoksil radikali
ROO	Peroksil radikali
ROOH	Lipid hidroperoksit
ROT	Reaktif oksijen türleri
SD	Standart sapma
-SH	Sülfidril
SOD	Süperoksit dismutaz
STZ	Streptozotosin
TBA	Tribarbütik asit
TC	Total kolesterol
TCA	Trikloraasetik asit
TG	Trigliserit
UV	Ultraviyole
VLDL	Çok düşük yoğunluklu lipoprotein
WHO	Dünya sağlık örgütü

1. GİRİŞ

1.1. Diabetes Mellitus (DM)

Diabetes mellitus (DM) diğer adıyla şeker hastalığı, pankreas bezinin langerhans adacıklarındaki β -hücrelerinden insülin salınımının azlığı/yetersizli veya dolaşımdaki glukozun hücre içerisine alınmasında görevli GLUT'ların hedef hücrenin tepkisizliğinin azalması/bozulması sonucu dolaşımdaki açlık kan glukoz düzeyinin ≥ 126 mg/dl olması ile karakterize endokrinolojik bir bozukluktur. Diyabet hastalığı genel olarak iki ana kategori içerisinde değerlendirilmektedir. İnsüline bağlı olan Tip 1 diyabet ve insüline bağlı olmayan Tip 2 diyabet (Raubenheimer, 2010). Tip 1 diyabet genellikle çocukluk yaşlarda başlayan ve ABD diyabet hastalarının yaklaşık % 10'unu oluşturan tiptir. (Baynes ve dominiczak, 2009). Bu diyabet tipi pankreasın β hücrelerinin viral bir enfeksiyon, çevresel toksinler ya da gıdalarla ağır bir otoimmün saldırı sonucu insülin salınımında görevli hücrelerin hasar görmesi sonucu oluştuğu tahmin edilmektedir. Tip 2 diyabet ise insülinin periferik dokuları etkileme yeteneğindeki azalma veya β -hücre disfonksiyonu sonucu oluşan insülin salgılanmasındaki miktar düşüklüğü ve insülin direncinin bir arada bulunması ile karakterize tiptir. Diyabetik hastaların yaklaşık %90'nını oluşturan bu diyabet çeşidinde; genellikle 40 yaş üstü, insülin salınım düşüklüğü ve insülin direncinin bulunduğu, plazma insülin konsantrasyonunun düşük, normal veya yüksek olduğu, genetik yatkınlığın olduğu, obezitenin yaygın olduğu, büyük metabolik stres ile gelişebilen bir karışık bir hastalıktır (Doğan, 2015).

Diyabet tüm dünyada hızla artan bir hastalık olup kan şeker düzeyinin dolaşımda sürekli yüksek oranda bulunması sonucu ileri glikasyon son ürünlerinin (AGE) oluşumuna sebep olur (Adeshara ve ark., 2017). Bu durum enzimatik olmayan süreçlerle proteinin serbest amino grupları ile glukozun kovalent bağlar oluşturarak karbonhidrat ve protein bozukluklarıyla sonuçlanır. Bu bozukluğun ilerlemesi glikasyon ile bağlantılı olan oksidatif stresin yanı sıra aşırı hücresel veya doku hasarını da artırır (Vlassopoulos ve ark., 2013). Artan oksidatif stres nöropati, nefropati, kardiyovasküler ve serebrovasküler gibi çeşitli komplikasyonların gelişimine sebep olur (Dogan ve ark.,

2015; Doğan ve elik, 2016). Türkiye İstatistik Kurumu Adrese Dayalı Nüfus Kayıt Sistemi (TUİK-ADNKS, 2009) ve Türkiye Diyabet Epidemiyoloji alışması (TURDEP-II, 2011) verilerine göre Türkiye’de diyabet oranı % 13.7, prediyabetik nüfus oranı % 28.7, obez nüfus % 31.2 ve hipertansiyonlu nüfus’n % 25.6 olduğu belirtilmiştir. Dünya sağlık rgt (WHO) verilerine göre Türkiye’de 2000 yılından 2030 yılına kadar diyabet artış hızının % 219 olacağı vurgulanmıştır (Hergenç, 2012). Diyabet veya diyabetin sebep olduğu komplikasyonlar sonucu gerçekleşen ölümlerin % 13’ hipertansiyon, % 9’ sigara kullanımı, % 6’sı diyabet, % 6’ı sedanter yaşam ve % 5’lik kısmının ise obezite sonucu gerçekleştiği belirtilmiştir (WHO, 2009).

1.2. DM tanı kriterleri

Diyabetin sık idrara çıkma (poliüri), artmış susama (polidipsi), artmış iştah (polifaji) ve kilo kaybı gibi pek çok klinik belirtileri olmasına rağmen, DM tanısı Dünya Sağlık rgt (WHO), Amerikan Diyabet Birliği (ADA) ve Japonya Diyabet Derneği (JDS) gibi pek çok kurum ve kuruluş tarafından bazı kantitatif kriterlerle belirlenmektedir. Buna göre açlık kan şeker düzeyinin 126 mg/dl, HbA1c’nin \geq % 6.5 veya 75 g anhidroz glukoz kullanılarak yapılan Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) sırasında 2. saat plazma glukoz değerinin \geq 200 mg/dl olması durumunda diyabet tanısı konulur (Alberti ve Zimmet, 1998; Doğan, 2015).

1.3. İnsülin ve C-peptid

İnsülin, 21 aminoasitli A polipeptid zinciri ile 30 aminoasitli B polipeptid zincirinden oluşan, zincir içi ve zincirler arası disülfit bağlarının yeraldığı 51 aminoasitli bir polipeptittir. İnsülin, tüm omurgalı canlılarda bulunan kan şekerini düşüren bir hormondur. İnsülin ve c-peptid salınımı kısaca şu basamaklardan oluşur:

1. Nükleusta, insülin kodlayan genlerden mRNA traskripsiyonu olur,
2. Sitoplazma’ya hareketten sonra sitozolik ribozomlarda mRNA’nın translasyonunun başlaması N terminal (aminoasitin amino grubu) hidrofobik sinyal dizisi oluşumuyla beraber mRNA’dan Granüllü Endoplazmik Retikulum’a (GER) taşınmada yardım eder,

3. N-terminal sinyal peptidi GER membranının içine girer. Daha sonraki uzama GER lümeni içindeki polipeptid zincirine doğru olur. Sonuçta proinsülin oluşur.
4. Daha sonra sinyal peptidi ayrılır ve sisternada proinsülin oluşur.
5. Proinsülin, GER'den golgi kompleksine taşınır, insülin oluşturmak üzere ayrılır.
6. Salgı granüllerdeki insülin ve c-peptid oluşur.
7. Son olarak sekretuvar granüler ekzositozla salınır, insülin ve c-peptid ortaya çıkar (Champe ve ark., 2007).

İnsülin sinyal iletimi hedef hücre membranında yer alan reseptöre bağlanması ile başlamaktadır. İnsülin ilk önce hücre zarının dış kısmında bulunan α subünitesine bağlanarak konformasyon değişikliklere neden olur ve bu değişiklik β subünitelerine iletilerek hücre zarının sizolik bölümünde bulunan tirozin kinaz ve insülinle aktive edilir. İnsülin reseptör madde (IRS) tirozin ile fosforilize olduktan sonra p85 yolla Fosfatidil inositol-3 kinaz (PI-3 K) glukoz taşıyıcılarından GLUT-4 aktivasyonu ile glukozun hücreye girişini sağlar veya Grb2 yolla Mitojenik aktiviteli protein kinaz (MAP-K) ile glikojen sentezini aktive ederek glukozun depolanmasını sağlar (Tuzcu, 2012; Doğan, 2015).

Glukoz taşınımı ile ilgili çeşitli glukoz taşıyıcıları ve lokalize oldukları dokular aşağıda verilmiştir.

1. GLUT-1: Pek çok dokuda bulunmasına rağmen özellikle eritrositlerde lokalize olan bir grup olup, K_m 'si yaklaşık 2mmol/L.dir.
2. GLUT-2: Karaciğer, Pankreastaki β -hücrelerinde ve ince barsakta bulunur. K_m değeri yaklaşık 10mmol/L (180mg/dL). Tokluk durumunda β -hücrelerine GLUT-2 ile glukozun alınması insülin salgılanmasını tetikler.
3. GLUT-3: Nöron hücrelerinde, karaciğer, plesanta labirent ve retina hücrelerinde bulunur.
4. GLUT-4: İnsülin'e duyarlı dokulardan kas, karaciğer ve yağ dokusu hücrelerde özellikle bulunur. İnsülin varlığında bu GLUT transportu sayesinde hücre içindeki veziküllerden plazma membranına transfer edilir ve buda yemek sonrası artan glukoz konsantrasyonunun azaltılmasını sağlar.
5. GLUT-5: İnce bağırsak ve böbrekte bulunmaktadır.

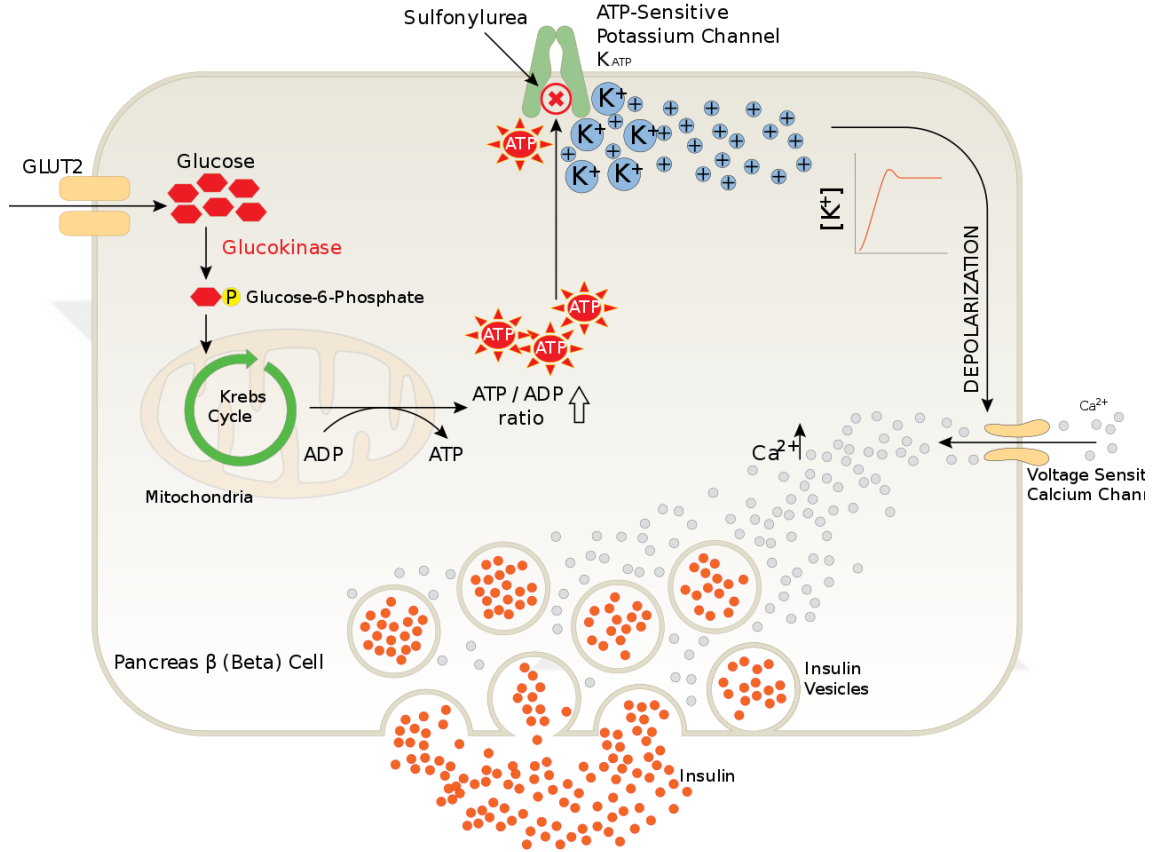
6. Endoplazmik retikülüm membranında ve karaciğerde bulunur (Baynes ve dominiczak, 2009).

Glutların hücre içindeki hareketleri ise kısaca: 1) İnsülin, hücre yüzeyindeki reseptörüne bağlanır. 2) Aktive olan reseptör, glukoz taşıyıcılarının hücre içi havuzdan, hücre yüzeyine hareketine neden olur. 3) Glutlar, hücre içine insülin aracılı glukoz alımını artırır. 4) İnsülin düzeyi düşüncü; Glutlar hücre membranından hücre içi depo havuzlarına hareket ederek yeniden işlenirler (Champe ve ark., 2007).

1.4. DM Tedavisi ve Glibenklamid

DM hastaları uygun program, diyet veya ilaç ile tedavi edilmeleri ölümcül sonuçları olan akut ve kronik komplikasyonların önlenmesinde çok önemlidir (Doğan, 2015). Kandaki glukozun düşmesini sağlayan insülin, ticari olarak üretilen ilk rekombinant protein olup insüline bağlı hastaların çoğunda kullanılmaktadır. İnsülin dışında oral antidiyabetik ilaçlardan bazıları örneğin: α -glukozidaz inhibitörleri besinlerle aldığımız kompleks karbonhidratları ince bağırsak lümeninde pankreastan salgılanan α -amilaz ve ince bağırsaklardan salgılanan α -glukozidaz enzimleri sayesinde parçalanarak oligosakkaride dönüştürülerek emilirler. Bu enzimlerin inhibe olmasıyla kompleks karbonhidratların emilimi gecikir ve karbonhidratların emilimi daha distale ve kolona kayarak 2.saat plazma glukozu düzeyini yavaşlatır (Dinççağ, 2011). Ayrıca, biguanidler özellikle karaciğer üzerinde etkili iken, tiazolidinedionlar ise daha çok yağ dokusu üzerinde etkili insülin duyarlılığını artıran ilaçlardır. Sülfonilüre bileşikleri pankreasın β -hücrelerinden insülin salınımını (sekretogog) artıran bir başka ilaç grubudur ve etkileri β -hücrelerindeki sülfonilüre reseptörlerine (SUR)'a bağlandıklarında etkileri hızlı başlamakta ve etkilerini kısa sürede gösterirler (Dinççağ, 2011). Glibenklamid sülfonilüre türevli bir antidiyabetik ilaçtır. Bu ilaç grubu serebral ödem azaltmak için potansiyel olarak kullanılabilen anti hiperglisemik etkinliğe sahip bir sülfonamid türevidir. Şelil 1'de görüldüğü gibi, Pankreasın B-hücrelerinden insülinin salgılanması glukoz metabolizması tarafından uyarılır. Glukozun glukokinaz ile Glukoz-6-fosfata metabolize olmasıyla sentezlenen ATP hücre içindeki ATP/ADP oranı artırır. Bu durum ATP-duyarlı Potasyum (K^+) kanallarının (K_{ATP}) baskılanmasına ve sülfonilüre bileşik tarafından kapanmasına neden olur. Hücre dışına çıkamayan

K^+ hücre içindeki konsantrasyonunun artışına ve hücre membranının depolarize olmasına yol açar. Bu durum voltaj-duyarlı Kalsiyum (Ca^{2+}) kanallarını açar ve Ca^{2+} 'un hücre içine girerek insülinin veziküllerden hücre dışına salınmasına neden olur (Newgard ve McGarry, 1995).



Şekil 1. Sülfonilüre türevli antidiyabetik ilaçların etki mekanizmaları.

1.5. Glikozillenmiş Hemoglobin (HbA1c)

Glikozillenmiş hemoglobin (HbA1c) glukozun *hem* içeren proteine bağlanmasıdır. Eritrosit hücrelerinin ömrü yaklaşık 120 gün olduğu için, eritrosit düzeyinde meydana gelen değişikliklerin gözlenmesi ve 2-3 ay öncesine ait glisemik kontrol durumu hakkında bilgi veren önemli bir indikatör parametredir (Koenig ve ark., 1976; Bunn ve ark., 1978; Doğan ve Çelik, 2016). WHO 2006 yılında yayınladıkları tanı kriterlerinde HbA1c ölçümlerinin diyabet tanısında kullanılabilirliğini bildirilmiş ve referans değeri % 6.5 olarak belirlenmiştir. ADA ise yüksek risk referans değerinin % 5.7-6.4 arasındı olduğunu bildirmiştir (Hergenç, 2012). HbA1c ile ilgili daha sonraki

çalışmalarda 3 ayda bir veya geniş anlamda 1-12 haftalık açlık- tokluk kan şekeri dñzeylerinin ağırlıklı ortalamasını yani metabolik kontrolñ yansıtması ve prognostik (belirti) önemine dair kanıtların artması sonucunda bu parametrenin diyabet tanı testi olarak kullanılmasının önemli olacağı vurgulanmıştır (ADA, 2011).

1.6. DM ve Lipid Profili

Diyabetin etkilediği en önemli biyokimyasal parametrelerinden bir kısmı lipid profili parametreleridir. Çünkü bu parametrelerin düzeyinde meydana gelen anormal değişiklikler ciddi komplikasyonların oluşmasına sebep olmaktadır (Dogan ve ark., 2015). Lipit profilindeki düzensizlikler özellikle kolesterol artışına bağlı olarak damar sertleşmesi, kalbi besleyen damarların tıkanmasına ve dolayısıyla kalp krizlerine neden olmaktadır. DM hastalarında artmış kardiyovasküler riskin en belirleyici özelliği insñlin rezistansı ile birlikte görñlen hiperlipidemidir (Doğan, 2015). Diyabetik hiperlipidemi sonucu gelişen dislipidemi, trigliserid yüksekliği, HDL kolesterol dñřüklñđü ve LDL partikñllerinin artışı ile insñlin direnci arasında ilişki bulunmuştur (Yılmaz, 2011; Doğan, 2015). LDL karaciğerden periferel dokulara kolesterolñ taşımakta ve LDL yüksekliği damar duvarında kolesterolden zengin aterom plağı oluşumu ve gelişiminde rol oynadığı, DM hastalarda görñlen komplikasyonların kan serumda ölçñlen LDL kolesterol yüksekliği de koroner kalp hastalığı için büyük bir risk faktörñ olarak değerlendirilmektedir (Crawford ve Di Marco, 2003).

1.7. DM ve Oksidatif Stres

DM'nin başlamasında ve devamındaki pek çok hastalığın ilerlemesinde artmış serbest oksijen radikallerinin ve lipid peroksidasyonun önemli rol oynamaktadır (Dogan ve ark., 2015; Doğan ve Çelik, 2016). Son yıllarda yapılan çalışmalarda, diyabet ile beraber kalp krizi gibi kardiyolojik hastalıklar, astım, nörolojik hastalıklar, romatoid artrit, yaşlanma ve kanser gibi birçok hastalığın oksidatif stres ile ilişkisi gösterilmiştir (Engin ve Altan, 2000; Engin ve ark., 2005). Dolaşımda artmış glukoz düzeyi zamanla reaktif oksijen türlerinin (ROT) aşırı üretimi ile vücudun redoks dengesinin değişmesine ve oksidatif stres oluşmasına sebep olur (Prasath ve Subramanian, 2013). Dolaşımda

artmış glukozun GLUT yardımı ile hücre içerisine alınamaması ve zamanla diyabetin gelişmesine ve diyabet ile ilişkili nöropati, retinopati, renal yetmezlik ve ateroskleroz gibi spesifik komplikasyonlara neden olmaktadır (Memisoğulları ve ark., 2003; Memişoğulları ve Bakan, 2004). Diyabet ve diyabetin komplikasyonları enzimatik olmayan glikasyon, enerji metabolizmasındaki değişikliklerden kaynaklanan sorbitol yol aktivitesi, metabolik stres, hipoksi ve iskemi-reperfüzyon sonucu oluşan doku hasarının serbest radikal oluşumunu arttırdığı (Baynes ve Thorpe, 1999; Doğan, 2015). Oksidatif strese en duyarlı yapılardan beta hücrelerinde gözlenen hasarın, hipergliseminin toksik etkilerinden kaynaklandığı düşünülmektedir (Robertson ve ark., 2004). Hidrojen peroksidin (H_2O_2), yüksek reaktiviteye sahip bir ROT ürünü olan hidroksil (OH^{\cdot}) radikaline dönüşmesi sonrası insülin reseptör sinyal sistemi üzerinde etkili olduğu ve insülin tarafından reseptör aracılığı ile düzenlenen sinyal transdüksiyon yollarında önemli rol oynayabileceği vurgulanmıştır (Houslay, 1991). Hiperglisemi ile oksidatif stres arasındaki ilişki *in vivo* çalışmalarda da rastlanmıştır (Ceriello, 1997). Deneysel hayvan çalışmalarında kullanılan N-nitroso türevi D-glukozamin yapısındaki streptozotosin (Davidoff ve Rodgers, 1990), oksidan maddeler meydana getirerek pankreasın langerhans adacıklarını tahrip etmekte ve uygun olmayan NO cevapları vererek diabeti başlattığı düşünülmektedir (Altan ve ark., 1998; Das ve chainy, 2001). Ayrıca, *in vivo* antioksidan enzimlerden Süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx) ve katalaz (CAT) gibi antioksidan enzimlerin gen ekspresyonlarının ve antioksidan kapasitenin pankreas adacık hücrelerinde, karaciğer, böbrek, iskelet kası ve adipoz doku gibi diğer dokularla kıyaslandığında en düşük düzeyde olduğu gösterilmiştir (Tiedge, 1998; Doğan, 2015).

Hipergliseminin zararlı etkilerine karşı korumada ve aynı zamanda glukoz metabolizması üzerindeki olumlu etkilerden dolayı, bitkisel kaynaklı ürünlerin herhangi bir yan etkileri olmaksızın çeşitli farmakolojik özellikleri bulunduğu (Prasath ve Subramanian, 2013) ve diyabet tedavisinde antioksidan aktiviteye sahip bitkiler ile bu bitkilerden elde edilen bazı etken maddelerin kullanılmasının iyi bir diyet stratejisi olduğu kabul edilmektedir (Dembinska-Kiec ve ark., 2008; Nicolle ve ark., 2011). Bitkilerin tedavi edici özelliklerine bakıldığında insanların tarihsel gelişimiyle özdeş olduğu, insanların bitkilerden gerek gıda, yiyecek, içecek ve gerekse de tıbbi amaçlı

yaralandıkları görülmüştür (Doğan, 2015). Günümüzde sentetik koruyucu maddeler yerine doğal koruyucu maddelere sahip bitkilerin ilgi giderek artmaktadır.

1.8. Streptozotosin (STZ)

Streptozotosin (2-Deoksi-2-[(metilnitrozamin)karbonil]amino)-D-glukopiranoz) *Streptomyces achromogenes* tarafından sentezlenen ve deneysel diyabet çalışmalarında kullanılan antineoplastik ve neoplastik diyabetojenik özellikli geniş spektrumlu bir antibiyotiktir (Bell ve Hye, 1983; Szhudelsky, 2001). Hücre içerisine alınan STZ β -hücrelerinin glukoza olan yanıtını ortadan kaldırarak GLUT-2 üretimini engelleyerek hedefindeki pankreatik beta hücresindeki DNA'nın hücre içinde nitrozure gruplarının dekompozisyonu ile reaktif karbonyum iyonlarının DNA bazlarında alkilasyona neden sebep olur (Yamamoto ve ark., 1981; Schnedl ve ark., 1994). Bu aşamadan sonra, DNA tamiri ve tamir sırasında görev alan poli (ADP-riboz) polimeraz (PARP) hücre içindeki nikotinamid adenin dinükleotidi (NAD) kullanarak NAD depolarını boşaltıp ve ATP içeriğini azalması izler. Böylece hücresel enerji depolarının tüketimi ile beta hücresinde nekroza yol açar (Lenzen, 2008). Sonuç olarak STZ'de etkin grup olan metil nitrozoüre, glikoza 2. karbonundan bağlanmış olup, STZ hızla metabolize olarak idrarla atılmaktadır. STZ'nin yapısındaki 2. karbon ile metil grubuna bağlı azot arasındaki bağın kırılması ile metabolize olmakta ve bunun sonucunda da açığa çıkan N-nitrozoüreido kalıntısı hücre hasarına yol açmaktadır (Oberley, 1988).

1.9. Antioksidanlar ve savunma sistemleri

Antioksidanlar, endojen ve eksojen oluşan serbest radikal kaynaklarına karşı koyan koruyucu maddelerdir. Canlı hücreler sürekli reaktif oksijen türlerinin tehdi altında bulduklarından dolayı sahip oldukları antioksidan enzimlerle bu tehditleri azaltan veya etkisizleştiren bir sistem mevcuttur.

Antioksidanlar serbest radikallere dört ayrı şekilde etki eder;

1) Serbest oksijen radikallerini etkileyerek onları tutma veya zayıf yeni bir moleküle çevirmek. Antioksidan enzimler bu tip etki gösterirler. (Toplayıcı etki)

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

3) Serbest oksijen radikallerini bağlayarak zincirleme reaksiyonlarını kırıp fonksiyonlarını engellemek. A vitamini, C vitamini, Hemoglobin, seruloplazmin ve mineraller zincir kırıcı etki gösterirler. (Zincir kırıcı etki)

4) Serbest radikallerin oluşturdukları hasarın onarılmasıdır. (Onarıcı etki)

1.9.1. Antioksidanların sınıflandırılması

1.9.1.1. Endojen antioksidanlar enzimler

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

1.9.1.2. Enzimatik olmayan (nonenzimatik) antioksidanlar

- ✓ Glutatyon,
- ✓ Melatonin,
- ✓ Seruloplazmin,
- ✓ Transferrin,
- ✓ Laktoferrin,
- ✓ Miyoglobin,
- ✓ Hemoglobin,
- ✓ Ferritin,
- ✓ Bilirubin,
- ✓ Sistein,
- ✓ Metiyonin,
- ✓ Ürat

- ✓ Albumin

1.9.1.3. Eksojen antioksidanlar

- ✓ A,D,E ve C vitaminleri
- ✓ Tersiyer bütül hidroksikinon (TBHQ)
- ✓ Bütillenmiş hidroksianizol (BHA)
- ✓ Bütillenmiş hidroksitoluen (BHT)
- ✓ Propilgalat
- ✓ Sodyum benzoat
- ✓ Ksantin oksidaz inhibitörleri (Allopürinol, Oksipürinol, Pterin aldehit, Tungsten)
- ✓ NADPH oksidaz inhibitörleri (Adenozin, Lokal anestezipler, Nonsteroid antiinflamatuar 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 (Doğan, 2015).

1.10. Serum Enzimleri

Aspartat amino transferaz (AST) ve alanin amino transferaz (ALT) enzimleri glutamatı oluşturmak için aspartat veya alanin amino grubunun dönüşümlü olarak α -ketoglutarata transferini sağlarlar. Bu enzimler özellikle karaciğer dokusunda lokalize enzimler olup karaciğer hasar biyomarkırları olarak kullanılırlar. Hepatositlerde AST'nin % 80'i mitokondrilerde bulunmaktadır. ALT ise ektramitokondrial yerleşimlidir. Hafif karaciğer hasarının olduğu ve mitokondriyal membranın sağlam kalıp hücre membranının bütünlüğünün bozulduğu durumlarda sitoplazmik ALT ve AST seruma salınır. Ama eğer ağır karaciğer hasarı varsa ve hem sitoplazmik hem de mitokondrial membran hasar gördüyse mitokondriyal AST de kana geçer ve AST/ALT oranında yükseklik görülür (Dogan ve Celik, 2012; Dogan ve ark., 2017). Laktat

dehidrogenaz (LDH) enzimi ise anaerobik glikolizin son enzimi olup piruvatın laktata dönüşümünü katalize eder. Genel olarak vücut hücrelerinin ve sıvıların hepsinde bulunmakla beraber özellikle kalp kası, eritrositler, böbrek, iskelet kası, karaciğer ve akciğerde yaygındır. Bu dokulardaki herhangi bir hasar durumunda kandaki seviyesi artar ve bu da teşhise yardımcı olur. LDH aşağıdaki reaksiyonu katalize eder (Mehmetoğlu, 2002). Alkalen fosfataz (ALP) bazik ortamda organik fosfat bileşiklerden fosfat hidrolizi reaksiyonunu katalizleyen bir enzimdir. Hemen her dokuda bulunmasına rağmen özellikle bağırsak epiteli, böbrek tübülüs hücreleri, karaciğer, osteoblastlar ve plasentada çok daha yüksek aktivitede bulunurlar. Barsakta lipit transportunda ve kemikte kalsifikasyonda görev yapmaktadır. ALP hücre sitozolüne ve plazma membranına yerleşmiştir. Kemik, karaciğer ve diyabet hastalarında da önemli bir klinik değere sahiptir. Referans aralığı ise yaş kategorisine göre farklılık göstermektedir. Yetişkin bir bireyin referans aralığı 25-100 U/L'dır (Bakan, 2011). Kreatinin ve üre parametreleri ise özellikle böbrek hasarı biyomarkırları olarak bilinmekle beraber diyabet gibi hastalıklarında AST, ALT, ALP ve LDH enzim artışlarıyla korelasyon göstermektedir.

1.11. Araştırmanın Amacı

Bu tez çalışması ile ülkemizde önemli yayılış gösteren Çedi otu (*Prosopis farcta* L.) bitkisinin meyve ve çekirdeklerinden elde edilen liyofilze ekstraktların deneysel diyabet ve diyabetin komplikasyonlarına karşı olası koruyucu ve iyileştirici etkileri araştırılmıştır.

2. KAYNAK BİLDİRİŞLERİ

Diabetes mellitus (DM) pankreasın β -hücrelerinden salgılanan insülin yetmezliği/yetersizliği sonucu dolaşımdaki glukozun hücre içerisine taşınmasında görevli GLUT'ların yanıtsızlığı/yetersizliği sonucu dolaşımdaki açlık kan glikoz düzeyinin ≥ 126 mg/dL olması ile karakterize endokrin bir bozukluktur. Günümüzde alternatif tıp adı altında bitkiler, mantarlar ve likenlerden diyabet ve diyabetin komplikasyonlarını engelleme noktasında yararlanılmaktadır. Bu çalışmada, çedi otu olarak bilinen (*Prosopis farcta* L.) bitkinin olası antidiyabetik ve antioksidan etkileri araştırıldı.

Çedi otu (*Prosopis farcta* L.) ile ilgili yapılan çalışmalar aşağıda verilmiştir.

Dashtban ve ark. (2016), *Prosopis farcta* bitki meyvesinden % 80'lik etanol ile hazırlan ekstrelerin STZ (55 mg / kg vücut ağırlığı) ile diyabet oluşturulan ratlara 12 gün boyunca (50 ve 75 mg/kg) oral verilmesi sonucu karaciğer harabiyet parametrelerinden (AST, ALT ve LDH) ve lipid profili parametreleri (TG, CHOL, HDL_C ve LDL_C) üzerinde anlamlı etkiler görülmezken kan glikoz düzeyini ise STZ grubuna göre anlamlı düzeyde düşürdüğünü rapor etmişlerdir.

Afifi (1993), (*Prosopis fracta* L.) bitki köklerinden elde edilen liyofilize ekstraktının sıçanlar üzerindeki denemeler sonucunda antidiyabetik ve hipertansiyon üzerine olumlu etkisinin olabileceğini rapor etmiş.

Yaniv ve ark. (1987), İsrail'in şifalı bitkileri üzerinde yapılan kapsamlı bir etnobotanik araştırmada tıbbi amaçlı kullanılan 130 türden, 16 türün hipoglisemik tedaviler için kullanıldığı ve bunlardan birinin de *Prosopis farcta* (Banks ve ark.) Macbride olduğu tespit edilmiştir.

Saidi ve ark. (2016), *Prosopis farcta* bitki kökü sulu ekstraktlarının (500 mg/kg vücut ağırlığı) hiperkolestrolemik etkilerinin tavşanlarda denenmesi sonucu TC, TG, HDL ve LDL parametreler üzerinde olumlu etkiler oluşturduğunu ve bu nedenle bu bitki ekstresinin kardiyovasküler sağlık problemleri üzerinde olumlu etkilerinin olabileceğini vurgulamışlardır.

Zafari ve ark. (2016), Kurşunun (Pb) farklı konsantrasyonlarındaki (0, 80, 160, 320, 400 ve 480 mM) H₂O₂ düzeyinde artışa karşı *Prosopis farcta* L. bitkisinin oluşan

strese karşı SOD, CAT ve GPx enzim aktivitelerinde artışa neden olduğu ve Pb kaynaklı strese karşı koruyucu rolünün olabileceğini vurgulanmışlardır.

Miri ve ark. (2015), oda sıcaklığında *Prosopis farcta* ekstraktından gümüş nanopartikülleri (Ag-NPs) sentezleyerek bu nanoparçacıkların kristal yapısı toz X ışını difraksiyonu (PXR) modelinin kullanıldığı çalışmada sentezlenmiş bu yeşil Ag-NP'lerin, pekçok ilaca dirençli klinik izolatlara karşı daha yüksek antibakteriyel etkinlik gösterdiğini bildirmişlerdir.

Asadollahi ve ark. (2014), Asetaminofen ile hepatotoksisite oluşturulan sıçanlarda *Prosopis Farcta* fasulye ekstresinin (50 ve 75 mg/kg) serum karaciğer harabiyet parametrelerinden AST ve ALT ile lipid profili parametrelerinden CHOL, LDL ve HDL değerlerinin kontrol değerlere çekildiği ve ekstrenin Asetaminofen zararına karşı koruyucu rolünün olabileceği belirtilmiştir.

Omidi ve ark. (2013), 30 günlük deney boyunca on adet mavi boyunlu erkek devekuşunun (*Struthio camelus*) *Prosopis farcta* fasulyeleri ile beslenmeleri sonucunda 0. günden 30. güne kadarki kan değerlerindeki HDL, toplam serum protein ve globulin düzeyi artarken LDL, inorganik fosfor ve γ -GT aktivitesi önemli ölçüde azalma gösterdiğini rapor etmişler.

Gulalp ve Karcioğlu (2008), çocukların *Prosopis farcta* alımı sonrası bazı şikayetlerle hastanenin acil birimine başvurduklarını ve muayene sonrası çeşitli klinik toksik bulgulara rastlanılmış olması *Prosopis farcta*'nın rast gele tüketilmesinin sakıncalı olabileceğini ve olası toksik ve kimyasal etki mekanizmasının aydınlatılmasının önemli olacağını bildirmişlerdir.

Khodaei ve ark. (2018), *Teucrium polium* (IC₅₀ 3 μ g/ml) ve *Prosopis farcta* (IC₅₀ 2 μ g/ml) geleneksel olarak kanser tedavisinde kullanıldığını ve bu türlerin metanolik ekstraktlarının HT-29 hücrelerindeki etkilerinin değerlendirildiği çalışmada Teucrium ve Prosopis ekstraktların artmış ROS seviyeleri, Sirt3 aktivitesi ve HT-29 kolorektal kanser hücrelerinde hücre ölümü ile örneklenen mitokondriyal değişiklikler yoluyla antikanser aktiviteye sahip olabileceğini rapor etmişlerdir.

Zafari ve ark. (2018), *Prosopis farcta*'nın doku kültürüne alınarak kallus ile kıl köklerinin besi ortamında arıtılması ile tıbbi açıdan önemli flavonoid bileşik miktarının ölçüldüğü çalışmada, *P. farcta*'nın kıl köklerindeki flavonoid profilinin yüksek verim

verdiğini ve farmasötik olarak değerli flavonoidlerin üretiminin kıl kökü kültürü sistemi yardımı ile istenen metabolitlerin üretilmesinin mümkün olabileceğini bildirmişlerdir.

Dogan ve ark. (2015); Doğan ve Çelik (2016), STZ ile deneysel diyabet oluşturulan sıçanlarda sumak meyve ve meşe palamudu ekstrelerinin araştırıldığı çalışmada, kullanılan ekstrelerin diyabetik grubuna göre genel olarak kan glikoz düzeyini dengeledikleri, antioksidan savunma sistemi enzimlerinden GPx, SOD, CAT, GR ve GSH düzeyinde artmalara neden olduklarını MDA, AST, ALT, LDH, ALP ve kreatinin düzeyinde azalma insülin ve c-peptid düzeylerinde artma α -glukosidaz enzim aktivitesinde ise önemli düşüş olduğunu rapor etmişlerdir.

Ozkol ve ark. (2013), STZ ile tip 1 diyabet oluşturulan ratlardaki anti-diabetik ve antioksidan etkileri için bakılan bazı bitkilerin hemen hemen tümünde karaciğer, kalp, eritrosit, göz ve böbrek için yararlı etkileri kayda değer bulunmuş. Lipid peroksidasyonun yanı sıra Total kolesterol, TG, LDL ve VLDL de azalma gözlenirken, HDL ve bazı antioksidan enzim (GSH, GR, GST ve CAT) aktivitelerinde olumlu yönde artış rapor edilmiştir.

Rajasekaran ve ark. (2005), doğal bitki ilaçları içinde bulundurduğu koruyucu etken maddelerin çoğu, sentetik olanlara göre daha düşük yan etkiler ile birlikte daha az toksik olarak kabul etmekte.

Ravi ve ark. (2004), streptozotosin ile diabet oluşturulmuş ratlarda *Eugenia Jambolana* çekirdeklerinin antioksidan savunma sistemi üzerindeki etkisini araştırılmışlar. Çalışmanın sonucunda *Eugenia Jambolana* çekirdekleri diyabetik ratlarda oksidatif stres ve kan glukozunu azalttığını tespit etmişler

Singh ve ark. (2008), öncelikle insülin yetersizliği ile indüklenen yüksek kan şekeri seviyeleri (hiperglisemi) ile karakterize edilen Diabetes mellitus (DM) dünya çapında bir endokrin hastalık olup vücudun birçok fizyolojik fonksiyonunu bozduğunu ileri sürmüşler.

Luosheng ve ark. (2013), *Swertia kouitchensis*'in (S.k) potansiyel anti- diabetik bir bitki olduğunu, bitkiden elde edilen ekstraktan 2 farklı dozun (250mg/kg, 500mg/kg) diyabetik farelere verilmesiyle diyabetik farelerdeki glukoz değerlerini normal değerlere çektiğini belirterek, anti-diabetik etkinin altındaki mekanizmayı da S.k içindeki etken maddelere bağlamışlar. alfa-amilaz ile alfa-glukosidazın inhibisyonuyla gıdalardaki karbohidratların absorpsiyonunu azalttığını bu dierekt olarak insülin sekresyonunu

artırdığını dolayısıyla glukoz metabolizmasında beta-hücrelerinin iyileştirilmesiyle koruyucu fonksiyonlarının arttığını rapor etmişler.



3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Bitki Materyali

Diabetes mellitus (DM) hastalığına karşı etkilerini araştırdığımız *Prosopisfarcta* (Çedi otu) bitkisinin meyve ve çekirdeğini Mardin Dargeçit ilçesi (Hacı hamza köyü) çevresinde toplandı. Toplanan bitki teşhis edilmek için Van YYÜ Biyoloji Bölümü Herbariumuna getirildi. Herbariumdaki teşhisleri Yrd. Doç. Dr. Süleyman Mesut PINAR (Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Biyoloji Bölümü-Botanik Anabilim Dalı) tarafından yapıldı. Bu türe ait bitkiden örnekler alınarak herbarium numarası verilerek kayıt altına alındılar.

3.1.1. Bitki ekstraktlarının hazırlanması

Ekstreler (Dogan ve ark., 2015; Doğan ve Çelik, 2016) metodunagöre hazırlandı. *Prosopisfarctatam* olgunlaştığı zamanda nemden ve güneşten korunarak olabildiğince hijyen şartlarda toplandı. *Prosopisfarcta* bitkisinin meyve ve çekirdeği kurutuldu, parçalanarak toz haline getirildi. *Prosopisfarcta* bitkisinin meyve ve çekirdeği 1/5 oranında distile (dH₂O) su ile sulandırıldı. Elektromanyetik karıştırıcı ile 24 saat boyunca çözünmesi sağlandı. Karışım filtre kağıdından süzüldü. Süzülen sıvı evaporatora konularak suyun buharlaşması sağlandıktan sonra kıvamsı madde falkon tüplerine konularak -80 °C de 48 saat bekletildi. Donmuş falkon tüpleri -82 °C sıcaklık ve 50 millitor basınç altında liyofilize cihazına bırakıldı. Kuruyan ekstraktlar parçalanarak tekrar toz haline getirildi çalışmada kullanılmak üzere +4 °C de muhafaza edildi.

Deney hayvanlarına (sıçan) gavaj verme aşamasına gelindiğinde; hazırlanan ekstre canlı sıçan ağırlığına göre belirlenen ekstre miktarı tartıldı bir miktar saf suda çözünmesi sağlandıktan sonra enjektör yardımı ile 0.45 µm'lik hidrofilik filtreden (Millipore) geçirildi ve gavaj sondası ile hayvanlaraoral yoldan verildi.

3.2. Deney Hayvanları

Araştırmamızın canlı materyali olan 53 adet *Wistar albino* ırkı erkek sıçanlar 3-4 aylık, 200-350 gr ağırlığında, (25 ± 1 °C) oda sıcaklığında 12 saat aydınlık/ 12 saat karanlık ışık periyodunda ve *ad libitum* olarak beslenmeleri sağlandı. Sıçanlar Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Deney Hayvanları Ünitesinden temin edildi. Temin edilen hayvanların canlı ağırlıkları alındı ayrıca çalışmaya başlanmadan önce sıçanların kan glukoz değerlerinede bakıldı. Yapılan çalışmada parametrelere olumsuz etki edecek faktörlerin en aza indirilmesi için gerekli bütün önlemler alındıktan sonra uygulamaya geçildi.

3.2.1. Toksikite testi

Wistar Wistar cinsi sıçan deney hayvanları gruplara ayrılmadan önce bitki ekstraktlarının toksisite testi daha önce tespit edilmediğinden dolayı toksisite testi için, her farklı ekstre (meyve ve çekirdek ekstraktları) için farklı dozlarda ikişer sıçan üzerinde en düşük dozdan (100 mg/kg, 500 mg/kg, 1000 mg/kg, 3000mg/kg ve 5000 mg/kg) en yüksek doza doğru ekstraktlar (Ghosh, 1984) verilerek bu aralıktaki bitki ekstraktların sıçanlar üzerinde olumsuz etkisinin olup olmayacağı ortaya konulması hedeflendi. Toksikite testi sonrası uygun dozlar belirlenerek, deney grupları oluşturma aşamasına geçildi

3.2.2. Streptozotosinle (STZ) sıçanlarda diyabet oluşturulması

Çalışmada kullanılan 49 adet sıçan her grupta (n=7) olacak şekilde 7 gruba ayrıldılar. Kontrol grubu dışındaki tüm gruplara 0.1M buffer sitrat (PH:4.5) içinde STZ'nin çözünmesiyle canlı ağırlıklarına göre tek doz (50 mg/kg) enjeksiyonla intraperitoneal (ip) yolla (Hemalatha ve ark., 2004) verilerek diyabet olmaları sağlandı. Diyabet oluşturulmuş olan gruplarda STZ enjeksiyonundan 3 gün sonra sıçanların kan glukoz değerleri Accu-Chek Go (Roche) glukometre ile ölçülerek 200 mg/dL üzerindeki sıçanlar diyabet olarak kabul edilmiştir (Kanitkar ve Bhonde, 2004).

3.2.3. Deney hayvanlarının gruplandırılması

Toksisite testi sonrası 49 adet sağlıklı *Wistar albino* ırkı erkek sıçanlar her grupta 7 sıçan olacak şekilde toplamda 7 grup oluşturulan hayvanlar 25 ± 1 °C ve 12 saat aydınlı/ 12 saat karanlıkta olacak şekilde kafeslere konularak gruplar aşağıdaki şekilde dizayin edildi.

1. Grup (n=7): Kontrol (KONT) grubu: Bu gruba herhangi bir şey uygulanmadı.
2. Grup (n=7): Diabetes mellitus (DM) grubu: Bu gruba STZ (50 mg/kg) (ip) uygulandı.
3. Grup (n=7): Diabetes mellitus + glibenklamid 3 mg/kg grubu (DM+GLY-3)suda çözerek gavaj yoluyla verildi.
4. Grup (n=7): Diabetes mellitus + *Prosopis farcta* meyva ekstraktı 100 mg/kg ekstre (DM+PFM-100),
5. Grup (n=7): Diabetes mellitus + *Prosopis farcta* meyva ekstraktı 400 mg/kg (DM+PFM-400),
6. Grup (n=7): Diabetes mellitus + *Prosopis farcta* çekirdek ekstraktı 100 mg/kg (DM+PFÇ-100),
7. Grup (n=7): Diabetes mellitus + *Prosopis farcta* çekirdek ekstraktı 400 mg/kg (DM+PFÇ-400) grupları.

Uygulamalar sırasında yem ve su kısıtlamasına gidilmeden (*ad libitum*) beslenmeleri sağlandı. 21 gün devam eden bu çalışmada 5 günde bir kuyruk kısmından bitkinin meyve, çekirdek ekstraktları ve glibenklamid verilmeden önce ve verildikten 0.dakika,30.dakika ve 60. Dakikalarda ki kan glukoz değerlerine bakıldı. Ayrıca her hafta canlı ağırlıkları alındı ve çalışma hedeflenen sürede sonlandırıldı.

3.3. Kan ve Doku Örneklerinin Alınması

21 günlük deneme sonunda sıçanlar % 10'luk ketamin ile anesteziye tabi tutularak enjektörler yardımıyla kalplerinden kan alındı. Kanlar EDTA'lı ve biyokimya cam tüplere alındı. EDTA'lı kan HbA1c ve eritrosit paketi için kullanıldı, Biyokimya tüplerindeki kan ise serumda bakılması gereken parametreler için kullanıldı. Eritrositte

malondialdehit (MDA) içerikleri ve redükte glutatyon (GSH) seviyeleri tayinleri aynı gün gerçekleştirildi. Diğer yandan; 21 gün deneme sonunda sıçanların beyin, böbrek, ince bağırsak ve karaciğer dokuları alınarak dokuları fizyolojik suyla yıkandıktan sonra dokular analizlerin yapılacağı zamana kadar derin dondurucuda (-80 °C) muhafaza edildi. Homojenizasyon sonrası elde edilen doku supernatantlardakatalaz (CAT), süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GSH-Px), glutatyon *S*-transferaz (GST) ve glutatyon redüktaz (GR) enzim aktiviteleri ile GSH seviyeleriile MDA düzeylerine bakıldı (Xia ve ark., 1994). Ayrıca bağırsak dokusu süpernatantlarında α -glukosidaz aktivitesine bakıldı (BioVision α -glukozidaz kiti, 2013).

3.4. Eritrosit Paketinin Hazırlanması

EDTA'lı cam tüplere alınan kandan 1mL başka bir deney tüpüne alındı üzerine 2mL fizyolojik (% 0.9 NaCl) eklendi ve 3000 rpm'de +4°C'de soğutmalı santrifüjde 15 dakika santrifüj edildi. Oluşan plazma atıldı. Altta kalan hacme eşit oranda serum fizyolojik (% 0.9 NaCl) eklenerek eritrositlerin yıkanma işlemi gerçekleştirildi. Serum fizyolojik eklenen tüpler bu sefer 2000 rpm'de +4 °C'de 8 dakika santrifüj edildi. Her seferinde yukardaki işlem tekrarlanarak eritrosit yıkama işlemi üç kez tekrarlandı. En sonunda elde edilen eritrosit paketi (-80°C) difirize konularak muhafaza edildi. Analizlere geçildiğinde antioksidan enzimlerden SOD, GPx, GST, GR ve CAT aktivitelerine bakıldı.

3.5. Doku Ekstraksiyon İşlemlerinin Gerçekleştirilmesi

Derin dondurucuda (-80 °C) bekletilen sıçanların beyin, böbrek, ince bağırsak ve karaciğer dokuları oda sıcaklığına gelinceye kadar kademeli olarak çözünmesi sağlandı. Dokularda antioksidan enzimler ile redükte glutatyon seviyesi ve malondialdehid tayinleri için doku ekstraksiyon işlemi aşağıdaki şekilde gerçekleştirildi. Ekstraksiyon için 0.32 mol/L sukroz, 1 mmol/L EDTA, 10 nm/L TrisHCl (pH 7.4) içeren tampon hazırlanarak 500 mg dokular dijital terazide (Chyo JI-180) tartıldı ve üzerine 5 mL soğuk tampon eklendi. Dokular cam bagetle iyice ezildikten sonra ultrasonikhomojenizatörde 3-5 dakika homojenize edildi. Homojenat 9500 rpm'de+4°C'de 30 dakika soğutmalı santrifüj cihazında (BHG Hermlle) santrifüj edildi.

Beyin, böbrek, ince barsak ve karaciğer dokusundan elde edilen berrak süpernatantlar analizler için hazır hale getirildi (Marklund, 1990; Xia ve ark., 1994).

3.6. Analizlerde Kullanılan Cihazlar ve Malzemeler

ARE HeatingMagneticStirrer/WELP Scientifica Manyetik karıştırıcı, EDWARDS liyofilizator, BUCHİ Evaporator, Gallenkamp çalkalayıcı, Nüve NM 110 vorteks, Precisa XR-205SM-DR hassas terazi, ChyoJI-180 dijital terazi, Hettich Universal 320 R soğutmalı santrifüj, BHG Hermle Z 320 K soğutmalı santrifüj (14.000 rpm), BM 101 Nüve sıcak su banyosu, NickelWeston-S-MareAvon/Clifton sıcak su banyosu, MettlerToledoInlabExpert Pro-ISM Seven Excellence pH metre, Eppendorfplus mikro pipet, Uğur derin dondurucu, Wisecryodifiriz (-80 °C), Shimadzu UV/VIS-1201 spektrofotometre, 20 KHz JenconsUltrasonichomojenizatör, Krosssafsu cihazı, DAS Elisaplatereaderİtaly, Accu-Chek Go (Roche) glukometer,Falkon 50 ml plastik tüp, 0.45 µm'lik hidrofilik (Millipore) filtre, intraket, enjektör, EDTA'lı ve Biyokimya tüpleri, makas, plastik süzgeç, neşter, jilet, kurutma kağıdı, Whatman süzgeç kağıdı No.42. Stat Fax 2600 Microplate Washer, Awareness Technologies Stat Fax 2100 Microplate Reader.

3.7. Analizlerde Kullanılan Kimyasal Maddeler

Streptozotosin (STZ, 2-deoxy-2-3(methyl-3-nitrosoureido)-D glucopyranose) sigma,glibenklamid 50 mg lık 30 tablet, SOD ve GSH-Px enzim kiti (RANSOD), α-glukosidaz kiti (BioVision), GSH, GSSG, Bütillenmişhidroksitolüen (BHT) Tiyobarbitürik asit (TBA), 1.1.3.3.tetraethoksipropan (MDA), 5-5'-Ditiobis 2-nitrobenzoik asit (DTNB), Tris (Hidroksi metil amino metan hidroklorittrishCl), Sodyum sülfat (Sigma), Beta NikotinamidAdenindinükleotit fosfat (NADPH), Metafosforik asit, Triklor asetik asit (TCA), Sodyum klorür (NaCl), Sodyum hidroksit (NaOH), Disodyum hidrojen fosfat (Na₂HPO₄), Sodyum dihidrojen fosfat (NaH₂PO₄), Etilen diamintetra asetik asit (EDTA), Sodyum sitrat, Sulfosalisilik asit (SSA), disodyum karbonat (Na₂CO₃), P-Nitrofenilglukopiranosid (pNPG), Etanol, Ketamin (%10 luk). İnsülin kiti (CEA448Ra, USA) ve C-peptid kiti (CEA447Ra, USA).

3.8. Analizlerin Yapılması

3.8.1. Serum parametrelerin okunması

Aspartat aminotransferaz (AST), Alanin aminotransferaz (ALT), Alkalenfosfataz (ALP), Laktat dehidrogenaz (LDH) enzim seviyeleri ile kreatinin, üre, ürik asit kan glukozu ve HDL-kolesterol (HDL-c)] (COBAS 8000 ISE, Seri No: 1296-08) cihazında cobas 8000 Roche biyokimya kitlerinde fotometrik olarak bakıldı. Ayrıca, İnsülin seviyesi (CEA448Ra, USA) ve C-peptid (CEA447Ra, USA) düzeylerine rat kan serumunda enzim-bağlı immünsorbent araştırma kitinde ELİSA cihazında 450 nm de fotometrik yöntemi ile bakıldı. Total kanda ise glikozillenmiş hemoglobin (HbA1c) düzeyleri otoanalizatör (integra 400-Roche) kitleri (DPC; DiagnosticProducts Corporation, USA) kullanılarak belirlendi.

3.8.2. Redükte glutatyon (GSH) tayini

Prencip: Eritrosit GSH okumasında kullanılan çöktürücü ile sülfidril (SH) taşımayan tüm proteinler çöktürücü (presipitasyon) çözelti ile çöktürüldü. Doku supernatantlarında ise fosfat tamponu kullanılmasıyla İndirgenmiş glutatyon (GSH), elde edilen berrak sıvıda sülfidril gruplarının DTNB 5,5'-ditiyobis (2-nitrobenzoik asit) ile reaksiyonu sonucu sarı rengin oluşumu ile ölçüldü. Eritrosit dokusunda GSH seviyesinde düşüş olabileceği ihtimaline karşılık GSH okunması 24 saat içerisinde gerçekleştirildi (Beutler ve ark., 1963; Rizzi ve ark., 1988).

Ayrıraçlar:

1. Çöktürücü içeriği: 1.67 gmetafosforik asit, 0.2 g EDTA, 30 gNaCl 100 mLdH₂O eritilerek çözdürüldü.
2. Fosfat Çözeltisi: 0.3 Mdisodyum fosfat, dH₂O ile hazırlandı.
3. DTNB (Ellman's Ayracı) :40 mg DTNB, % 1 sodyum sitrat, 100 mL'ye dH₂O ile tamamlandı.

Deneyin yapılışı: EDTA'lı tüm kandan 200 μ L alındı. Üzerine 1.8 mL dH₂O eklenerek, hemoliz gerçekleştirildi. Daha sonra 3 mL çöktürücü çözelti ile hemolizat karıştırarak 5 dakika beklendi. Sonra karışım watman süzgeç kağıdından (No 42) süzüldü. Örnek numuneden elde edilen süpernatantın 2 mL'si başka tüpe aktarıldı. Tüpün üzerine 8 mL fosfat çözeltisi eklenerek vortekslendikten sonra sıcak su banyosunda 60 °C'de 10 dakika bekletildikten sonra çıkarıldı oda ısısına geldikten sonra 1 mL DTNB ayırıcı tüpe konuldu. Standart için, 40 mg GSH çözeltisi taze olarak hazırlandı. Shimadzu UV/VIS-1201 spektrofotometrede 412 nm'de köre karşı standart numunelerin optik dansiteleri okundu. Diğer doku (i.barsak, beyin, böbrek ve karaciğer) süpernetantlarından ise 1 mL alındı üzerine 5 mL fosfat fosfat çözeltisi eklenerek vortekslendikten sonra sıcak su banyosunda 60 °C'de 10 dakika bekletildikten sonra çıkarıldı oda ısısına geldikten sonra 1 mL DTNB ayırıcı tüpe konuldu ve Shimadzu UV/VIS-1201 spektrofotometrede 412 nm'de blanka karşı standart numunelerin optik dansiteleri okundu. Sonuçlar dokular için mg/g doku, eritrositler için mg/mL olarak hesaplandı (Beutler ve ark., 1963; Rizzi ve ark., 1988).

3.8.3. Lipid peroksidasyon (MDA) tayini

Prencip: Yağ asitlerinin, serbest radikallerle reaksiyonu sonucu oluşan peroksidasyon ürünlerinden malondialdehit (MDA), tiyobarbiturik asit (TBA) ile renkli forma girmesi ile ölçülür (Jain ve ark., 1989).

Ayrıraçlar

1. 0.1 M EDTA Çözeltisi : 37.224 g EDTA-Na₂H₂O 1 litre distile suda eritilir.
2. BHT Çözeltisi : 0.220 g BHT 25 ml saf alkolde çözdürülür.
3. NaOH Çözeltisi (0.05 N) : 2 g NaOH 1 litre dH₂O eritilir.
4. TBA Çözeltisi (%1) : 1 g TBA 100 mL'ye 0.05 N NaOH ile tamamlanır.
5. TCA (% 30) : 30 g TCA 100 mL dH₂O eritilir.
6. Fosfat Tamponu : 8.1 g NaCl, 2.302 g Na₂HPO₄, 0.194 g NaH₂PO₄ dH₂O eritilerek 1 litreye tamamlanır (pH 7.4).

Deneyin yapılışı: Lipid peroksidasyon ürünü MDA seviyesi, TBA reaktifi ile renk reaksiyonu sonucu Shimadzu UV/VIS-1201 spektrofotometrede maksimum 532 nm'de absorbanlar ölçüldü. Bir tüpe ekstraksiyon işlemleri gerçekleştirilmiş eritrosit paketi veya doku süpernatantlarından 200 µL alınarak üzerine 800 µL fosfat tamponu ve 25 µL BHT ile süspanse edildi. Sonra 500 µL % 30'luk TCA eklendi. Tüpler vorteksle karıştırılarak 2 saat -20 °C'de buzdolabında tutuldu. Sonra 15 dakika 2000 rpm'de santrifüj edildi. Süpernatantın 1 mL'si alınarak başka tüplere aktarıldı. Bunların üzerine 75 µL EDTA Na₂H₂O, 250 µL TBA eklendi. Tüpler vorteksle karıştırıldı ve 15 dakika sıcak su banyosunda (90 °C) tutuldu. Sonra 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).

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

$$A = \text{Absorbans} \quad a = \text{Ekstinksiyon katsayısı}$$

$$b = \text{Işık yolu} \quad c = \text{Konsantrasyon}$$

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

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

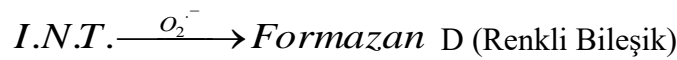
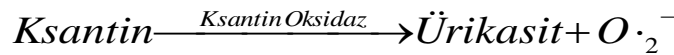
$$\text{Sonuç} = 7.625 \times 1.325 = 10.103125 = F$$

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

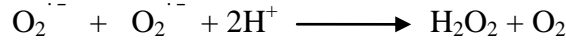
$$c = A \times 1 \times F \times 10 / 1.56 = \text{nmol/g doku veya nmol/g eritrosit olarak hesaplandı.}$$

3.8.4. Süperoksit dismutaz (SOD) enzim tayini

Prensip: Bu metotla aşağıdaki formülde görüldüğü gibi ksantin ve ksantin oksidaz kullanılarak süperoksit radikali, 2-(4-iyodofenil)-3-(4-nitrofenol)-5-feniltetrazolyum klörür (INT) ile kırmızı boya formuna dönüşür. SOD aktivitesi, bu reaksiyonun inhibisyon derecesi ile ölçülür (McCord ve Fridovich, 1969).



SOD



AyrıçalarKonsantrasyonları

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 ile Shimadzu UV/VIS-1201 spektrofotometrede 505 nm'de 37 °C'de ölçüldü (Radox Lab., 2013). Analiz materyali olarak daha önce hazırlanan ve analiz zamanına kadar derin dondurucuda (-80 °C) muhafaza edilen eritrosit paketi ve doku süpernatantları kullanıldı. Eritrosit paketinden 10 µL alınarak 2,5 mL 0.01 M fosfat tamponu (pH = 7.0) ilave edilerek 251 katı sulandırıldı (F=251). İnhibisyonun % 30-60 arası olması sağlandı.

Çizelge 3.1. Küvete SOD ayrıçaların pipetlenmesi

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

İçerik karıştırılarak ilk absorbans A_1 30 saniye sonra okundu ve eş zamanlı olarak zaman başlatıldı. Son absorbans A_2 3 dakika sonra okundu.

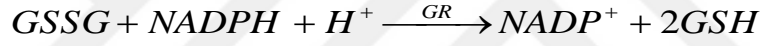
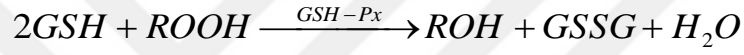
Hesaplama:Spektrofotometreden alınan optik dansite sonuçları aşağıdaki denkleme yerine konarak SOD enzimi % inhibisyonları hesaplandı.

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

SOD enzim aktivitesinin hesaplanması için standart grafiği elde edildi. Standart grafikten elde edilen $y = 48,85\ln(x) - 12,218$ formülü ile sulandırma faktörü de hesaba katılarak SOD aktivitesi U/g doku ve U/mL eritrosit olarak hesaplandı.

3.8.5. Glutatyon peroksidaz (GSH-Px) enzim tayini

Prencip:Glutatyon peroksidaz, kümen hidroperoksinin GSH varlığında indirgenmesini katalizlemektedir. Kümen hidroperoksinin indirgenmesiyle oluşan glutatyonun formu GSSG, GR ve NADPH varlığında NADPH'ın NADP⁺'ye yükseltgenmesiyle indirgenir ve enzim aktivitesi, 340 nm'de absorbanstaki değişime göre belirlenir (Paglia ve Valentine, 1967).



Ayıracılar	Konsantrasyonları
1.Ayıracı (R1a)	
Glutatyon	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:Glutatyon peroksidaz enzim aktivitesi, Randox-Ransel enzim kitleri ile Shimadzu UV/VIS-1201 spektrofotometrede 340 nm'de ultraviyole metotla 37 °C'de ölçüldü (Randox Lab., 2013). Analiz materyali olarak daha önce hazırlanan ve analiz zamanına kadar derin dondurucuda (-80 °C) muhafaza edilen eritrosit paketi ve doku süpernatantları kullanıldı.

Analiz için eritrosit paketinden 10 µL alınarak. 2 mL sulandırma ayıracı ile seyreltildi (F = 201).

Çizelge 3.2. GSH-Px ayıraçların küvete pipetlenmesi

	Sulandırılmış örnek (µL)	Ayırac Körü dH ₂ O (µL)
Nüme	10	10
Ayırac (R1)	500	500
Kumen (R2)	20	20

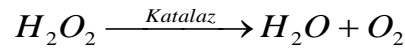
Küvetler içeriği karıştırılarak, örnek ve körün absorbansları 1 dakika sonra okundu. Zaman başlatılmasından belli bir süre sonra absorbanslar tekrar okunarak dakika absorbans değişimi hesaplandı.

Hesaplama:U/g doku veya ml eritrosit paketi = 8412 x 75 µl ΔA 340 nm / dakika. Örnek ve körün U/g tüm doku sonuçları için, örnek değerden (U/g), kör değeri (U/g) çıkarıldı. Sulandırma faktörde 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 süpernatantlarda ölçüldü. Katalaz enziminin aktivite tayini, 37 °C 240 nm'de H₂O₂'in tüketilme esasına dayanan spektrofotometrik metoda göre tespit edilir (Aebi, 1974).

Katalaz, aşağıdaki reaksiyona göre H₂O₂'in suya ve oksijene ayrılmasını katalizler.



Katalaz tarafından H₂O₂'in dekompoze olma oranı, spektrofotometrede 240 nm dalga boyunda okundu. Çünkü H₂O₂, ışığı bu dalga boyunda absorbe etmektedir.

Kullanılan solüsyonlar aşağıda tablodaki gibi hazırlanarak fosfat tamponları hazırlanır.

Çizelge 3.3. CAT fosfat tamponun 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 tampon solüsyonların karıştırılarak hazırlanması

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

H₂O₂ Çözeltisi absorbansı 0.500 nm'ye tampon ile ayarlanmış olan H₂O₂'li fosfat tamponudur. Yaklaşık 300 mL, pH 7,50 mM olan fosfat tamponu renkli kaba (plastik, cam, mika olabilir) aktarılır. Spektrofotometre 240 nm'de fosfat tamponuna göre sıfırlanıp renkli kaptaki tampona 10-20 µL hacimlerle H₂O₂ ilave edilir. Optik Dansite (OD) 0.500 nm dalga boyunda ayarlanıncaya kadar devam edilir.

Deneyin yapılışı: Numune ilavesinden sonra kuartz küvetin ağzı bekletilmeden kapatılır ve hemen küvet alt-üst edilip absorbans okunur. Absorbans azalması, her 15 sn'de bir defa olmak üzere 5 dakika süre ile kaydedilir. Hesaplama 1 dakikalık lineer absorbans azalmasının en yüksek (OD₁) ve en düşük (OD₂) değerleri esas alınır.

Çizelge 3.5. CAT tampon ve örneklerin küvete pipetlenmesi

	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

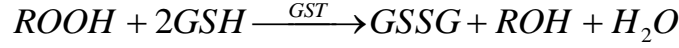
Hesaplama

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

Formülü ile hesaplanarak katalaz aktivitesi dokular için U/g doku, eritrositler için U/mL olarak hesaplandı.

3.8.7. Glutasyon S-transferaz (GST) enzim tayini

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



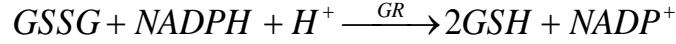
Dokuda GST enzim tayini: Analiz materyali olarak daha önce hazırlanan ve analiz zamanına kadar derin dondurucuda (-80 °C) muhafaza edilen eritrosit paketi ve doku süpernatantları kullanıldı. Kuvartz küvette, 340 nm de absorbans ölçümü gerçekleştirildi. Absorbanslar, 3 dakika boyunca 15 saniyede bir kaydedildi. Absorbans aralığındaki değişimin lineer olduğu kısımdan dakika başına absorbans değişimi tespit edilerek (EU = 3 (A /9.6) formülden seyreltme faktörünü de hesaba katılarak hesaplamalar yapıldı. Sonuçlar dokular için U/g doku, eritrositler için U/mL olarak hesaplandı (Habig ve ark., 1981).

Çizelge 3.6. Karışımların küvete alınması ile GST ölçümün yapılması

	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

Prensip: Glutasyon redüktaz (GR), GSSG’nin NADPH tarafından GSH’a indirgenmesini katalize eder. GR aktivitesi (EU), 37 °C’de 340 nm dalga boyunda dakika başına harcanan NADPH miktarından hesaplandı. 5 dakika boyunca ölçülen absorbansın lineer olan kısmı dakika başına hesaplandı (A= ε x b x c), (Carlberg ve Mannervik, 1985). Sonuçlar dokular için U/g doku, eritrositler için U/mL olarak hesaplandı.



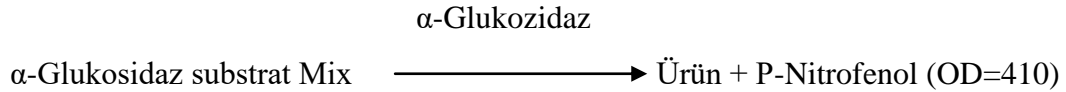
Analiz materyali olarak daha önce muhafaza edilen eritrosit paketi ve doku süpernatantları kullanıldı. Aşağıdaki tabloda yer alan miktarlar uygun şekilde karıştırılarak ölçüm yapıldı.

Çizelge 3.7. Tabloda karışımlarla GR ölçümün yapılması

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 mix karışımından α-glukozidaz enzimi yardımı ile sarı renkte p-nitrofenol oluşma esasına göre işleyen kolorimetrik ölçüme (OD=410 nm) dayalı bir metottur.



α-Glükozidaz aktivite deney protokolü:

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

Çizelge 3.8. Kit solusyonları ile nümününün 96 kuyucuklu plaklara bırakılması

96-kuyucuklu plaka	Dilue edilmiş P-nitrofenol (µL)	Assaybuffer (µL)
--------------------	---------------------------------	------------------

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

2-Enzim aktivite ölçümü:Kitte önerildiği şekliyle, 10 mg dokunun 200 µL 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 µL örnek + 40 µL assay buffer + 50 µL reaksiyon Mix

20 µL örnek + 30 µL assay buffer + 50 µL reaksiyon Mix

40 µL örnek + 10 µL assay buffer + 50 µL reaksiyon Mix

Son hacim 100 µL'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-glukosidaz 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 eklene reaksiyon karışımı) belirlendikten sonra diğer tüm süpernetant veya serum örnekleri o oranda kullanılarak 15-60 dk. aralığında 3 dk. bir ölçüm alınarak tüm örneklerde okuma yapılır.

3-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/ μ g veya U/mg protein cinsinden hesaplanır.

3.10. İstatistiksel Analizler

Ortalama ve standart sapma ($X \pm SD$), Minitabhazır program kullanarak standart metotlara göre; grup ortalamaları arasındaki fark ise One Way ANOVA-Turkey testi kullanılarak ortaya konuldu. Önem derecesi bütün testler için ($p < 0.05$) olarak kabul edildi (İkiz ve ark.,1996).

4. BULGULAR

Bu çalışmada 49 adet (*Wistar albino*) ırkı erkek sıçan her grupta 7 tane sıçan olacak şekilde toplam 7 gruba ayrıldılar. Gruplar; Kontrol (KONT), Diabetes mellitus grubu (DM), Diabetes mellitus + Glibenklamid 3 mg/kg (DM+GLY-3 mg/kg), Diabetes mellitus + *Prosopis farcta* meyve 100 mg/kg (DM+PfM100), Diabetes mellitus + *Prosopis farcta* meyve 400 mg/kg (DM+PfM400), Diabetes mellitus + *Prosopis farcta* çekirdek 100 mg/kg (PfÇ100) ve Diabetes mellitus + *Prosopis farcta* çekirdek 400 mg/kg (PfÇ400). Uygulamalar sırasında yem ve su kısıtlamasına gidilmeden (*ad libitum*) beslenmeleri sağlandı. Deneme 21 gün devam etti. Deneme boyunca sıçanların haftalık canlı ağırlıkları (CHA) ve 5 günde bir kan glukoz değerleri alındı. 21 günlük çalışma sonunda, hayvanlar anesteziye (10 mg/kg ketamin) alındılar ve kan serumunda, karaciğer koruyucu etkilerinin göstergesi olarak değerlendirilebilecek karaciğer harabiyeti biyobelirteçleri olan serum aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), alkalin fosfataz (ALP) ve HDL-kolesterol (HDL-C)] ve böbrek fonksiyonları biyomarkırlarından kreatinin, üre ve ürik asit ile serum insülin, c-peptit, kan glikozu ve kandaki hemoglobin (HbA1c) düzeylerine bakıldı. Ayrıca, uygulama sonunda ince bağırsak, beyin, böbrek, eritrosit ve karaciğer doku örneklerinde malondialdehit (MDA) ve redükte glutatyon (GSH) düzeyleri ile antioksidan kapasite etkinliğinin göstergesi olarak değerlendirilebilecek antioksidan enzimlerden glutatyon S-transferaz (GST), glutatyon reduktaz (GR), katalaz (CAT), superoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) aktivitelerine bakıldı. Ayrıca, ince bağırsak dokusu süpernetantında α -glikozidaz enzim aktivitesi tespit edildi. Elde edilen sonuçlar aşağıdaki tablolarda gösterilmiştir.

Çizelge 4. 1'de görüldüğü gibi, Kontrol gurubundaki değer 2. ve 3. haftalardaki canlı hayvan ağırlıkları (CHA) 0. haftaya göre istatistiksel açıdan önemli artış ($p \leq 0.05$) gösterdi. DM+GLY 2.haftadaki değeri, DM+PfM100 2. ve 3. Haftadaki değerleri, DM+PfÇ100 ve DM+PfÇ400 3. haftalardaki CHA değerleri 0. haftaya göre istatistiksel açıdan önemli azalış ($p \leq 0.05$) gösterdiler. Belirlenen diğer grupların kıyaslanması ise istatistiksel yönden önemli bulunmadı.

Çizelge 4. 1. *Prosopis farcta* meyve ve çekirdek ekstraktları uygulanan sığınların 21 günlük canlı ağırlıkları

Sığınların Canlı Ağırlıkları				
GRUPLAR	O.Hafta CHA (g)	1.Hafta CHA (g)	2.Hafta CHA (g)	3.Hafta CHA (g)
	X ± SD	X ± SD	X ± SD	X ± SD
KONT	309.00±20.19	325.67±20.92	335.67±18.69*	354.00±20.36*
DM	335.67±36.58	303.33±59.62	309.33±43.61	301.50±54.55
DM+GLY	283.00±22.93	262.00±28.09	244.00±29.50*	249.67±32.70
DM+PfM100	259.33±23.21	243.00±19.46	230.00±13.91*	225.00±16.24*
DM+PfM400	248.33±21.26	239.67±23.78	239.00±29.28	222.67±42.72
DM+PfÇ100	318.33±25.41	284.67±29.66	283.67±29.30	248.33±37.89*
DM+PfÇ400	314.67±28.44	281.67±35.65	273.67±35.50	265.67±44.71*

*: 0. Hafta ile 1, 2 ve 3. Haftalarda ölçülen Canlı Hayvan Ağırlıkları (CHA) arasındaki fark önemlidir ($p \leq 0.05$)

Çizelge 4. 2'deki sonuçlara göre Kont grubunda 20. Günde: Ekstre sonrası (E.S) 60. Dakika ekstre önce (E.Ö) 0. dakikaya göre istatistiksel açıdan artma görülmüştür ($p \leq 0.05$). DM grubunda: 1. Günde E.S 60. Dak'a E.Ö 0. Dak'a göre istatistiksel açıdan artma görülmüştür ($p \leq 0.05$). DM grubunda günler arasında fark ise: 10.gün,15.gün ve 20. Günde E.Ö 1. Güne göre istatistiksel açıdan artma görülmüştür ($p \leq 0.05$). DM+GLY grubunda: 1. Günde ve 5. Günde E.S 60. Dak'a E.Ö ve E.S 30. Dak'a göre istatistiksel açıdan artma görülmüştür ($p \leq 0.05$). DM+GLY grubunda 10. Gün ve 15. Günde E.S 30. Dak'a ve E.S 60. Dak'a E.Ö gruba göre istatistiksel açıdan azalma görülmüştür ($p \leq 0.05$). DM+GLY grubunda 10. Günde E.S 30. Dak'a ve 15. Günde 30. Dak'a 1. Güne göre istatistiksel açıdan artma; 15. Günde E.S 60. Dak'a 1. Güne göre istatistiksel açıdan azalma görülmüştür ($p \leq 0.05$). DM+PfM100 grubu: 1. Günde E.S 60. dak'a E.S 30. Dak' a göre artma, 10. Günde E.S 60. Dak' a 0. Dak'a ve 30. Dak'a göre istatistiksel açıdan azalma görülmüştür ($p \leq 0.05$). DM+PfM100 grubunda günler arasındaki istatistiksel açıdan: 5. Günde E.S 30. Dak'a ve 60. Dak'a; 10. Günde 0. Dak'a, E.S 30. Dak'a, 15. Günde 0. Dak'a ve E.S 30. Dak'a ve 20. Günde 0. Dak'a, E.S 30. Dak'a 1. Güne göre istatistiksel açıdan artma görülmüştür ($p \leq 0.05$). DM+PfM400 grubu: 1. Günde E.S 60. Dak'a 0. Dak'a göre istatistiksel açıdan artma görülmüştür ($p \leq 0.05$). Günler arasında da: 5. Günde E.S 30.dak'a ve E.S 60. Dak'a; 10. Günde E.Ö ve E.S 30.

Çizelge 4. 2. *Prosopis farcta* meyve ve çekirdek ekstraktları uygulanan sıçanlardaki 21 günlük kan glikoz değerleri

Gün	Ekstre verilmiş zamanı	KONT	DM	DM+GLY	DM+Pfm100	DM+Pfm400	DM+Pfc100	DM+Pfc400
1.GÜN	E.Ö	112.75±10.68	371.67±42.64	355.83±30.63	415.17±38.40	400.33±31.56	369.50±91.77	362.33±66.29
	E.S 30.DAK	113.67±10.23	408.00±62.96	373.17±25.51	383.17±21.85	429.67±92.31	374.33±52.79	379.67±33.86
	E.S 60.DAK	108.67±9.14	475.33±49.49 ^a	498.00±58.75 ^{ab}	487.67±111.83 ^b	509.00±57.74 ^a	421.33±57.12	478.50±73.71 ^{ab}
5.GÜN	E.Ö	110.67±11.18	400.50±47.29	391.33±101.03	536.00±131.79	450.50±55.41	551.50±71.61 [*]	507.83±135.39 [*]
	E.S 30.DAK	116.67±10.80	408.83±53.33	442.67±76.44	585.00±22.91 [*]	552.00±81.96 ^{a*}	531.50±142.87 [*]	483.17±140.42
	E.S 60.DAK	118.50±6.57	430.00±87.62	570.00±61.34 ^{ab}	592.33±3.56 ^{a*}	593.50±5.47 [*]	592.67±8.59 [*]	439.67±110.47
10.GÜN	E.Ö	108.17±9.20	526.33±105.48 [*]	592.50±3.94	589.67±4.13 [*]	590.50±5.39 [*]	597.67±2.88 [*]	556.50±105.09 [*]
	E.S 30.DAK	113.50±5.58	514.33±125.26	505.67±56.37 ^{a*}	570.00±54.05 [*]	596.83±5.19 [*]	593.50±5.75 [*]	505.83±50.72 [*]
	E.S 60.DAK	117.00±6.39	519.83±116.67	458.00±81.33 ^a	474.67±80.76 ^{ab}	497.33±114.58	441.67±50.40 ^{ab}	446.50±56.16 ^a
15.GÜN	E.Ö	110.67±7.26	516±00±96.47 [*]	592.00±3.29	533.50±79.92 [*]	479.67±46.77 [*]	595.50±5.72 [*]	582.50±42.87 [*]
	E.S 30.DAK	109.50±4.37	518.17±120.09	442.33±48.82 ^{a*}	555.83±54.13 [*]	585.50±26.62 ^{a*}	565.50±74.41 [*]	514.50±93.84 [*]
	E.S 60.DAK	111.67±5.39	517.83±117.89	379.50±58.48 ^{a*}	513.33±52.74	487.50±114.54	438.17±87.00 ^{ab}	533.50±58.39
20.GÜN	E.Ö	107.17±4.02	513.33±121.45 [*]	447.50±130.66	472.17±37.99 [*]	525.33±104.35 [*]	598.00±2.28 [*]	597.00±4.38 [*]
	E.S 30.DAK	111.33±5.16	520.33±117.25	415.33±54.06	480.50±7.94 [*]	442.00±85.35	520.17±113.24 [*]	581.00±28.11 [*]
	E.S 60.DAK	115.67±7.39 ^a	519.00±115.76	484.17±73.66	472.17±37.99	471.50±117.72	569.33±65.01 [*]	526.17±64.41 ^a

E.Ö: Ekstre verilemeden önce, E.S: Ekstre verildikten sonra
a: E.O ile E.S grupları arasındaki fark önemlidir ($p \leq 0.05$).
b: 30.DAK ile 60.DAK arasındaki fark önemlidir ($p \leq 0.05$).
*: 1. Gün ile diğer günler arasındaki fark önemlidir ($p \leq 0.05$).

Dak'a; 15. Günde E.Ö ve E.S 30. Dak'a ve 20. Günde E.Ö 1. Güne göre istatistiksel açıdan artma görülmüştür ($p \leq 0.05$). DM+PfÇ100 grubu: 10. Gün ve 15. Günün E.S 60.dak'ı E.Ö ve E.S 30. Dak'a göre istatistiksel açıdan azalma görülmüştür ($p \leq 0.05$). DM+PfÇ100 grubunun günler arasındaki istatistiksel açıdan: 5. Günde E.Ö, E.S 30. Dak'a ve 60. Dak'a; 10. Günde E.Ö ve E.S 30. Dak'a; 15. Günde E.Ö ve E.S 30. Dak'a ve 20. Günde E.Ö, E.S 30. Dak'a ve 60. Dak'a 1. Güne göre istatistiksel açıdan artma görülmüştür ($p \leq 0.05$). DM+PfÇ400 grubunun: 1.günde E.S 60. Dak'a, E.Ö ve E.S 30. Dak'a göre istatistiksel açıdan artma görülmüştür ($p \leq 0.05$). DM+PfÇ400 grubunun: 10.gün ve 20. Günde E.S 60.dak'a E.Ö'e göre istatistiksel açıdan azalma görülmüştür ($p \leq 0.05$).). DM+PfÇ400 grubunun günler arasındaki istatistiksel ise; 5.günde E.Ö, 10.günde E.Ö ve E.S 30. Dak'a; 15. Günde E.Ö ve E.S 30. Dak'a ve 20. Günde E.Ö ve E.S 30. Dak'a 1. Güne göre istatistiksel açıdan artma görülmüştür ($p \leq 0.05$).

Çizelge 4. 3a. *Prosopis farcta* meyve ekstraktları uygulanan sıçanların serum karaciğer harabiyet biyobelirteçlerine etkisi

Parametre	Kontrol	DM	DM+GLY	DM+Pfm100	DM+Pfm400
AST	84.33±12.36	307.67±67.50 ^a	268.17±50.36 ^a	447.33±86.31 ^{a,b}	316.33±72.73 ^a
ALT	35.33±3.39	191.00±90.94 ^a	237.17±110.77 ^a	289.93±6151 ^a	171.33±54.57 ^a
LDH	1022.83±116.76	1693.67±264.68 ^a	1325.50±280.66 ^{a,b}	830.17±164.59 ^{a,b}	738.00±161.65 ^{a,b}
ALP	157.33±17.44	980.33±123.68 ^a	937.33±162.30 ^a	1132.00±174.97 ^a	881.67±106.66 ^a

a: KONT grubu ile DM, DM+GLY, DM+Pfm100, DM+Pfm400, DM+PfÇ100 ve DM+PfÇ400 grupları arasındaki fark önemlidir ($p \leq 0.05$)

b: DM grubu ile DM+GLY, DM+Pfm-100, DM+Pfm400, DM+PfÇ100 ve DM+PfÇ400 grupları arasındaki fark önemlidir ($p \leq 0.05$)

Çizelge 4. 3b. *Prosopis farcta* meyve ekstraktları uygulanan sıçanların serum karaciğer harabiyet biyobelirteçlerine etkisi

Parametre	Kontrol	DM	DM+GLY	DM+PfÇ100	DM+PfÇ400
AST	84.33±12.36	307.67±67.50 ^a	268.17±50.36 ^a	1452.17±216.87 ^{a,b}	1517.00±223.93 ^{a,b}
ALT	35.33±3.39	191.00±90.94 ^a	237.17±110.77 ^a	588.00±123.20 ^{a,b}	592.67±101.72 ^{ab}
LDH	1022.83±116.76	1693.67±264.68 ^a	1325.50±280.66 ^{a,b}	1288.67±325.76 ^{a,b}	1305.17±251.29 ^{a,b}
ALP	157.33±17.44	980.33±123.68 ^a	937.33±162.30 ^a	1016.50±115.04 ^a	1037.67±188.20 ^a

a: KONT grubu ile DM, DM+GLY, DM+Pfm100, DM+Pfm400, DM+PfÇ100 ve DM+PfÇ400 grupları arasındaki fark önemlidir ($p \leq 0.05$)

b: DM grubu ile DM+GLY, DM+Pfm-100, DM+Pfm400, DM+PfÇ100 ve DM+PfÇ400 grupları arasındaki fark önemlidir ($p \leq 0.05$)

Çizelge 4.3a ve Çizelge 4.3b'deki sonuçlara göre DM ve tedavi gruplarındaki (DM+GLY, DM+Pfm100, DM+Pfm400, DM+PfÇ100 ve DM+PfÇ400) AST, ALT ve ALP değerleri Kontrol grubundaki değere göre istatistiksel açıdan önemli artma ($p \leq 0.05$) gösterdiler. DM+Pfm100, DM+PfÇ100 ve DM+PfÇ400 gruplarındaki AST

düzeyleri DM grubundaki değere göre istatistiksel açıdan önemli artma ($p \leq 0.05$) gösterdiler. DM+PfÇ100 ve DM+PfÇ400 gruplarındaki ALT düzeyleri DM grubundaki değere göre istatistiksel açıdan önemli artma ($p \leq 0.05$) gösterdiler. LDH değerinde DM, DM+GLY, DM+PfÇ100 ve DM+PfÇ400 tedavi gruplarındaki değerler Kontrol grubundaki değere göre istatistiksel açıdan önemli artma ($p \leq 0.05$), DM+PfM100 ve DM+PfM400 tedavi gruplarındaki değerler ise Kontrol grubundaki değere göre istatistiksel açıdan önemli azalma ($p \leq 0.05$) gösterdiler. DM+GLY, DM+PfM100, DM+PfM400, DM+PfÇ100 ve DM+PfÇ400 gruplarındaki LDH düzeyleri DM grubundaki değere göre istatistiksel açıdan önemli azalma ($p \leq 0.05$) gösterdiler.

Çizelge 4. 4a. *Prosopis farcta* meyve ekstraktları uygulanan sıçanların serum lipid ve böbrek biyobelirteçlerine etkisi

Parametre	Kontrol	DM	DM+GLY	DM+PfM100	DM+PfM400
CHOL	51.50±1.52	52.33±5.82	44.50±6.75 ^a	51.33±10.56	48.67±6.06
CREATİN	0.48±0.02	0.6±0.1 ^a	0.6±0.1 ^a	0.6±0.0 ^a	0.6±0.0 ^a
ÜRE	44.83±2.23	54.17±8.13 ^a	52.17±9.87	59.50±4.85 ^a	53.00±3.22 ^a
URİK ASİT	98.17±8.13	300.50±71.53 ^a	339.33±79.63 ^a	412.33±85.07 ^{a,b}	283.00±39.79 ^a
HDL	33.33±1.37	30.17±5.88	29.00±3.29 ^a	34.33±6.77	34.17±8.59

a: KONT grubu ile DM, DM+GLY, DM+PfM100, DM+PfM400, DM+PfÇ100 ve DM+PfÇ400 grupları arasındaki fark önemlidir ($p \leq 0.05$)

b: DM grubu ile DM+GLY, DM+PfM-100, DM+PfM400, DM+PfÇ100 ve DM+PfÇ400 grupları arasındaki fark önemlidir ($p \leq 0.05$)

Çizelge 4.4a ve Çizelge 4.4b'deki sonuçlara göre CHOL değerinde DM+GLY grubundaki değer Kontrol grubundaki değere göre istatistiksel açıdan önemli azalma ($p \leq 0.05$) gösterdi. CREATİN değerinde DM ve tedavi gruplarındaki değerler, ÜRE değerinde DM, DM+PfM100, DM+PfM400, DM+PfÇ100 ve DM+PfÇ400 gruplarındaki değerler ve URİK ASİT değerinde DM ve tedavi grupları Kontrol grubundaki değere göre istatistiksel açıdan önemli artma ($p \leq 0.05$) gösterdiler. ÜREA değerinde DM+PfÇ100 ve URİK ASİT değerinde DM+PfM100, DM+PfÇ100 ve DM+PfÇ400 gruplarındaki değerler DM grubuna göre istatistiksel açıdan önemli artma ($p \leq 0.05$) gösterdiler. DM+GLY grubundaki HDL değeri Kontrol grubundaki değere göre istatistiksel açıdan önemli azalma ($p \leq 0.05$) gösterdi. DM+PfÇ100 grubundaki HDL değeri DM grubundaki değere göre istatistiksel açıdan önemli artma ($p \leq 0.05$) gösterdi.

Çizelge 4. 4b. *Prosopis farcta* çekirdek ekstraktları uygulanan sıçanların serum lipid ve böbrek biyobelirteçlerine etkisi

Parametre	Kontrol	DM	DM+GLY	DM+PfÇ100	DM+PfÇ400
CHOL	51.50±1.52	52.33±5.82	44.50±6.75 ^a	58.50±8.57	55.17±6.94
CREATİN	0.48±0.02	0.6±0.1 ^a	0.6±0.1 ^a	0.6±0.1 ^a	0.6±0.0 ^a
URE	44.83±2.23	54.17±8.13 ^a	52.17±9.87	75.00±7.62 ^{a,b}	60.50±4.14 ^a
ÜRİK ASİT	98.17±8.13	300.50±71.53 ^a	339.33±79.63 ^a	1702.17±317.07 ^{a,b}	1500.33±287.07 ^{a,b}
HDL	33.33±1.37	30.17±5.88	29.00±3.29 ^a	39.17±6.46 ^b	35.67±5.32

a: KONT grubu ile DM, DM+GLY, DM+Pfm100, DM+Pfm400, DM+PfÇ100 ve DM+PfÇ400 grupları arasındaki fark önemlidir (p≤0.05).

b: DM grubu ile DM+GLY, DM+Pfm-100, DM+Pfm400, DM+PfÇ100 ve DM+PfÇ400 grupları arasındaki fark önemlidir (p≤0.05).

Çizelge 4. 5a. *Prosopis farcta* meyve ekstraktları uygulanan sıçanların a-glukosidaz, c-peptit, insülin, glikoz ve HbA1c düzeyleri

Parametre	Kontrol	DM	DM+GLY	DM+Pfm100	DM+Pfm400
α-glukosidaz	35.31±8.37	60.74±7.57 ^a	54.92±4.49 ^a	59.43±4.82 ^a	45.78±7.38
C-Peptit	131.96±18.39	110.00±11.25	138.54±14.76 ^b	135.56±13.87 ^b	155.90±13.44 ^{ab}
insülin	184.71±16.39	147.20±10.85 ^a	166.98±22.36	162.58±22.07	190.76±12.34 ^b
HbA1c	4.06±0.14	6.90±0.59 ^a	6.53±0.45 ^a	6.88±0.36 ^a	6.26±0.48 ^a
Glikoz	112.33±2.92	477.23±85.70 ^a	467.72±76.66 ^a	480.71±87.62 ^a	492.64±53 ^a

a: KONT grubu ile DM, DM+GLY, DM+Pfm100, DM+Pfm400, DM+PfÇ100 ve DM+PfÇ400 grupları arasındaki fark önemlidir (p≤0.05).

b: DM grubu ile DM+GLY, DM+Pfm100, DM+Pfm400, DM+PfÇ100 ve DM+PfÇ400 grupları arasındaki fark önemlidir (p≤0.05).

Çizelge 4.5a ve Çizelge 4.5b'deki sonuçlara göre a-glukosidaz değerinde DM ve tedavi gruplarındaki değerler KONT grubundaki değere göre istatistiksel açıdan artma (p≤0.05) gösterdiler. DM grubundaki değere göre ise DM + PfÇ400 grubundaki değer istatistiksel açıdan artma (p<0.05) gösterdi. C-peptit değerinde DM +PfÇ400 grubundaki değer KONT grubundaki değere göre istatistiksel açıdan artma (p≤0.05) gösterirken, DM +PfÇ400 grubundaki değerde ise azalma (p≤0.05) görüldü. DM +GLY, DM +Pfm100 ve DM +Pfm400 gruplarındaki değerler DM grubundaki değere göre istatistiksel açıdan artma (p≤0.05) gösterdiler. İnsülin değerinde DM, DM +PfÇ100 ve DM +PfÇ400 gruplarındaki değerler KONT grubundaki değere göre istatistiksel açıdan azalma (p≤0.05) gösterdiler. DM +Pfm400 grubundaki değer ise DM grubundaki değere göre istatistiksel açıdan artma (p≤0.05) gösterdi. HbA1c değerinde DM ve tedavi gruplarındaki değerler KONT grubundaki değere göre istatistiksel açıdan artma (p≤0.05) gösterdiler. Glikoz değerindeki DM ve tüm tedavi gruplarındaki değerler KONT grubundaki değere göre istatistiksel açıdan artma (p≤0.05) gösterdiler.

Çizelge 4. 5b. *Prosopis farcta* çekirdek ekstraktları uygulanan sıçanların a-glukosidaz, c-peptit, insülin, glikoz ve HbA1c düzeyleri

Parametre	Kontrol	DM	DM+GLY	DM+PfÇ100	DM+PfÇ400
α -glukosidaz	35.31±8.37	60.74±7.57 ^a	54.92±4.49 ^a	64.58±8.22 ^a	68.91±7.02 ^{ab}
C-Peptit	131.96±18.39	110.00±11.25	138.54±14.76 ^b	118.72±8.04	109.26±11.00 ^a
insülin	184.71±16.39	147.20±10.85 ^a	166.98±22.36	140.06±19.53 ^a	137.46±17.75 ^a
HbA1c	4.06±0.14	6.90±0.59 ^a	6.53±0.45 ^a	6.88±0.36 ^a	6.26±0.48 ^a
Glikoz	112.33±2.92	477.23±85.70 ^a	467.72±76.66 ^a	492.71±87.62 ^a	496.64±53 ^a

a: KONT grubu ile DM, DM+GLY, DM+PfM100, DM+PfM400, DM+PfÇ100 ve DM+PfÇ400 grupları arasındaki fark önemlidir ($p \leq 0.05$).

b: DM grubu ile DM+GLY, DM+PfM100, DM+PfM400, DM+PfÇ100 ve DM+PfÇ400 grupları arasındaki fark önemlidir ($p \leq 0.05$).

Çizelge 4.6a ve Çizelge 4.6b'deki sonuçlara göre beyin dokusunun GPx aktivitesinde DM ve tedavi gruplarındaki değerler Kontrol grubundaki değere göre istatistiksel açıdan önemli azalma ($p \leq 0.05$) gösterdiler. DM+PfM100 ve DM+PfM400 gruplarındaki değerler DM grubundaki değere göre istatistiksel açıdan önemli artma ($p \leq 0.05$) gösterdiler. GR aktivitesinde DM ve tedavi gruplarındaki değerler Kontrol grubundaki değere göre istatistiksel açıdan önemli artma ($p \leq 0.05$) gösterdiler. DM+GLY, DM+PfM100 ve DM+PfÇ100 gruplarındaki değerler DM grubundaki değere göre istatistiksel açıdan önemli artma ($p \leq 0.05$) gösterdiler. GSH düzeyinde DM+PfÇ400 grubundaki değer Kontrol grubundaki değere göre istatistiksel açıdan önemli azalma ($p \leq 0.05$) gösterdi. DM+GLY grubundaki değer DM grubundaki değere göre istatistiksel açıdan önemli artma ($p \leq 0.05$) gösterdi. GST aktivitesinde DM ve tedavi gruplarındaki değerler, MDA da DM ve DM+PfÇ100 gruplarındaki değerler Kontrol grubundaki değere göre istatistiksel açıdan önemli artma ($p \leq 0.05$) gösterdiler. GST aktivitesinde DM+PfM400 grubundaki değer DM grubundaki değere göre istatistiksel açıdan önemli artma ($p \leq 0.05$) gösterdi. MDA içeriğinde DM+PfM100 grubundaki değer DM grubundaki değere göre istatistiksel açıdan önemli azalma ($p \leq 0.05$) gösterdi. SOD aktivitesinde DM+PfM400 grubundaki değer KONT ve DM gruplarındaki değerlere göre istatistiksel açıdan önemli azalma ($p \leq 0.05$) gösterdi.

Çizelge 4. 6a. *Prosopis farcta* meyve ekstraktları uygulanan sıçanların beyin dokusu malondialdehit ve antioksidan enzim düzeyleri

Parametre	Kontrol	DM	DM+GLY	DM+Pfm100	DM+Pfm400
CAT	12.73±2.54	13.07±2.75	10.72±1.91	13.74±2.48	12.40±1.50
GPx	124.92±7.30	61.58±5.46 ^a	59.56±8.20 ^a	88.83±8.40 ^{a,b}	87.32±7.85 ^{a,b}
GR	0.04±0.01	0.07±0.01 ^a	0.10±0.02 ^{a,b}	0.09±0.02 ^{a,b}	0.07±0.02 ^a
GSH	38.39±2.13	37.09±2.07	41.93±3.71 ^b	38.23±2.86	36.16±3.13
GST	6.46±1.77	10.29±1.03 ^a	10.74±1.89 ^a	11.68±1.14 ^a	14.75±3.68 ^{a,b}
MDA	26.72±55.68	36.11±5.14 ^a	31.25±9.84	25.91±1.30 ^b	31.41±5.41
SOD	2135.73±136.06	2189.78±50.62	2198.80±46.73	2138.88±92.05	1590.62±140.60 ^{a,b}

a: KONT grubu ile DM, DM+GLY, DM+Pfm100, DM+Pfm400, DM+Pfc100 ve DM+Pfc400 grupları arasındaki fark önemlidir ($p \leq 0.05$).

b: DM grubu ile DM+GLY, DM+Pfm100, DM+Pfm400, DM+Pfc100 ve DM+Pfc400 grupları arasındaki fark önemlidir ($p \leq 0.05$).

Çizelge 4. 6b. *Prosopis farcta* çekirdek ekstraktları uygulanan sıçanların beyin dokusu malondialdehit ve antioksidan enzim düzeyleri

Parametre	Kontrol	DM	DM+GLY	DM+Pfc100	DM+Pfc400
CAT	12.73±2.54	13.07±2.75	10.72±1.91	16.42±1.40	12.73±2.25
GPx	124.92±7.30	61.58±5.46 ^a	59.56±8.20 ^a	49.97±6.03 ^a	53.00±6.43 ^a
GR	0.04±0.01	0.07±0.01 ^a	0.10±0.02 ^{a,b}	0.09±0.01 ^{a,b}	0.08±0.01 ^a
GSH	38.39±2.13	37.09±2.07	41.93±3.71 ^b	38.45±2.86	35.18±3.98 ^a
GST	6.46±1.77	10.29±1.03 ^a	10.74±1.89 ^a	12.47±2.19 ^a	11.28±4.62 ^a
MDA	26.72±55.68	36.11±5.14 ^a	31.25±9.84	39.02±5.53 ^a	36.75±10.79
SOD	2135.73±136.06	2189.78±50.62	2198.80±46.73	2007.93±199.87	1913.62±163.55

a: KONT grubu ile DM, DM+GLY, DM+Pfm100, DM+Pfm400, DM+Pfc100 ve DM+Pfc400 grupları arasındaki fark önemlidir ($p \leq 0.05$).

b: DM grubu ile DM+GLY, DM+Pfm100, DM+Pfm400, DM+Pfc100 ve DM+Pfc400 grupları arasındaki fark önemlidir ($p \leq 0.05$).

Çizelge 4.7a ve Çizelge 4.7b'deki sonuçlara göre DM grubundaki değer böbrek dokusu MDA içeriği kontrol grubundaki değere göre istatistiksel açıdan önemli artma ($p \leq 0.05$) gösterirken, DM+GLY grubundaki değere göre ise önemli düşüş gösterdi. CAT aktivitesinde DM+Pfm100, DM+Pfm400, DM+Pfc100 ve DM+Pfc400 gruplarındaki değerler Kontrol grubundaki değere göre istatistiksel açıdan önemli artma ($p \leq 0.05$) gösterdiler. GPx aktivitesinde DM, DM+GLY ve DM+Pfm100 gruplarındaki değerler Kontrol grubundaki değere göre istatistiksel açıdan önemli azalma ($p \leq 0.05$) gösterdiler. DM+GLY ve DM+Pfm100 gruplarındaki değerler DM grubundaki değere göre istatistiksel açıdan önemli azalma ($p \leq 0.05$), DM+Pfm400 ve DM+Pfc100 gruplarındaki değerler ise DM grubundaki değere göre istatistiksel açıdan önemli artma ($p \leq 0.05$) gösterdiler. GR aktivitesinde DM+GLY grubundaki değer Kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan önemli azalma ($p \leq 0.05$) ve DM+Pfm100 grubundaki

değerinde ise önemli artma ($p \leq 0.05$) gösterdi. DM+GL grubundaki değer DM grubundaki değere göre istatistiksel açıdan önemli azalma ($p \leq 0.05$) ve DM+Pfm100 grubundaki değerde ise önemli artma ($p \leq 0.05$) gösterdiler. Böbrek dokusunun GSH düzeyinde DM, DM+GLY, DM+Pfm100 ve DM+Pfc400 gruplarındaki değerler Kontrol grubundaki değere göre istatistiksel açıdan önemli azalma ($p \leq 0.05$) gösterdiler. DM+Pfm400 ve DM+Pfc100 gruplarındaki değerler ise DM grubundaki değere göre istatistiksel açıdan önemli artma ($p \leq 0.05$) gösterdiler. GST aktivitesinde DM, DM+Pfm100, DM+Pfm400, DM+Pfc100 ve DM+Pfc400 gruplarındaki değerler Kontrol grubundaki değere göre istatistiksel açıdan önemli artma ($p \leq 0.05$) gösterdiler. DM+Pfm400, DM+Pfc100 ve DM+Pfc400 gruplarındaki değerler ise DM grubundaki değere göre istatistiksel açıdan önemli artma ($p \leq 0.05$) gösterdiler. MDA içeriğinde DM+Pfm400 ve DM+Pfc100 gruplarındaki değerler DM grubundaki değere göre istatistiksel açıdan önemli artma ($p \leq 0.05$) gösterdiler.

Çizelge 4.8a.ve Çizelge 4. 8b'deki sonuçlara göre eritrosit CAT aktivitesinde DM grubundaki değer kontrol grubundaki değere göre istatistiksel açıdan önemli artma ($p \leq 0.05$) gösterdi. DM+GLY, DM+Pfm100, DM+Pfm400, DM+Pfc100 ve DM+Pfc400 gruplarındaki değerler DM grubundaki değere göre istatistiksel açıdan önemli azalma ($p \leq 0.05$) gösterdiler. GPx aktivitesinde DM grubundaki değer kontrol grubundaki değere göre istatistiksel açıdan önemli azalma ($p \leq 0.05$); DM+Pfm100, DM+Pfc100 ve DM+Pfc400 gruplarındaki değerler kontrol grubundaki değere göre istatistiksel açıdan önemli artma ($p \leq 0.05$) gösterdiler. DM+Pfm100, DM+Pfm400, DM+Pfc100 ve DM+Pfc400 gruplarındaki değerler DM grubundaki değere göre istatistiksel açıdan önemli artma ($p \leq 0.05$) gösterdiler. GSH düzeyinde DM+Pfm100, DM+Pfm400, DM+Pfc100 ve DM+Pfc400 gruplarındaki değerler kontrol grubundaki değere göre istatistiksel açıdan önemli azalma ($p \leq 0.05$) gösterdiler.

Çizelge 4. 7a. *Prosopis farcta* meyve ekstraktları uygulanan sıçanların böbrek dokusu malondialdehit ve antioksidan enzim düzeyleri

Parametre	Kontrol	DM	DM+GLY	DM+Pfm100	DM+Pfm400
CAT	279.41±43.45	309.56±52.19	318.94±53.40	343.07±53.31 ^a	341.39±24.83 ^a
GPx	784.59±144.06	642.76±113.50 ^a	496.14±52.25 ^{a,b}	471.41±103.98 ^{a,b}	781.05±159.67 ^b
GR	0.09±0.03	0.07±0.014	0.05±0.014 ^{a,b}	0.14±0.05 ^{a,b}	0.08±0.01
GSH	8.85±1.38	6.01±0.39 ^a	6.07±1.09 ^a	5.56±0.65 ^a	7.77±2.16 ^b
GST	11.72±3.25	15.68±2.67 ^a	14.05±2.69	16.77±2.27 ^a	20.73±2.25 ^{a,b}
MDA	68.33±10.09	83.51±3.06 ^a	68.16±7.92 ^b	73.34±12.54	85.81±12.21
SOD	2134.66±76.02	2176.28±69.16	2180.47±55.67	2188.09±71.97	2151.37±72.13

a: KONT grubu ile DM, DM+GLY, DM+Pfm100, DM+Pfm400, DM+Pfc100 ve DM+Pfc400 grupları arasındaki fark önemlidir ($p \leq 0.05$).

b: DM grubu ile DM+GLY, DM+Pfm100, DM+Pfm400, DM+Pfc100 ve DM+Pfc400 grupları arasındaki fark önemlidir ($p \leq 0.05$).

Çizelge 4. 7b. *Prosopis farcta* çekirdek ekstraktları uygulanan sıçanların böbrek dokusu malondialdehit ve antioksidan enzim düzeyleri

Parametre	Kontrol	DM	DM+GLY	DM+Pfc100	DM+Pfc400
CAT	279.41±43.45	309.56±52.19	318.94±53.40	355.46±26.89 ^a	348.09±42.12 ^a
GPx	784.59±144.06	642.76±113.50 ^a	496.14±52.25 ^{a,b}	818.91±98.11 ^b	724.53±100.97
GR	0.09±0.03	0.07±0.014	0.05±0.014 ^{a,b}	0.08±0.02	0.07±0.02
GSH	8.85±1.38	6.01±0.39 ^a	6.07±1.09 ^a	7.39±1.39 ^b	6.07±0.96 ^a
GST	11.72±3.25	15.68±2.67 ^a	14.05±2.69	20.90±2.68 ^{a,b}	21.67±3.18 ^{a,b}
MDA	68.33±10.09	83.51±3.06 ^a	68.16±7.92 ^b	82.57±11.01	80.95±10.94
SOD	2134.66±76.02	2176.28±69.16	2180.47±55.67	2146.96±47.27	2147.29±108.10

a: KONT grubu ile DM, DM+GLY, DM+Pfm100, DM+Pfm400, DM+Pfc100 ve DM+Pfc400 grupları arasındaki fark önemlidir ($p \leq 0.05$).

b: DM grubu ile DM+GLY, DM+Pfm100, DM+Pfm400, DM+Pfc100 ve DM+Pfc400 grupları arasındaki fark önemlidir ($p \leq 0.05$).

DM+Pfm100 grubundaki değer ise DM grubundaki değere göre istatistiksel açıdan önemli azalma ($p \leq 0.05$) gösterdi. GST aktivitesinde DM+Pfc100 grubundaki değer kontrol ve DM grubundaki değerlere göre istatistiksel açıdan önemli azalma ($p \leq 0.05$) gösterdi. MDA içeriğinde DM+Pfc400 grubundaki değer ise DM grubundaki değere göre istatistiksel açıdan önemli azalma ($p \leq 0.05$) gösterdi. SOD aktivitesinde DM+GLY, DM+Pfm100 ve DM+Pfc100 guruplarındaki değerler kontrol ve DM grubundaki değerlere göre istatistiksel açıdan önemli azalma ($p \leq 0.05$) gösterdiler.

Çizelge 4. 8a. *Prosopis farcta* meyve ekstraktları uygulanan sıçanların eritrosit dokusu malondialdehit ve antioksidan enzim düzeyleri

Parametre	Kontrol	DM	DM+GLY	DM+Pfm100	DM+Pfm400
CAT	329.67±46.83	438.88±18.35 ^a	360.49±35.13 ^b	348.09±43.93 ^b	353.45±34.80 ^b
GPx	353.05±65.51	228.89±51.52 ^a	281.63±52.14	595.06±126.26 ^{a,b}	417.40±17.33 ^b
GR	0.13±0.03	0.13±0.01	0.11±0.01	0.16±0.03	0.15±0.02
GSH	3.14±0.35	2.57±0.31	3.67±1.43	2.13±0.15 ^{a,b}	2.43±0.75 ^a
GST	1.91±0.38	2.14±0.54	1.60±0.32	1.71±0.15	1.67±0.44
MDA	3.48±1.14	3.61±0.4	3.61±0.56	3.66±0.32	3.41±0.38
SOD	2255.11±23.15	2210.82±37.98	1838.22±75.87 ^{a,b}	1856.08±63.82 ^{a,b}	2162.75±46.93

a: KONT grubu ile DM, DM+GLY, DM+Pfm100, DM+Pfm400, DM+Pfc100 ve DM+Pfc400 grupları arasındaki fark önemlidir (p≤0.05).

b: DM grubu ile DM+GLY, DM+Pfm100, DM+Pfm400, DM+Pfc100 ve DM+Pfc400 grupları arasındaki fark önemlidir (p≤0.05)

Çizelge 4. 8b. *Prosopis farcta* çekirdek ekstraktları uygulanan sıçanların eritrosit dokusu malondialdehit ve antioksidan enzim düzeyleri

Parametre	Kontrol	DM	DM+GLY	DM+Pfc100	DM+Pfc400
CAT	329.67±46.83	438.88±18.35 ^a	360.49±35.13 ^b	349.77±61.07 ^b	319.95±54.78 ^b
GPx	353.05±65.51	228.89±51.52 ^a	281.63±52.14	743.20±69.99 ^{a,b}	682.63±148.89 ^{a,b}
GR	0.13±0.03	0.13±0.01	0.11±0.01	0.15±0.04	0.15±0.04
GSH	3.14±0.35	2.57±0.31	3.67±1.43	2.37±0.26 ^a	2.60±0.27 ^a
GST	1.91±0.38	2.14±0.54	1.60±0.32	1.46±0.25 ^{a,b}	1.90±0.23
MDA	3.48±1.14	3.61±0.4	3.61±0.56	2.62±0.41	2.59±0.18 ^b
SOD	2255.11±23.15	2210.82±37.98	1838.22±75.87 ^{a,b}	1933.63±74.83 ^{a,b}	2220.05±19.20

a: KONT grubu ile DM, DM+GLY, DM+Pfm100, DM+Pfm400, DM+Pfc100 ve DM+Pfc400 grupları arasındaki fark önemlidir (p≤0.05).

b: DM grubu ile DM+GLY, DM+Pfm100, DM+Pfm400, DM+Pfc100 ve DM+Pfc400 grupları arasındaki fark önemlidir (p≤0.05)

Çizelge 4. 9a. *Prosopis farcta* meyve ekstraktları uygulanan sıçanların ince bağırsak dokusu malondialdehit ve antioksidan enzim düzeyleri

Parametre	Kontrol	DM	DM+GLY	DM+Pfm100	DM+Pfm400
CAT	40.54±3.22	44.56±5.75	43.22±4.34	31.83±6.91 ^{a,b}	30.49±4.17 ^{a,b}
GPx	185.23±34.04	179.43±26.25	196.08±9.80	145.86±32.81 ^{a,b}	223.34±13.71 ^{a,b}
GR	0.07±0.02	0.10±0.01 ^a	0.05±0.01 ^b	0.06±0.02 ^b	0.05±0.01 ^b
GSH	32.23±1.44	31.11±2.42	38.95±2.03 ^{a,b}	34.34±2.11 ^{a,b}	42.38±0.75 ^{a,b}
GST	8.64±1.87	14.60±2.90 ^a	16.76±3.86 ^a	15.35±1.59 ^a	14.61±2.93 ^a
MDA	140.70±27.84	190.41±58.29	167.41±41.17	196.23±11.54 ^a	203.04±47.75 ^a
SOD	2169.94±27.43	2190.60±36.79	2159.78±44.82	2179.43±15.60	2172.90±30.18

a: KONT grubu ile DM, DM+GLY, DM+Pfm100, DM+Pfm400, DM+Pfc100 ve DM+Pfc400 grupları arasındaki fark önemlidir (p≤0.05).

b: DM grubu ile DM+GLY, DM+Pfm100, DM+Pfm400, DM+Pfc100 ve DM+Pfc400 grupları arasındaki fark önemlidir (p≤0.05)

Çizelge 4. 9b. *Prosopis farcta* çekirdek ekstraktları uygulanan sıçanların ince bağırsak dokusu malondialdehit ve antioksidan enzim düzeyleri

Parametre	Kontrol	DM	DM+GLY	DM+PfÇ100	DM+PfÇ400
CAT	40.54±3.22	44.56±5.75	43.22±4.34	41.88±9.25	38.86±6.43
GPx	185.23±34.04	179.43±26.25	196.08±9.80	217.53±8.59	198.61±43.28
GR	0.07±0.02	0.10±0.01 ^a	0.05±0.01 ^b	0.05±0.01 ^{a,b}	0.04±0.01 ^{a,b}
GSH	32.23±1.44	31.11±2.42	38.95±2.03 ^{a,b}	42.76±2.31 ^{a,b}	46.99±2.56 ^{a,b}
GST	8.64±1.87	14.60±2.90 ^a	16.76±3.86 ^a	13.88±2.05 ^a	14.48±1.84 ^a
MDA	140.70±27.84	190.41±58.29	167.41±41.17	245.94±59.55 ^a	227.64±15.55 ^a
SOD	2169.94±27.43	2190.60±36.79	2159.78±44.82	2193.96±27.36	2174.80±50.62

a: KONT grubu ile DM, DM+GLY, DM+PfM100, DM+PfM400, DM+PfÇ100 ve DM+PfÇ400 grupları arasındaki fark önemlidir ($p \leq 0.05$).

b: DM grubu ile DM+GLY, DM+PfM100, DM+PfM400, DM+PfÇ100 ve DM+PfÇ400 grupları arasındaki fark önemlidir ($p \leq 0.05$).

Çizelge 4.9a ve Çizelge 4.9b'deki sonuçlara göre ince bağırsak dokusunun CAT aktivitesinde DM+PfM100 ve DM+PfM400 gruplarındaki değerler kontrol ve DM grubundaki değerlere göre istatistiksel açıdan önemli azalma ($p \leq 0.05$) gösterdiler. GPx aktivitesinde DM+PfM100 grubundaki değer kontrol ve DM gruplarındaki değerlere göre istatistiksel açıdan önemli azalma ($p \leq 0.05$) ve DM+PfM400 grubundaki değer da kontrol ve DM gruplarındaki değerlere göre istatistiksel açıdan önemli artma ($p \leq 0.05$) gösterdiler. GR aktivitesinde DM grubundaki değer kontrol grubundaki değere göre istatistiksel açıdan önemli artma ($p \leq 0.05$), DM+PfÇ100 ve DM+PfÇ400 gruplarındaki değerler kontrol grubundaki değere göre istatistiksel açıdan önemli azalma ($p \leq 0.05$) gösterdiler. DM+GLY, DM+PfM100, DM+PfM400, DM+PfÇ100 ve DM+PfÇ400 gruplarındaki değerler DM grubundaki değere göre istatistiksel açıdan önemli azalma ($p \leq 0.05$) gösterdiler. GSH düzeyinde DM+GLY, DM+PfM100, DM+PfM400, DM+PfÇ100 ve DM+PfÇ400 gruplarındaki değerler kontrol ve DM gruplarındaki değerlere göre istatistiksel açıdan önemli artma ($p \leq 0.05$) gösterdiler. GST aktivitesinde DM, DM+GLY, DM+PfM100, DM+PfM400, DM+PfÇ100 ve DM+PfÇ400 gruplarındaki değerler Kontrol grubundaki değere göre istatistiksel açıdan önemli artma ($p \leq 0.05$) gösterdiler. MDA içeriğinin de DM+PfM100, DM+PfM400, DM+PfÇ100 ve DM+PfÇ400 gruplarındaki değerler Kontrol grubundaki değere göre istatistiksel açıdan önemli artma ($p \leq 0.05$) gösterdiler.

Çizelge 4.10a ve Çizelge 4.10b'deki sonuçlara göre karaciğer dokusunun CAT aktivitesinin de DM ve DM+GLY gruplarındaki değerler Kontrol grubundaki değere göre

istatistiksel açıdan önemli artma ($p \leq 0.05$) gösterdiler. DM+Pfm100, DM+Pfm400, DM+Pfc100 ve DM+Pfc400 gruplarındaki değerler DM grubundaki değere göre istatistiksel açıdan önemli azalma ($p \leq 0.05$) gösterdiler. GPx aktivitesinde DM+Pfm100 ve DM+Pfm400 gruplarındaki değerler kontrol ve DM grubundaki değerlere göre istatistiksel açıdan önemli azalma ($p \leq 0.05$) gösterdiler. GR aktivitesinde: DM+GLY ve DM+Pfm400 gruplarındaki değerler Kontrol grubundaki değere göre istatistiksel açıdan önemli artma ($p \leq 0.05$) ve DM+GLY grubundaki değer DM grubundaki değere göre istatistiksel açıdan önemli artma ($p \leq 0.05$) gösterdiler. GSH düzeyinde: DM grubundaki değer Kontrol grubundaki değere göre istatistiksel açıdan önemli azalma ($p \leq 0.05$), DM+GLY, DM+Pfm100, DM+Pfm400, DM+Pfc100 ve DM+Pfc400 gruplarındaki değerler DM grubundaki değere göre istatistiksel açıdan önemli artma ($p \leq 0.05$) gösterdiler. GST aktivitesinde DM+Pfc100 grubundaki değer Kontrol ve DM grubundaki değerlere göre istatistiksel açıdan önemli artma ($p \leq 0.05$), DM+GLY grubundaki değerde ise DM grubundaki değere göre istatistiksel açıdan önemli azalma ($p \leq 0.05$) gösterdiler. MDA içeriğinde: DM, DM+Pfm100 ve DM+Pfc100 gruplarındaki değerler Kontrol grubundaki değere göre istatistiksel açıdan önemli artma ($p \leq 0.05$) gösterdiler. DM+GLY ve DM+Pfm400 gruplarındaki değerler ise DM grubundaki değere göre istatistiksel açıdan önemli azalma ($p \leq 0.05$) gösterdiler. SOD aktivitesinde: DM+Pfm400, DM+Pfc100 ve DM+Pfc400 gruplarındaki değerler DM grubundaki değere göre istatistiksel açıdan önemli azalma ($p \leq 0.05$) gösterdiler.

Çizelge 4. 10a. *Prosopis farcta* meyve ekstraktları uygulanan sıçanların karaciğer dokusu malondialdehit ve antioksidan enzim düzeyleri

Parametre	Kontrol	DM	DM+GLY	DM+Pfm100	DM+Pfm400
CAT	304.54±27.31	376.23±33.09 ^a	346.75±33.40 ^a	324.30±42.46 ^b	316.93±23.43 ^b
GPx	431.79±116.73	469.39±80.00	391.41±107.82	331.10±36.15 ^{a,b}	265.23±26.00 ^{a,b}
GR	0.19±0.02	0.18±0.08	0.28±0.04 ^{a,b}	0.18±0.01	0.26±0.10 ^a
GSH	100.87±1.30	76.94±0.22 ^a	102.19±1.14 ^b	101.80±1.81 ^b	101.13±1.63 ^b
GST	68.56±2.73	72.47±6.86	65.13±5.04 ^b	65.51±11.48	65.73±11.19
MDA	19.59±5.63	37.08±2.14 ^a	26.07±5.70 ^b	35.84±12.66 ^a	24.45±3.19 ^b
SOD	2249.79±24.70	2246.68±35.89	2235.80±38.18	2241.74±26.17	2194.27±17.68 ^b

a: KONT grubu ile DM, DM+GLY, DM+Pfm100, DM+Pfm400, DM+Pfc100 ve DM+Pfc400 grupları arasındaki fark önemlidir ($p \leq 0.05$).

b: DM grubu ile DM+GLY, DM+Pfm100, DM+Pfm400, DM+Pfc100 ve DM+Pfc400 grupları arasındaki fark önemlidir ($p \leq 0.05$).

Çizelge 4.10b. *Prosopis farcta* çekirdek ekstraktları uygulanan siçanların karaciğer dokusu malondialdehit ve antioksidan enzim düzeyleri

Parametre	Kontrol	DM	DM+GLY	DM+Pfc100	DM+Pfc400
CAT	304.54±27.31	376.23±33.09 ^a	346.75±33.40 ^a	296.83±52.01 ^b	294.82±50.88 ^b
GPx	431.79±116.73	469.39±80.00	391.41±107.82	526.42±190.18	422.70±152.59
GR	0.19±0.02	0.18±0.08	0.28±0.04 ^{a,b}	0.18±0.04	0.14±0.05
GSH	100.87±1.30	76.94±0.22 ^a	102.19±1.14 ^b	102.83±0.18 ^b	100.89±2.57 ^b
GST	68.56±2.73	72.47±6.86	65.13±5.04 ^b	89.71±11.49 ^{a,b}	78.37±10.86
MDA	19.59±5.63	37.08±2.14 ^a	26.07±5.70 ^b	40.32±8.50 ^a	31.73±7.46
SOD	2249.79±24.70	2246.68±35.89	2235.80±38.18	2194.13±22.64 ^b	2208.91±9.34 ^b

a: KONT grubu ile DM, DM+GLY, DM+Pfc100, DM+Pfc400, DM+Pfc100 ve DM+Pfc400 grupları arasındaki fark önemlidir (p≤0.05).

b: DM grubu ile DM+GLY, DM+Pfc100, DM+Pfc400, DM+Pfc100 ve DM+Pfc400 grupları arasındaki fark önemlidir (p≤0.05)

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Günümüzde gelişmiş tıbbı rağmen geleneksel tıp dediğimiz tıbbi amaçlı bitkilerin kullanımı yoğun bir şekilde devam etmektedir. Bu gün dünya üzerinde 50.000 ile 70.000 civarında geleneksel ve modern tıpta kullanılan tıbbi amaçlı bitki türü mevcuttur (Schippmann ve ark., 2006). Dünya sağlık örgütünün (WHO) ellerindeki verilerine göre, bu bitkilerin bu günkü piyasası 62 milyar Amerika doları olduğu ve bu sayının 2050 yıllarında 5 trilyon ABD dolarlık bir piyasası olacağı tahmin edilmektedir (WHO, 2002).

Dünyadaki diyabetli hastaların ortalama 2/3'lük kısmı 400'den fazla bitki türünü hem tedavi amaçlı kullandığı hem de bu bitkilerin tıbbi özelliklerinden dolayı 700 çeşit kadar geleneksel yemekte kullanımından dolayı faydalanıldığı rapor edilmiştir (Orhan ve ark., 2012; Doğan, 2015). Türkiye farklı bitki örtülerinin aynı anda görülmesi sebebiyle bitki türü yönünden zengindir. Zengin flora, potansiyel bir kaynak oluşturur ve folklorik ilaçların elde edilmesine kolaylık sağlar (Hudson ve ark., 2000). Bitki çeşitliliği yönünden zengin bir ülke olan Türkiye'de şimdiye kadar tanımlanmış yaklaşık 10.500 bitki türünün olduğu ve bu bitki türlerin yaklaşık %30'unun ise endemik olduğu rapor edilmiştir (Davis, 1965–1985; Guner ve ark., 2000). Türkiye'de diyabet amaçlı kullanılan bitki sayısı ile ilgili elimizde net bir bilgi olmamasına rağmen var olan bitkilerden bu amaçla kullanıldığına dair bir artış olduğu söylenebilir. 2010 yılında 285 milyon insanın diyabet ve diyabet kaynaklı komplikasyonlar sonucu hayatını kaybettiği ve bu sayının gelecek 25 yılda daha da artacağı ön görülmektedir (Shaw ve ark., 2010). Türkiye İstatistik Kurumu Adrese Dayalı Nüfus Kayıt Sistemi (TUIK-ADNKS, 2009) ve Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması (TURDEP-II, 2011) verilerine göre Türkiye'de diyabet oranı % 13.7, prediyabetik nüfus oranı % 28.7, obez nüfus % 31.2 ve hipertansiyonlu nüfus'un % 25.6 olduğu belirtilmiştir. Dünya sağlık örgütü (WHO) verilerine göre Türkiye'de 2000 yılından 2030 yılına kadar diyabet artış hızının % 219 olacağı vurgulanmıştır (Hergenç, 2012). Diyabet veya diyabetin sebep olduğu komplikasyonlar sonucu gerçekleşen ölümlerin % 13'ü hipertansiyon, % 9'ü sigara kullanımı, % 6'sı diyabet, % 6'ı sedanter yaşam ve % 5'lik kısmının ise obezite sonucu gerçekleştiği belirtilmiştir (WHO, 2009). Global bir sorun olan DM'nin tüm dünyayı

tehdit etme noktasına gelmesinden dolayı özellikle son zamanlarda bu sorun üzerinde yoğunlaşan çalışmaların yapılıyor ve yapılacak olması önemli bir kazanım olacaktır.

Bu çalışmada, Güney doğu Anadolu bölgesi başta olmak üzere ülkemizde yaygın yayılışı olan Çedi otu (*Prosopis farcta* L.) bitkisinin meyve ve çekirdek liyofilize ekstraktların STZ ile diyabet (Tip 1) oluşturulan sıçanlarda bu ekstraktların oral yolla verilerek 21 günlük çalışma sonunda iyileştirici etkilerinin göstergesi olarak değerlendirilebilecek karaciğer harabiyet biyobelirteçleri olan serum aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), alkalin fosfataz (ALP) ve HDL-kolesterol (HDL-C)] ve böbrek fonksiyonları biyomarkırlarından kreatinin, üre ve ürik asit ile serum insülin, c-peptit, kan glikozu ve kandaki hemogloblin (HbA1c) düzeylerine bakıldı. Ayrıca, uygulama sonunda ince bağırsak, beyin, böbrek, eritrosit ve karaciğer doku örneklerinde malondialdehit (MDA) ve redükte glutatyon (GSH) düzeyleri ile antioksidan kapasite etkinliğinin göstergesi olarak değerlendirilebilecek antioksidan enzimlerden glutatyon S-transferaz (GST), glutatyon reduktaz (GR), katalaz (CAT), superoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) aktivitelerine bakıldı. Bunun dışında, ince bağırsak dokusu süpernetantında α -glikosidaz enzim aktivitesine bakıldı. Bu parametrelere bakma sebebimiz diyabetin iyileştirici etkilerini ortaya koymak yönünden önem arz ettiği için tercih edilmiştir.

Bu çalışmamızda ratların diyabet olması için STZ (Streptozotosin) kullanımının seçiliş sebebi, STZ ajanın çok kısa süre zarfında pankreasın β -hücrelerini yok etme etkisine sahip olmasındandır (Rakieten ve ark., 1963; Örer ve Alper, 2004). Çalışmamızda pozitif kontrol olarak şeker düşürücü ilaç olan glibenklamid kullanıldı. Glibenklamid sülfonilüre türevli bir antidiyabetik ilaçtır. Bu ilaç grubu serebral ödemi azaltmak için potansiyel olarak kullanılabilen anti hiperglisemik etkinliğe sahip bir sülfonamid üre türevidir. Sülfonilüre bileşikleri pankreasın β -hücrelerinden insülin salınımını (sekretogog) artıran bir başka ilaç grubudur. Etkileri β -hücrelerindeki sülfonilüre reseptörlerine (SUR)'a bağlayarak gösterirler (Dinççağ, 2011).

Çalışmada Rat kullanılmasının sebebi fizyolojik yapısı itibariyle insan biyokimyasına yakın oluşudur. Maliyetlerinin diğer hayvanlara göre az oluşu, çoğalmaları hızlı oluşu ve istenilen parametrelere bakmak için kan ve doku miktarının da ihtiyaçları karşılması yönünden tercih edilmekteler. Ratlar, temel tıp, ilaç, gıda, davranış ve toksisite çalışmalarında kullanılmaktadır (Van Zutphen ve ark., 2003).

Çalışmada kullanılan metotların tercih nedeni hedeflenen çalışmada bu metotların önemli yer tutması ve daha az kimyasal madde gerektirdiğinden dolayı seçilmişlerdir. Yaptığımız çalışmada analiz edilen parametrelere olumsuz etki yapabilecek nedenleri en aza indirmek için gerekli tüm koşullara azami ölçüde dikkat edildi.

STZ ile diyabet oluşturulan ratlarda canlı ağırlık kaybı çok yaygın bir olay olup diyabet hastalığının en klasik semptomlarından biridir. Canlı vücut ağırlığına yapısal proteinlerin önemli etkisi bulunmaktadır, diyabette yapısal proteinlerinde oluşan genel bozulmalardan dolayı kilo kayıplarının meydana geldiği belirtmiştir (Hakim ve ark., 1997; Ramesh ve ark., 2007). Pek çok çalışmada diyabetik ratlarda ağırlık kaybına rastlanılmaktadır (Delibaş ve Kılınç, 2003, ; Nain ve ark., 2012; Ozkol ve ark., 2013; Bingöl ve Kocamış, 2013; Demir ve Yılmaz, 2014;) Çizelge 4.1’de görüldüğü gibi canlı hayvan ağırlıklarında KONT grubunun 3.haftadaki ağırlığın başlangıç haftasına kıyasla bir artış gözlenirken, DM ve tedavi gruplarda (DM+GLY, DM+PfM100, DM+PfM400 DM+ PfÇ100 ve DM+PfÇ400) genel olarak bir düşüş gözlemlendi. Benzer çalışmalara baktığımızda da uygulanan hipoglisemik ajanların glukoz metabolizması üzerindeki olumlu etkilerinden dolayı diyabetik sıçanlarda kilo artışlarının veya kilo kaybını önlemeye yönelik olduğu görülmüştür (Parveen ve ark., 2010; Saini ve Sharma 2013; Demir ve Yılmaz, 2014). Çalışma sonuçlarımız daha önce yapılmış çalışma sonuçlarına benzerlik göstermektedir.

21 günlük deney süresince her 5 günde bir ekstre öncesi(E.Ö) 0.dakika, ekstre sonrası (E.S) 30. Dakika ve E.S 60. Dakikalarda kan glikoz değerlerine bakıldı. Çok büyük bir düşüş olmasa da meyve ve çekirdek ekstraktlarının verildiği grupların azda olsa bir glikoz düşüşün olduğu görülmüştür.Yapılan pek çok çalışmada bitkilerin fitokimyasal bileşenlerindeki antihiperglisemik etkiye sahip özelliklerinden dolayı kan glukoz değerlerini önemli ölçüde düşürdüğünü veya düzenlediği görülmüştür (Sharma ve ark., 2008; Meliani ve ark., 2011; El Shafey ve ark., 2013). Bilindiği üzere bitkiler antioksidanca zengin biyolojik etkiye sahip birçok önemli maddeler içerirler. Bitkilerin sebze ve meyvelerinde en yaygın ve en çok bulunanı fenolik bileşiklerinden flavonoidlerlerdir (Schinella ve ark., 2002; Tepe ve ark., 2005). Bu etken maddelerin diyabet hastalığını ve serbest radikallerin oluşumunu engellediği ayrıca çeşitli alkaloidler, flavonoidler, polifenolik bileşikler (delfinidin, siyanidin ve pelargonidin

gibi) ve hidrolize edilebilir taninler (punikalin, pedunkulagin, punikallejin, gallik ve ellagik asid) glukoz esterlerinin güçlü antioksidan etkiye sahip oldukları belirtilmiştir (Du ve ark., 1975). Bir farklı çalışmada (Rojó ve ark., 2012), yüksek yağlı yiyeceklerle beslenen obez hiperglisemik farelerin antosiyanince zengin diyetin verilmesi sonucunda insülin direncinin ve hiperglisemik durumun düştüğü görülmüştür. Bu etkiyi antosiyaninlerin karaciğer ve iskelet kasında insülin benzeri etki göstererek glukoz metabolizmasını düzenlemiş olabileceğine bağlamışlar.

Bu çalışmalar ışığında *Prosopis farcta* bitkisinin meyve ekstraktları verilen gruplarda son haftaların ilk haftaya göre özellikle DM+PfM-100 grubunda bir düşüş gözlemlendi. Çekirdek grubunda ise DM+PfÇ-100 grubunda özellikle 2. ve 3. Haftalarda ilk haftaya göre biraz düşüş gözlemlendi. Çalışma sonuçlarımız Dashtban ve ark. (2016) tarafından yapılan çalışmadaki meyve ekstraktlarının kan glukoz düzeyini düşürdüğüne dair bulgularına zıtlık teşkil etmektedir. Bu farklılık kan glukoz düzeylerinin ölçüldüğü zaman, bitkilerin yetiştiği yerdeki coğrafik koşullar veya verilen dozların sonucu olabilir.

Biyokimyasal test analizlerinde çeşitli indikatör parametrelerden yararlanılmaktadır. AST başta karaciğer olmak üzere kalp ve iskelet kası dokularında da bulunurken, ALT ise özellikle karaciğer ve böbreklerde bulunmaktadır. Hafif karaciğer hasarının olduğu ve mitokondrial membranın sağlam kalıp, hücre membran bütünlüğünün bozulduğu durumlarda sitoplazmik ALT ve AST seruma salınmaktadır. Ağır karaciğer hasarı yanında sitoplazmik ve mitokondrial membran hasar gördüyse mitokondrial AST de kana geçmektedir. Yaygın doku harabiyeti ile bu enzimler kana geçmekte ve kandaki konsantrasyonları artmaktadır (Niki, 1987; Yagi, 1994). Yaptığımız çalışmada bu enzimlerin seviyelerindeki yükseliş diyabetin etkileri sonucu karaciğerin hasar görmesi, bu organa özgü enzimlerin kana salınması ile metabolizma ve detoksifikasyon faaliyetlerinde meydana gelen değişmelerin bir sebebi olabilir. Çünkü kanda artan glukoz seviyesi bir şekilde hücre içerisine girmezse hücreleri zamanla kurutarak zarar verir ve hepatositlerin ölümüne ve dolaşımında bu enzimlerin yükselmesine neden olur. Dolaşımında yükselen bu enzimler ve glukoz serbest radikallerin oluşumuna ve antioksidan enzimlerin düşmesine neden olmaktadır (Aragno ve ark., 2004). (Daisy ve ark., 2009; Özkol ve ark., 2013; Doğan ve ark., 2015; Doğan ve Çelik, 2016). Ayrıca bazı çalışmalarda, STZ ile diyabet yapılan ratların kan

serumunda AST ve ALT düzeylerin normal kontrol grubuna göre yükseliş, bitki ekstraktı verilen diyabetik ratların ise diyabetik kontrol grubuna göre azalma bulunmuş (Eidi ve ark., 2007; El Shafey ve ark., 2013; Doğan ve ark., 2015; Doğan ve Çelik, 2016). Ayrıca STZ ile diyabet oluşturulan ratların kontrole göre ALT, AST ve ALP enzim seviyelerinde önemli yükseliş görülürken, Çalışmamızda da görüldüğü gibi AST, ALT ve LDH enzim seviyeleri *Prosopis farcta* meyve ekstraktı uygulanan gruplar çekirdek ekstraktı uygulanan gruplara göre belirgin düşüş göstermiş olması çekirdek ekstraktların karaciğer üzerinde toksik etkili olabileceği sonucuna varılmıştır. Diğer biyokimyasal parametrelerinden CHOL, CREA ve HDL değerlerinde *Prosopis farcta* bitkisinin meyve ve çekirdek ekstraktlarında belirgin bir düşüş veya yükseliş görülmemesine rağmen, üre ve ürik asit değerlerinde ise çekirdek gruplarının KONT ve DM gruplarına göre belirgin bir yükseliş gösterdiği tespit edildi. Diğer yandan, ürik asit meyve ekstraktı uygulanan gruplarda KONT grubuna göre yükselirken, PFM400mg/kg grubunda ise DM grubuna göre önemli düşüş gösterdi. Böbrek hemostazını korumada büyük rolleri olan üre, kreatinin ve ürik asit diyabette etkilenebilen parametrelerdir. Üre, en fazla görünen organik atık olup, büyük bir çoğunluğu aminoasitlerin yıkımından meydana gelir. Kreatinin, çoğu zaman kaslarda enerji elde ederken kreatin fosfatın, kreatin fosfataz enzimi ile yıkımından meydana gelen bir biyomarkır iken, Ürik asit ise nükleik asitlerin ve pürinlerin parçalanması sonucu meydana gelen bir atıktır. Kan serumunda bilirubin ve kreatinin seviyelerindeki yükseliş diyabetin böbrek hasarını (nefropati) gösteriyor olabilir (Nishioka ve ark., 2006). Ürik asit, üre ve kreatinin seviyelerindeki yükselişi ise diyabet neden olduğu oksidatif stres sonucunda ksantin oksidaz, lipid peroksidasyonu, triasilgliserol ve kolesterol yükselişe ile metabolik hasar olabilir (Madinov ve ark., 2000; Anwar ve Meki, 2003). STZ ile diyabet oluşturulan sıçanların kan serumundaki ürik asit, kreatinin ve üre değerlerinde kontrol gruplarına göre yükselme görülmüştür (Eidi ve ark., 2007). Başka çalışmalarda diyabetik sıçanların kan serumunda kreatinin, üre ve bilirubin değerleri kontrol grubuna göre yükseldiği rapor edilmiştir (Ozkol ve ark., 2013; Florence ve ark., 2014).

Kan glikoz, HbA1c c-peptit ve a-glukosidaz çekirdek ekstraktlarının verildiği grupların değerlerine baktığımızda değerlerin KONT göre yükseldiği görülmektedir. a-glukosidaz değerinin meyve ekstraktlarının verildiği gruplarda ise glikoz değerinin düştüğü gözlenmiştir.

STZ ile diyabet yapılan ratların HbA1c ve kan glukoz değerlerinin kontrol grubuna göre daha yüksek tespit edilmişken, bir bitki ekstraktı ve glibenklamid (antihiperglisemik ilaç) ile tedavi edilen diyabetik ratların kan glukoz ve HbA1c değerlerinde ise diyabet grubuna göre düşüş olduğu gözlemlenmiştir (Attanayake ve ark., 2014). Dogan ve arkadaşları (2015); Doğan ve Çelik (2016) STZ ile diyabet oluşturulan sıçanlarda meşe palamudu ve sumak meyve ekstraktlarının diyabetin sebep olduğu çeşitli komplikasyonların üzerinde antioksidan enzim aktivitelerinde artışa neden olurken MDA, AST, ALT, LDH, ALP, glikoz ve HbA1c düzeylerinde ise azalmaya sebep olduğunu ve bu etkileri nedeniyle bu ekstraktların kesin iyileştirici etkilerin olabileceğini bildirmişlerdir. Bir Başka çalışmada (Daisy ve ark., 2009), STZ ile diyabet yapılan sıçanların HbA1c ve kan glukoz değerlerinde de kontrol grubuna göre yükseliş gözlenmiştir. Gliko hemoglobin (HbA1c), hemoglobinin glikasyonu sonucu meydana gelen bir üründür. Kırmızı kan hücrelerinin ömrü ortalama 120 gündür. HbA1c değeri yaklaşık 2-3 ayda kan şekeri üzerinde etkisi görülür (Powers ve ark., 2008). Şeker hastası olanlarda glisemik kontrolü görmek için kullanılan gliko proteinlerden HbA1c, kronik diyabetik komplikasyonların gelişimi ve ilerlemesi ile alakalı altın standart olarak kabul edilir (Nathan ve ark., 2005; Holman ve ark., 2008). Son zamanlarda, tip 2 diyabet hastalarındaki HbA1c değerinde ki dalgalanmalar kalp ve damar hastalıkları riskinde artmaya neden olabileceği açıklanmıştır (Bouchi ve ark., 2012). Yüksek kan glukozu sadece HbA1c'deki yükselişine neden olmuyor, aynı zamanda uzun vadeli diyabetik vasküler komplikasyonların oluşumunda da nedeni olabileceği belirtilmiştir (Koga ve ark., 2013).

Bitki ekstraktların Diyabetli ratlara verince kan serumundaki insülin seviyesinin yükseldiği tam netleşmemiştir. Ama antihiperglisemik etkisi olduğu düşünülen bazı fitokimyasal bileşiklerinden alkaloidler, flavonoidler, tanninler, glikozidler, terpenoidler, steroller gibi fenolik bileşiklerin hipergliseminin kontrolünde önemli rolü olduğunu düşünülmüştür (Sridevi ve ark., 2011). Çünkü belli flavonoid ve alkaloidlerin diyabette antihiperglisemiğe sebep olduğu biliniyor (Jung ve ark., 2006; Ramesh ve Pugalandi, 2006). Özetleyecek olursak bitki ekstraktlarında mevcut olan bileşiklerin insülin seviyesindeki artış şunlarla gösterilebilir: (1) Bitki ekstraktındaki bileşiklerin pankreasın langerhans adacıklarındaki β -hücrelerini uyarmasıyla insülin salınımı artış gösterdiği (Persuad ve ark., 1999), (2) bitkilerde flavonoidlerin serbest dolaşımdaki

glukozu kas ve karaciğerde glikojen halinde depo edilmesinde görev alan karaciğer heksokinaz ve glukoz -6-fosfataz enzim seviyesindeki görevleri sebep olmuş olabilir (Sharma ve ark., 2008). Diyabet hastalığının en açık semptomlarından biri serum plazmadaki insülin seviyesinin düşüklüğü/yokluğudur (tip 1 diyabet) veya insülin direncinde ortaya çıkan yükselişliği (tip 2 diyabet). Diyabet hastalığının belirlenmesinde beta hücre fonksiyonunda diyabet ile ilişkili uzun süreli komplikasyonların önlenmesi ve takibindeki erken teşhis çok önemlidir (Asanghanwa ve ark., 2012). Diyabetli hastaların pankreas fonksiyonunun teşhis edilmesinde kan glukozu ile birlikte c-peptid tercih edilen kombine parametrelerdir (Torn, 2003;Palmer ve ark., 2004; Mauvais-Jarvis ve ark., 2004; Keller ve ark., 2007). C-peptid insüline göre yarılanma ömrü 2-5 kat daha fazla olan (Marques ve ark., 2004) ve böbrekler tarafından elimine edilerek dolaşımında daha uygun hale getirilerek insüline göre karaciğerde hızla metabolize edilen bir peptittir (Horwitz ve ark., 1975). C-peptid proinsülinin spesifik enzimatik bölünmesiyle meydana gelir ve insülin ile eşit mol miktarda pankreasın hücrelerinden üretilmektedir (Steiner ve ark., 1967; Rubenstein ve ark., 1969). Antihiperglisemik aktivite plazma insülin seviyesinin yükselmesiyle ilgilidir (Sridevi ve ark., 2011). STZ ile diyabet yapılan ratların serum insülin seviyesinin kontrol grubuna azaldığı gösterilmiştir (Eidi ve ark., 2007; Sharma ve ark., 2008; Sridevi ve ark., 2011; El Shafey ve ark.,2013). Benzer yapılan çalışmalarda antihiperglisemik etkisinin araştırıldığı farklı bitki ekstraktların diyabetik ratlara verilmesi sonucu insülin değerindeki yükselme tespit edilmiştir. Başka yapılan bir çalışmada da STZ ile diyabet oluşturulan ratlarda kan serumunda insülin ve c-peptid değerlerindeki seviyelerin kontrol grubundaki değere göre düşük olduğu ama kullanılan bitki (*Spondias pinnata*) ekstraktının diyabetik ratlara verilmesi sonucu insülin ve c-peptid seviyelerinde ise diyabetik gruba göre artışı görülmüştür (Attanayake ve ark., 2014).

Memeli α -glukosidaz enzimi bağırsak hücrelerinin epitelinde fırçamsı membran yüzeyine bağlı karbonhidrat sindirim aşamasında çok önemli bir enzimdir. Bu enzim çoğunlukla, ince bağırsağın üst kısmında bulunur ve özellikle diyabetik hastalarda kan şeker konsantrasyonunu artırır (Gholamhoseinian ve ark., 2009). Diyet karbonhidratların ana bileşenleri nişasta ve sakrozdur. Bu sebeple, α -glukosidaz inhibitörleri ince bağırsak boyunca karbonhidrat emilme zamanını artırarak yemekten sonra hiperglisemiyi bastırdığı ve plazma glikoz seviyelerini düşürmektedir (Gao ve

ark., 2008). Son yapılan çalışmalar, bazı bitki bileşenlerin α -amilaz ve α -glukosidaz inhibitörleri yönünden güçlü olduğu belirtmiştir. Bundan dolayı, fitokimyasallar yönünden zengin bitkisel gıdalar ilaçlara diyabet tedavisinde alternatif olabileceğini belirtilmiştir (Kwon ve ark., 2006). Son yapılan çalışmalar gıda kaynaklarından elde edilen biyoaktif peptitler hem α -amilaz hemde α -glukosidaz aktivitelerini inhibe edebilir olduğunu göstermiştir (Yu ve ark., 2012). Canlı varlıklar hayatlarını devam ettirebilmek için metabolizmanın ana enerji kaynaklarından biri olan karbonhidrat almak mecburiyetindedir. Besinlerle alınan bu enerji kaynağındaki polimerler parçalanarak monomere dönüştürülür ve bağırsaklarda emilerek kana gönderilir. Kanda yükselen monomerlerin (glukoz) hücre içerisine alınarak toplanması canlılığın kan glukoz dengesi açısından önemlidir. Tokluk hiperglisemi çeşitli proteinlerin enzimatik olmayan glikozilasyonu tetikleyerek kronik komplikasyonların gelişimi ile sonuçlanabilmektedir. Tokluk hiperglisemideki plazma kan glukoz seviyesinin diyabet hastalığının erken evresindeki kontrolü kronik vasküler komplikasyonların önlenmesinde kritik bir önem arz eder (De Veciana ve ark., 1995; Lebovitz, 2001; Ortiz-Andrade ve ark., 2007).

STZ ile diyabet yapılan ratların *Prosopis farcta* meyve ekstraktları, çekirdek ekstraktları ve glibenklamid verilmesi sonucunda beyin, böbrek, eritrosit incebağırsak ve karaciğer dokularında ki MDA içeriğinde sonuçları şöyledi: Beyin dokusundaki MDA seviyeleri DM ve tüm tedavi grupları PFM100mg/kg grubu hariç KONT grubuna göre istatistiksel açıdan bir artış gözlenirken, DM grubuna göre ise istatistiksel açıdan bir düşüş gözlemlendi. Böbrek dokusundaki MDA seviyeleri DM ve tedavi grupları KONT ve DM grubuna göre istatistiksel açıdan bir artış gözlemlendi. Eritrosit dokusunda ki MDA içeriğinde çekirdek gruplarında istatistiksel bir düşüş gözlenirken, diğer gruplarda ise çok belirgin bir yükseliş ya da düşüş gözlenmedi. İncebağırsak dokusundaki MDA içeriği: meyve ve çekirdek ekstraktları verilen grupları KONT ve DM gruplarına göre istatistiksel açıdan artış gözlenmiştir. Karaciğer dokusundaki MDA içeriği: meyve ekstraktı verilen grupları PFM100mg/kg ve PFM400mg/kg KONT ve DM gruplarına göre istatistiksel açıdan düşüş gözlenmiştir. Çekirdek ekstraktı verilen gruplarında ise PFM100mg/kg ve PFM400mg/kg KONT grubuna göre artarken, DM grubuna göre ise PFM400mg/kg grubunda düşüş ve PFM100mg/kg grubunda ise artış görülmüştür.

Lipid peroksidasyonu göstergesini oluşturan peroksidasyon ürünlerinden MDA'nın ölçümü, tiyobarbitirik asit ile reaksiyon sonucu yapılmaktadır (Slater, 1984;

Sushil, 1989). Çeşitli faktörlerin etkisi (radyasyon, ilaç toksikasyonları, kimyasal maddeler) veya çeşitli hastalıkların oluşumu ile beraber serbest radikal üretiminde yükseliş ve buna bağlı olarak hücrel bileşiklerde çeşitli hasarlar meydana getirmektedir (Halliwell ve Gutteridge, 1990; Janssen ve ark., 1993; Stevens, 1993; Moslen, 1994). Dokuda, MDA seviyesinin yükselmesi o dokuda serbest oksijen radikallerinin yükseldiğini işaretler (Von Sonntag, 2006). MDA meydana geldiği ortamda diffüze olarak ya hücrenin dış ortamına ya da iç kısmına gidip hasar meydana getirebilir. Hücre içine girince birçok yapı için zararlı etki gösterir (Gilbert ve Colton, 1999). Öbür araftan, diyabet ile serbest radikaller arasında pozitif bir korelasyon vardır. Diyabetin ortaya çıkması ve gelişmesinde oksidatif stresin nedeninde bilinmektedir. Kronik hiperglisemi, reaktif oksijen türlerinin (ROS) fazlaca üretimi ile vücudun redoks dengesinin değişmesine sebep olarak oksidatif strese katkıda bulunmaktadır (Prasath ve Subramanian, 2013). Oksidatif stres sonucu membranlar dahil bir çok organ ve dokuda meydana gelen hasar sonucu malondialdehit (MDA) düzeyinde artma meydana çıktığı ve hiperglisemi, oksidatif stres ve hücrel endotelial bozunma arasında güçlü bir korelasyon olduğu bildirilmiştir (Orhan ve ark., 2010).

STZ ile diyabet oluşturulan ratların çedi otu (*Prosopis farcta*) bitkisinin meyve ekstraktları, çekirdek ekstraktları ve glibenklamid verilmesi sonucu beyin, böbrek, eritrosit incebağırsak ve karaciğer dokularındaki GSH düzeyleri şöyledir: Beyin dokusunda DM+GLY grubu KONT ve DM grubuna göre bir artış gözlenirken DM+Pfm400 ve DM+Pfc400 grupları ise KONT ve DM grubuna göre istatistiksel açıdan bir azalma görüldü. Böbrek dokusunda GSH düzeyi ise şöyledir: DM ve tedavi grupları KONT grubuna göre bir düşüş gözlendi. DM grubuna göre ise DM+Pfm100 grubunda bir azalma görülürken, DM+GLY, DM+Pfm400 DM+Pfc100 ve DM+Pfc400 gruplarında ise bir artış gözlenmiştir. Eritrosit dokusunda GSH düzeyi DM+GLY grubu KONT ve DM grubuna göre bir artış gözlenirken, DM+Pfm100, DM+Pfm400 DM+Pfc100 ve DM+Pfc400 grupların KONT grubuna göre bir düşüş gözlendi. DM grubuna göre ise DM+Pfm100, DM+Pfm400 ve DM+Pfc100 bir düşüş gözlenirken DM+Pfc400 grubunda ise bir artış görülmüştür. İncebağırsak dokusunda GSH düzeyi; DM grubunun KONT grubuna göre bir düşüş gözlenirken, DM+GLY DM+Pfm100, DM+Pfm400 DM+Pfc100 ve DM+Pfc400 grupların; KONT ve DM gruplarına göre bir artış görülmüştür. Karaciğer dokusunda GSH düzeyi; DM grubunun

KONT grubuna göre bir düşüş gözlenirken, DM+GLY, DM+PfM100, DM+PfM400, DM+PfÇ100 ve DM+PfÇ400 grupların KONT ve DM gruplarına göre bir artış görülmüştür.

Serbest radikallerin detoksifikasyonunda önemli görevleri görülen glutatyonun asıl besinsel kaynağı kükürt içeren aminoasitler, özellikle sistein ve metiyonindir (Roediger, 1995). Söz konusu dokularda düşük GSH düzeyinin, GSH'ın sentezinin yetersizliğinden sebep olduğu veya oksidatif stres sonucu GSH fazla tüketildiği düşünülmektedir. Çünkü, glutatyon, serbest radikal artışına ve lipid peroksidasyon oluşmasına bağlı olarak meydana gelen ürünlerle rahatça reaksiyona girerek metabolizma için zararlı olan bu ürünlerin ortamdan uzaklaştırmak için görev alan güçlü bir antioksidandır. Redükte glutatyon, oksidatif hasardan sebep olan lipid peroksidasyon ürünleriyle reaksiyona girerek okside glutatyona dönüşür. Serbest radikal hasarı ve lipid peroksidasyonu ile glutatyon düzeylerinin incelendiği çalışmalarda lipid peroksidasyon ürünlerinde yükseliş, glutatyon düzeylerinde azalmalar görülmüştür (Meister ve Anderson, 1983; Yagi, 1994). Diyabet ile oksidatif stres arasında doğru bir korelasyon olduğunu daha önce anlatmıştık. STZ ile diyabet meydana getirilen sıçanların GSH seviyeleri kontrole göre azalma rapor eden (Karatuğ ve ark., 2012; Rajini, 2014; Patel ve ark., 2014) birden fazla çalışma mevcut olmakla birlikte diyabetik gruplarındaki GSH seviyeleri kontrole göre artma da olduğu (El Shafey ve ark., 2013) bildiren çalışmalar da görülmektedir. GSH'ın bu şekilde farklı görülme nedeni başlangıçta GSH'ın oluşan strese karşı adaptasyon mekanizmasını göstererek başlangıçta GSH seviyesinde yükseliş daha sonra GSH'ın GSSG'ye oksidasyonu ve kaybedilmesinden dolayı GSH havuzu bitmesi sonucunda azalma göstermiş olabilir. Genel anlamda DM grubundaki dokuların GSH seviyelerinde azalma bitki ekstraktları ve akarboz ile beslenen diyabetik ratların doku GSH seviyelerinde ise DM grubuna göre artma olduğu gösterilmiştir. Buna göre çalışmada elde ettiğimiz bazı çalışmalarla benzerlik gösterirken bazıları ile zıtlık teşkil etmektedir. Öbür taraftan, bitkinin ekstraktları ile ilgili böyle bir çalışmaya rastlanmadığı için karşılaştırma şansımız olmamıştır. Reaktif oksijen türevlerinin etkisi altında yaygınlaşan oksidatif stresin değiştirilmesi yönünde kullanılıyor olmasından dolayı eritrositlerdeki GSH seviyesinde azalma olduğu düşünülmektedir. GSH'da görülen bu azalma oksidatif stres riskini arttırmaktadır (Halliwell ve ark., 1995). GSH ve onu metabolize edici antioksidan

enzimler, reaktif oksijen türevlerinin yol açtığı hücrel hasar karşısında büyük bir savunma sağlar.

STZ ile diyabet oluşturulan ratların çedi otu (*Prosopis farcta*) bitkisinin meyve ekstraktları, çekirdek ekstraktları ve glibenklamid verilmesi sonucu beyin, böbrek, eritrosit incebağırsak ve karaciğer dokularındaki GST aktivitesi şöyledir: Beyin dokusunda DM ve tedavi gruplarının KONT grubuna göre artışı gözlenmiştir. Tedavi gruplarının DM grubuna göre artış gözlenmiştir. Böbrek dokusundaki GST aktivitesi ise DM ve tedavi gruplarının KONT grubuna göre artışı gözlenmiştir. Tedavi gruplarının DM grubuna göre DM+GLY grubunda düşüş gözlenirken diğer tedavi gruplarında ise artış gözlenmiştir. Eritrosit dokusunda GST değeri; DM grubunun KONT grubuna göre artış gözlenirken diğer tedavi gruplarının KONT grubuna göre bir düşüş görülmüştür. Ayrıca tedavi grupların DM grubuna göre de düşüş gözlenmiştir. İncebağırsak dokusunda GST aktivitesinin; DM ve tedavi gruplarının KONT grubuna göre artış görülmüştür. DM grubuna göre ise DM+PfÇ100 grubu bir düşüş görülürken diğer tedavi gruplarında ise artış gözlenmiştir. Karaciğer dokusunda GST değeri DM, DM+PfÇ100 ve DM+PfÇ400 grupları KONT grubuna göre artış görürken, DM+GLY, DM+PfM100 ve DM+PfM400 gruplarında ise bir düşüş görülmüştür. DM+PfÇ100 ve DM+PfÇ400 grupları DM grubuna göre artış görürken, DM+GLY, DM+PfM100 ve DM+PfM400 gruplarında ise bir düşüş görülmüştür.

STZ ile diyabet yapılan sıçanların eritrosit GST aktivitesinin araştırıldığı bir çalışmada diyabetik grupların GST aktivitesinin kontrol grubuna göre artışı göstermiştir (Ozkol ve ark., 2013). Yine etil alkol ile deneysel oksidatif stres yapılan sıçanların alkol grubundaki GST aktivitesinin kontrol grubuna göre artış olduğu göstermiştir (Yurt ve Çelik, 2011; Doğan ve Çelik, 2012;). Bundan dolayı, yaptığımız çalışmamızın sonuçları farklı deneysel stres uygulamaları olsa da yapılan çalışmalara genel anlamda benzerlik göstermektedir. Glutatyon S-transferaz (GST) enzimi çok fonksiyonlu bir enzim grubu olup metabolizmada birincil biyokimyasal reaksiyonlar gerçekleştirerek dehidroaskorbat, toksik lipid peroksidalleri ve ksenobiyotiklerin detoksifikasyonunu gerçekleştiren redükte glutatyonun kullanıldığı bir enzimdir (Marrs, 1996). GST detoksifikasyon yapan, hücre içi taşıyıcı ve bağlayıcı önemi olan bir enzimdir. Katalitik olarak yabancı maddeleri GSH sisteine ait -SH grubu ile bağlayarak onların elektrofilik bölgelerini nötrölize eder ve ürünün daha çok suda çözünür kılmasını sağlar. Oluşan bu

GSH konjugatları organizmadan atılabilir veya daha ileri metabolize olurlar (Akkuş, 1995). GST aktivitesindeki artışı oksidatif stres durumuna karşı koyma mekanizmasının sonucu olarak meydana gelen adaptasyon olarak görünebilir (Agrawal ve ark., 1991; Banerjee ve ark., 1999). Bu çalışmada da, diyabetin sebep olduğu oksidatif stres sonucu organizmada artan serbest radikallerin ürünlerini ortadan kaldırmak için GST enzim aktivitesi artmış olabilir.

STZ ile diyabet oluşturulan ratların çedi otu (*Prosopis farcta*) bitkisinin meyve ekstraktları, çekirdek ekstraktları ve glibenklamid verilmesi sonucu beyin, böbrek, eritrosit incebağırsak ve karaciğer dokularındaki GR aktivitesi şöyledir; Beyin dokusunda GR aktivitesi; DM ve tedavi grupları KONT grubuna göre ve tedavi grupları DM grubuna göre bir artış görülmüştür. Böbrek dokusundaki GR aktivitesi; DM+Pfm100 grubu KONT grubuna göre artış gösterirken, DM ve diğer tedavi grupları KONT grubuna göre düşüş göstermiştir. DM+GLY grubu DM grubuna göre bir düşüş gösterirken, DM+Pfm100, DM+Pfm400, DM+Pfc100 ve DM+Pfc400 grupları ise DM grubuna göre belirli bir artış göstermiştir. Eritrosit dokusunda GR aktivitesinde DM+Pfm100, DM+Pfm400, DM+Pfc100 ve DM+Pfc400 grupları KONT ve DM grubuna göre artış görülmüştür. DM grubu KONT grubuna göre istatistiksel bir artış veya yükseliş görülmezken, DM+GLY grubu ise KONT ve DM gruplarına göre bir düşüş göstermiştir. İncebağırsak dokusunun GR aktivitesinde: DM grubu KONT'a göre artış gösterirken, diğer tedavi grupları KONT ve DM gruplarına göre bir düşüş görülmüştür. Karaciğer dokusundaki GR aktivitesinde ise DM+Pfm100, DM+Pfc100 ve DM+Pfc400 gruplarının KONT grubuna göre bir düşüşleri görülmüştür.

Glutasyon reduktaz hücrede NADPH kullanarak okside glutasyonun (GSSG) redükte glutatona (GSH) dönüşümünde görevli antioksidan bir enzimdir. İnsan eritrositlerinde önemli miktarda katalaz görülmesine rağmen, hidrojen peroksidin buradan uzaklaştırılmasındaki temel mekanizmanın NADPH, glutasyon reduktaz/peroksidaz yolu olduğu düşünülmektedir (Gaetani ve ark., 1989). NADPH kullanımı pahasına GSH/GSSG oranını sürdürme görevinden GR sorumludur. GR eksikliğinde hemoliz ve membran hassasiyetinin artması, GR'nin ne kadar önemli olduğunu ortaya çıkarmaktadır (Beutler, 1986). GR aktivitelerindeki indüklenme oksidatif streslerin potansiyel biyokimyasal indikatörüdür. GSH'ın azalan seviyesini telafideki düzenli çalışmasıyla GR'ın indüksiyonu, ksenobiyotiklerin okside edici

metabolitlerinin zararlı etkilerine hücrenin mukavemeti için temelde önemlidir. Yüksek GR aktivitesi peroksidatif komponentlerin artışından kaynaklanmaktadır. Hücre içindeki azalan GSH miktarını normal seviyeye yükseltmek için GR aktivitesinde artış olabilir. STZ ile diyabet oluşturulan sıçanların Glutatyon reduktaz aktivitesinin diyabet grubundaki aktivitenin normal kontrol grubuna göre azalma olduğu görülmüştür (Özko ve ark., 2013). Diyabetik insanlar üzerinde yapılan bir araştırmada da GR aktivitesinin kontrol grubuna göre azalma gösterdiği gösterilmiştir (Aouacheri ve ark., 2014). Bundan dolayı bu çalışmada elde edilen bulgular önceki çalışmalarla genel anlamda benzerlik göstermiştir. DM grubundaki GR aktivitesinde düşme, bitki ekstraktları ve glibenklamid verilen diyabetik ratlarda ise GR aktivitesinde genelde artma olduğu belirtmiştir. Fakat bazı dokularda GR aktivitesinin karşılaştırma gruplarına göre anlamlı bulunmaması STZ'nin hücrel fizyolojik cevabının ve adaptasyonun dokudan dokuya farklı nitelikte olması veya söz konusu dokuların STZ etkisine farklı düzeyde maruz bırakması sonucu olabileceği sonucuna varıldı.

STZ ile diyabet oluşturulan ratların çedi otu (*Prosopis farcta*) bitkisinin meyve ekstraktları, çekirdek ekstraktları ve glibenklamid verilmesi sonucu beyin, böbrek, eritrosit incebağırsak ve karaciğer dokularındaki CAT aktivitesi şöyledir: Beyin dokusunda CAT aktivitesi; DM ve DM+PfM100 grupları KONT grubuna göre bir artış gözlenirken, DM+GLY, DM+PfM400, DM+PfÇ100 ve DM+PfÇ400 gruplarında ise KONT grubuna göre bir düşüş gözlenmiştir. DM grubuna göre ise DM+PfÇ100 grubunda bir artış görülürken, DM+GLY, DM+PfM100, DM+PfM400 ve DM+PfÇ400 gruplarında bir düşüş görülmüştür. Böbrek dokusunda CAT aktivitesi; DM ve tüm tedavi grupları KONT grubuna göre bir artış görülmüştür. Tedavi grupların DM grubuna göre bir artış görülmüştür. Eritrosit dokusunda CAT aktivitesi; KONT grubuna göre DM+PfÇ400 grubunda bir istatistiksel bir azalma görülürken DM ve diğer tedavi gruplarında artma görülmüştür. DM grubuna göre DM+PfÇ400 grubunda bir istatistiksel bir azalma görülürken, diğer tedavi gruplarında artma görülmüştür. İncebağırsak dokusunda CAT aktivitesi; DM, DM+GLY ve DM+PfÇ100 grupları KONT grubuna göre bir artış görülürken, DM+PfM100, DM+PfM400 ve DM+PfÇ400 gruplarında bir azalma görülmüştür. DM grubuna göre ise tüm tedavi gruplarında bir azalma görülmüştür. Karaciğer dokusunda CAT aktivitesi DM, DM+GLY,

DM+Pfm100 ve DM+Pfm400 grupların KONT grubuna göre bir artış görülürken, DM+Pfc100 ve DM+Pfc400 gruplarında ise bir azalma görülmüştür.

CAT enzimi diğer antioksidan enzimlerle de yakından ilişkili olduğu bilinmektedir. CAT aktivitesi, hidrojen peroksitin hücrel konsantrasyonu ile yakından ilişkili olan bir enzimdir. Hidrojen peroksit CAT ve GSH-Px aktivitesi sonucunda ortamdaki uzaklaştırılır. CAT, hidrojen peroksitin yüksek konsantrasyonlarda parçalanmasında rol oynarken; GSH-Px ise düşük hidrojen peroksit konsantrasyonlarda daha etkindir (Miller ve Baehner, 1990). SOD enzimi faaliyeti sonucunda meydana gelen toksik H₂O₂, CAT enzimi etkisiyle su ve oksijene dönüştürülmektedir (Duthie ve ark., 1989). CAT, H₂O₂,nin yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu ortamlarda oldukça etkili temizleme sağlar (Halliwell ve Gutteridge, 1990).

CAT ve GSH-Px enzimlerinin benzer etkisi olduğu halde hücre içindeki yerleşim ve etki yerleri bakımından farklılık gösterirler. GSH-Px enzimi başlıca sitozol ve mitokondride bulunur (Gilbert ve Colton, 1999) ve kofaktör olarak GSH'ı kullanmaktadır (Barber ve Donohue, 1998). CAT ve SOD başlıca membranın hidrofilik bölgelerinde etki gösterir. GSH-Px ise hidrofobik membran komponentlerinde lipid peroksidasyona karşı indirekt koruyucu etki yapmaktadır. H₂O₂ membran lipidlerinde lipid peroksidasyonuna, süperoksit dismutazın inaktivasyonuna ve DNA hasarına neden olmaktadır (Joence, 1989; Lunec, 1990; Akkuş, 1995). CAT enzim düzeylerindeki yükseliş serbest radikal meydana gelmesine karşı adaptasyona cevabın bir sonucu olarak değerlendirilmektedir (Samashekaraiyah ve ark., 1992). SOD, CAT, GSH-Px serbest radikal birikimini önleyen başlıca enzimlerdir. SOD, O₂., CAT ve GSH-Px ise H₂O₂'i metabolize eden antioksidan enzimlerdir (Basaga, 1990). Savunma mekanizmaları, 163 serbest radikal üretim hızı karşısında yetersiz kalınca serbest radikalın zararlı etkisi görülür.

Katalaz (CAT) enzimi, hidrojen peroksiti (H₂O₂) su ve moleküler oksijene indirgeyerek hücreleri oksidatif hasarlara karşı koruyan bir enzimdir (Aebi, 1984; Nordberg ve Arner, 2001). Bilinen bütün organizmalarda bulunur ve NADPH'ye bağımlıdır (Freeman ve Crapo 1982; Sies, 1986; Babior, 1997). CAT enzimi peroksidazlarda bulunmaktadır (Karihtala ve Soini, 2007). Hidrojen peroksitin yüksek olduğu konsantrasyonunda CAT enzimi çok aktiftir (Clemens ve Waller, 1987). Enzimin yüksek bir KM değerine sahip olmasının, düşük hücrel H₂O₂

konsantrasyonlarında bu radikalın uzaklaştırılmasında yetersiz kalmasına neden olabileceği belirtilmektedir (Felton ve Duffey, 1992; Ahmad, 1995; Fornazier ve ark., 2002).

STZ ile diyabet yapılan ratların CAT aktivitelerinde kontrol grubuna göre düşüş ve diyabeti önleme amaçlı kullanmış oldukları bitki veya maddelerin diyabetik ratların CAT aktivitesini artırarak değerleri kontrol grubuna yaklaştırdığını belirtmişler (Bagri ve ark., 2009; Ozkol ve ark., 2013; El Shafey ve ark., 2013; Florence ve ark., 2014). Bu çalışmalar bizim verilerimiz ile paralellik göstermektedir. DM grubundaki CAT aktivite değerleri böbrek dokusu dışında diğer tüm dokularda göre azalma bulundu. Bu durum kullandığımız bitki ve meyve esktratlarını diğer antioksidan enzimlerinde olduğu gibi antioksidan rollerinin sonucu olarak oksidatif stresi bertaraf ettiği ve böylece CAT enzimini de olumlu yönde etkilemiş olabileceği sonucuna varıldı.

STZ ile diyabet oluşturulan ratların çedi otu (*Prosopis farcta*) bitkisinin meyve esktratları, çekirdek esktratları ve glibenklamid verilmesi sonucu beyin, böbrek, eritrosit incebağırsak ve karaciğer dokularındaki GPx aktivitesi şöyledir: Beyin dokusunda GPx aktivitesi DM ve tüm tedavi grupların KONT grubuna göre istatistiksel bir azalma görülmüştür. DM grubuna göre ise DM+Pfm100, DM+Pfm400 gruplarında bir artış gözlenirken, DM+GLY, DM+Pfc100 ve DM+Pfc400 gruplarında ise bir azalma görülmüştür. Böbrek dokusunda GPx aktivitesi KONT grubuna göre DM+Pfc100 grubunda bir artış gösterirken, DM ve diğer tedavi gruplarında bir azalma görülmüştür. DM grubuna göre ise DM+GLY ve DM+Pmç100 gruplarında bir azalma görülürken, DM+Pfm400, DM+Pfc100 ve DM+Pfc400 gruplarında ise artma görülmüştür. Eritrosit dokusunda GPx aktivitesi DM, DM+GLY grupları KONT grubuna göre bir azalma görülürken, DM+Pfm100, DM+Pfm400, DM+Pfc100 ve DM+Pfc400 gruplarında ise bir artma görülmüştür. DM grubuna göre ise tüm tedavi gruplarında artma görülmüştür. İncebağırsak dokusunda GPx aktivitesi: DM ve DM+Pfm100 gruplar KONT grubuna göre bir azalma görülürken, DM+GLY, DM+Pfm400, DM+Pfc100 ve DM+Pfc400 gruplarında ise artma görülmüştür. DM grubuna göre ise DM+Pfm100 grubunda azalma, DM+GLY, DM+Pfm400, DM+Pfc100 ve DM+Pfc400 gruplarında ise artma görülmüştür. Karaciğer dokusunda GPx aktivitesi: KONT grubuna göre DM ve DM+Pfc100 gruplarında artma görülürken, DM+GLY, DM+Pfm100, DM+Pfm400 ve DM+Pfc400 gruplarında azalma göstermiştir. DM

grubuna göre ise DM+PfÇ100 grubunda artma DM+GLY, DM+Pfm100, DM+Pfm400 ve DM+PfÇ400 gruplarında azalma göstermiştir

Lipid peroksid seviyeleri ile açlık kan glukoz değerleri arasında bir ilişki olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (Sato ve ark., 1979; Jennings ve ark., 1987; Noorouz-Zadeh ve ark., 1998). SOD ve GSH-Px enzimleri dokuları serbest radikal ve lipit peroksitlerin zararlarından koruyan enzimler olup, bir zarar meydana gelmesi durumunda bu enzimlerin faaliyetlerinde artma meydana gelir (Gonzales ve ark., 1984). STZ ile diyabet yapılan ratların karaciğer, akciğer ve böbrek GSH-Px aktivite seviyelerinde kontrole göre oluşan azalma anlamlı bulunmamış (Hsu ve ark., 2003). Farklı bir çalışmada ise, STZ ile diyabet yapılan ratların pankreas GSH-Px aktivite düzeylerinde kontrol grubuna göre azalma görüldüğü fakat; *P.granatum* (nar çiçeği) bitki ekstraktının diyabetik sıçanlara verildikten sonra pankreas GSH-Px 165 aktivitesinde yükseldiği görülmüştür (Bagri ve ark., 2009). Bu durum antidiyabetik amaçlı kullanılan bitkilerin kan glukozu düzenlemenin yanında antioksidan etkilerinin de olabileceğini göstermektedir. Glutasyon peroksidaz (GSH-Px) enzimi hidrojen peroksidi glutasyon varlığında suya katalizler (Deneke ve ark., 1985). Bu arada redükte glutasyon ise okside forma geçer. GSH-Px enzimi etki için GSH'a gereksinim duyar. GSSG'nin, GSH'a dönüşümünü GR katalizler (Kahraman, 1998). GSH-Px, hidrojen peroksit ve lipid peroksidlerin indirgenmesini katalizlemektedir. Lipid peroksidasyonu karşısında randımanlı koruma sağlayan enzim olarak kabul edilir (Winston ve Di Giulio, 1991). Lipid peroksidasyonu ve serbest radikallerin belli bir süre artışına bağlı olarak enzim aktivitesi yükselmiş olabilir. Serbest radikalmeydana gelmesinde ve lipid peroksidasyonunun uzun süreli yükselişine bağlı olarak hücrel antioksidan savunma sisteminin aşılması halinde ise antioksidan enzim aktivitelerinde düşüş olabileceği belirtmiştir (Meister ve Anderson, 1983; Akkuş, 1995).

STZ ile diyabet oluşturulan ratların çedi otu (*Prosopis farcta*) bitkisinin meyve ekstraktları, çekirdek ekstraktları ve glibenklamid verilmesi sonucu beyin, böbrek, eritrosit incebağırsak ve karaciğer dokularındaki SOD aktivitesi şöyledir; Beyin dokusunda SOD aktivitesi: DM+Pfm400 grubu KONT ve DM gruplarına göre istatistiksel açıdan bir azalma gösterirken, diğer grupların istatistiksel açıdan önemli bir artma veya azalma görülmemiştir. Böbrek dokusunda SOD aktivitesi: Tüm grupların KONT ve DM gruplarına göre istatistiksel açıdan önemli bir azalma veya artma

görülmemiştir. Eritrosit dokusunda SOD aktivitesi: DM+GLY, DM+PfM100 ve DM+PfÇ100 grupları KONT ve DM gruplarına göre istatistiksel açıdan azalma görülmüştür. Diğer gruplarda bir artma veya azalma görülmemiştir istatistiksel olarak. İncebağırsak dokusunda SOD aktivitesi: Tüm grupların KONT ve DM grubuna göre istatistiksel açıdan önemli bir azalma veya artma görülmemiştir. Karaciğer dokusunda SOD aktivitesi: DM+PfM400, DM+PfÇ100 ve DM+PfÇ400 grupları DM grubuna göre istatistiksel açıdan azalma görülürken, diğer grupların KONT ve DM gruplarına göre istatistiksel açıdan bir artma veya azalma görülmedi.

Superoksit dismutaz (SOD) spontan olarak oluşan superoksit ve diğer toksikasyon maddelerin zararlı etkilerini ortadan kaldırılması için önemli enzim olup, bu enzimin aktivitesinin ilk aşamasında yükseliş görülmektedir. Aynı zamanda stresörlerin dozlarına ve bundan dolayı oksidatif streslerin büyüklüğüne bağlı olarak meydana gelen adaptasyonla birlikte hücredeki SOD aktivitesi artmaktadır. Enzimin fizyolojik fonksiyonu; oksijeni metabolize eden hücreleri süperoksit serbest radikallerinin zararlı etkilerine karşı korumaktır. Böylece lipid peroksidasyonunu inhibe eder. SOD aktivitesi fazla oksijen kullanımı olan dokularda çoktur. Enzimin spesifik aktivitesi Down sendromlu hastaların eritrositlerinde yüksek, prematurelerin ve yaşlıların eritrositlerinde düşük görülmüştür. SOD'un ekstraselüler aktivitesinin düşük olduğu belirtilmiştir (Akkuş, 1995). Oksidatif streslerin büyüklüğü ve buna bağlı olarak da meydana gelen adaptasyonla birlikte hücredeki SOD aktivitesinde artma olabilir (Koner ve ark., 1988). SOD aktivitesindeki düşüş nedeninin ise serbest radikal artışına bağlı olarak lipid peroksidasyonun uzun süreliliği sonucunda hücresel antioksidan savunma sisteminin aşılması nedeniyle protein yapısındaki sülfür içeren aminoasitlerin ROT leri ile oksitlenmesi sonucunda üç boyutlu yapının bozulmasıyla enzim aktivitelerinde düşüş olabileceği açıklanmıştır (Meister ve Anderson, 1983; Akkuş, 1995). Diabetes mellitus'ta fazlalaşan serbest radikal oluşumu ve azalan antioksidan potansiyel ile bağlantılıdır. Buna binaen, hücredeki normal denge bozulur (Nazirogilu ve Butterworth, 2005). Oksidan/antioksidan savunma sistemlerinin bozulması sonucu glutasyon metabolizmasında bozulmaya ve SOD, CAT, GR, GSH-Px gibi antioksidan enzimlerin aktivitesinde de düşmeye neden olur (Maritim ve ark., 2003). STZ ile diyabet meydana gelen ratların pankreas SOD aktivitesinde azalma bitki ekstraktına tabi tutulan diyabetik sıçanların pankreas SOD aktivitesinde ise artma olduğu açıklanmıştır

(Bagri ve ark., 2009). STZ ile diyabet yapılan ratların karaciğer, akciğer ve böbrek SOD aktivite seviyelerinde ise kontrole göre meydana gelen düşüş anlamlı görülmüştür (Hsu ve ark., 2003). Ayrıca, STZ ile diyabet yapılan bir diğer çalışmada karaciğer ve böbrek SOD aktivite seviyelerinde kontrol grubuna göre düşüş olduğu görülmüştür (Florence ve ark., 2014). Aynı çalışmada diyabetik ratların antidiyabetik etkisi olduğu belirtilen bitki ekstraktının verilmesi sonucu SOD aktivite düzeylerinde artma olduğu açıklanmıştır. Bizim yaptığımız çalışmada da bazı dokuların bu çalışmalarda görüldüğü gibi bir benzerlik gösterirken, bazı dokularda da bir değişikliğin olmadığını gördük.

Bu çalışmadan çıkarılan sonuç ve öneriler;

- ✓ Çedi otunun meyve ve çekirdek liyofilize bitki ekstraktları in vivo çalışmayla antioksidan etkisinin yanında antihiperglisemik ve antihiperlipidemik etkisinin olup olmadığına bakıldı.
- ✓ Bitkinin meyve ve çekirdek liyofilize ekstreleri farklı dozlarda kullanılarak iyileştirici en etkili doz belirlenmeye çalışılmış ve 0.dak, 30.dak ve 60.Dak' lardeki hipoglisemik etkileri ortaya konulmuştur.
- ✓ İn vivo olarak çedi otunun meyve ve çekirdeğinin liyofilize bitki ekstreleri oral yolla verildiği bu çalışmada sıçanların ince bağırsaktaki α -glukozidaz aktivitesi üzerine etkileri ortaya konulmasıyla antihiperglisemik etkileri açıklığa kavuşturulmuştur.
- ✓ Bu çalışmada, çedi otunun meyve ve çekirdeğinin ekstraktlarının karaciğer harabiyeti biyobelirteçleri üzerindeki etkilerine bakılarak karaciğer koruyucu etki mekanizmaları ortaya konmuştur.
- ✓ Bu çalışmada, böbrek fonksiyonlarının etkilendiği (nefropati) diyabette çedi otunun meyve ve çekirdeğinin ekstraktlarının iyileştirici etkilerinin göstergesi olabilecek parametreler değerlendirilerek etki mekanizmaları ortaya konmuştur.
- ✓ Çedi otunun çekirdek kısmının toksik olabileceği kanısına varılmıştır.
- ✓ Çedi otunun meyve ve çekirdek ekstraktlarının verildiği özellikle DM+Pfm-100 ve DM+PfÇ-100 gruplarında glikoz düzeyin azda olsa bir düşüş olduğu görülmüştür.

- ✓ Son olarak çedi otunun meyve ve çekirdeğinin ekstraktlarımızın antidiyabetik, antihiperglisemik ve antioksidan etkilerinin gösterildiği, bu etkilerin meyve ve çekirdek ekstraktlarında bulunan hangi etken maddelerinin daha etkili olduğunu ve ne dozda kullanılarak olumlu sonuç alınabileceği ile ilgili olarak, bu maddelerinin saflaştırılarak ayrı ayrı sıçanlar üzerinde denenerek belirlenebileceğini düşünmekteyiz.



KAYNAKLAR

- Adeshara, K. A., Diwan, A. G., Jagtap, T. R., Advani, K., Siddiqui, A., Tupe, R. S. 2017. Relationship between plasma glycation with membrane modification, oxidative stress and expression of glucose transporter-1 in type 2 diabetes patients with vascular complications. *Journal Of Diabetes And Its Complications*, **31**(2): 439-448.
- Aebi, H., 1974. Catalase. *In Methods of Enzymatic Analysis* (Bergemeyer, H U., ed) Academic Press, New York-London. 673-684.
- Aebi, H., 1984. Catalase in vitro. *Methods Enzymol*, **105**: 121-126.
- Agrawal, D., Sultana, P., Gupta, G. S. D., 1991. Oxidative damage and changes in glutathione redox system in erythrocytes from rats treated with hexachlorocyclohexane. *Food and chemical toxicology*, **29**(7): 459-462.
- Ahmad, S., 1995. *Oxidative Stress And Antioxidant Defenses In Biology*. Chapman and Hall, New York, 447.
- Akkuş, İ., 1995. *Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri*. Mimoza Yayınları, Konya.
- Alberti, Kgm., Zimmet, Pz., 1998. For the world health organization consultation, definition, diagnosis and classification of DM provisional report of WHO Consultation, *Diabetic Medicine*, **15**: 539-553.
- Altan, N., Buğdaycı, G., Tutkun-Kosova, F., Sancak-Çaycı, B., Nazaroğlu, N. K., 1998. The influence of the sulfonylurea glyburide on nitric oxide in streptozotocin induced diabetic rat. *General Pharmacology*. **31** (2): 319-321.
- Anwar, M. M., Meki, A. M. R., 2003. Oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats: effects of garlic oil and melatonin. *Comparative Biochemistry Physiology*, **135**: 539-47.
- Aouacheri, O., Saka, S., Krim, M., Messaadia, A., Maldi, I., 2014. The Investigation of the Oxidative Stress-Related Parameters in Type 2 Diabetes Mellitus. *Canadian Journal of Diabetes*, **39**(1): 44-49.
- Aragno, M., Mastrocola, R., Catalano, M. G., Brignardello, E., Danni, O., Boccuzzi, G., 2004. Oxidative stress impairs skeletal muscle repair in diabetic rats. *Diabetes*, **53**: 1082-1088.
- Asanghanwa, M., van Genderen, F., Verhaeghen, K., Van der Auwera, B., Sobngwi, E., Mbanya, J. C., van Schravendijk, C., 2012. Validation of an enzyme-linked immunosorbent assay for C-peptide analysis in Cameroon. *Diabetes Research And Clinical Practice*, **98**: 459-464.
- 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 176 streptozotocin induced diabetic rats. *European Journal of Integrative Medicine*, **6**(5): 588-596.
- Babior, B.M., 1997. Superoxide: a two edged sword. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, **30**: 141-155.
- Bagri, 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.

- Bakan, E., 2011. *Tanıda Laboratuvar (Biyokimya-Hematoloji)*. Aktif Yayın Evi. ISBN: 978-975-89-86-83-5.
- Banerjee, B. D., Seth, V., Bhattacharya, A., Pasha, S. T., 1999. Chakraborty AK. Biochemical effects of some pesticides on lipid peroxidation and free radical scavengers. *Toxicology Letters*, **107**: 33-47.
- Barber, R., Donohue, T., 1998. Pathways for transcriptional activation of a glutathionedependent formaldehyde dehydrogenase gene. *Journal Of Molecular Biology*, **280**: 775-784.
- Basaga, H. S., 1990. Biochemical aspects of free radicals. *Biochemistry and Cell Biology*, **68**: 989
- Baynes, J. W., Thorpe, S. R., 1999. Role of oxidative stress in diabetic complications: A new perspective on an old paradigm. *Diabetes*, **48** (1): 1-9.
- Baynes, J. W., Dominiczak, M. H., 2009. *Medical Biochemistry*. Third Edition. MOSBY Elsevier limited.
- Bell, H. R., Hye, A. J., 1983. Animal models of diabetes mellitus. Physiology and pathology. *Journal Of Surgical Research*, **35**: 433-460.
- Beutler, E., Duron, O., Kelly, B. M., 1963. Improved method for the determination of blood glutathione. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, **61** (5): 882-888.
- Beutler, E., 1986. *Red Cell Metabolism: A Manual of Biochemical Methods*, Thirth. Edition. Grune and Startton, New York. 105-106.
- Bingöl, S. A., Kocamığ, H., 2010. Sağlıklı ve diabet oluğturulmuğ farelerin böbrek dokusunda katalaz enziminin rt-pcr ile gen ve immunohistokimyasal olarak protein ekspresyonu. *Kafkas Universitesi Veteteriner Fakakültesi Dergisi*, **16** (5): 825-834.
- BioVision, 2013. *α -Glucosidase Activity Colorimetric Assay Kit*, for research use only!. Catalog # K690-100.
- Bouchi, R., Babazono, T., Mugishima, M., Yoshida, N., Nyumura, I., Toya, K., vd., 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.
- Bunn, H. F., Gabbay, K. H., Gallop, P. M., 1978. The glycosylation of hemoglobin: relevance to diabetes mellitus. *Science*, **20**: 21-7.
- Ceriello, A., 1997. Acute hyperglycemia and oxidative stress generation. *Diabetic Medicine*, **14** (3): 45-49.
- Champe, P. C., Harvey, R. A., Ferrier, D. R., 2007. *Lippinctt's Illustrated Biyokimya*. Revies serisinden. 3. Baskı. Nobel Tıp Kitap Evi Yayınları. **25**: 335.
- Clemens, M. C., Waller, H. D., 1987. Lipid peroxidation in erythrocytes. *Chemistry and Physics of Lipids*, **45**: 251.
- Crawford, M. H., DiMarco, J. P., 2003. Kardiyak riskin değerlendirilmesi. *Crawford Kardiyoloji*, **3**: 1-5.
- Daisy, P., Eliza, J., Mohamed Farook, K.A.M., 2009. A novel dihydroxy gymnemic triacetate isolated from *Gymnema sylvestre* possessing normoglycemic and 181 hypolipidemic activity on STZ-induced diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*, **126**: 339-344.
- Das, K., Chainy, G. B. N., 2001. Modulation of rat liver mitochondrial antioxidant defense system by thyroid hormone. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, **1537**(1): 1-13.

- Davidoff, A. J., Rodgers, R. L., 1990. Ġnsulin, thyroid hormone, and heart function of diabetic spontaneously hypertensive rat. *Hypertension*, **15** (6): 633-642.
- Davis, P. H. (Ed.), 1965–1985. *Flora of Turkey and The East Aegean Islands*, vol. 1–9. Edinburgh University Press, Edinburgh.
- De Veciana, M., Major, C. A., Morgan, M. A., Asrat, T., Toohey, J. S., Lien, J. M., Evans, A. T., 1995. Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. *The New England Journal of Medicine*, **333**: 1237–1241.
- Delibaş, N., Kılınç, Ġ., 2003. The effect of insulin and gliclazide treatment on hippocampal oxidant-antioxidant system in streptozotocin diabetic rats. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*, **1**: 33-39.
- Dembinska-Kiec, A., Mykkänen, O., Kiec-Wilk, B., Mykkänen, H., 2008. Antioxidant phytochemicals against type 2 diabetes. *British Journal of Nutrition*, **99**, E-Suppl., **1**: 109-117.
- 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. 182
- Deneke, S. M., Lynch, B. A., Fanburg, B. L., 1985. Transient depletion of lung glutathione by diethylmaleate enhances oxygen toxicity. *Journal of Applied Physiology*, **58** (2): 571-574.
- Dinççağ, N., 2011. Diabetes mellitus tanı ve tedavisinde güncel durum (Up to Date on diagnosis and treatment of diabetes mellitus). *İç Hastalıkları Dergisi*, **18**: 181-223.
- Dogan A, Celik I, Kaya M.S. 2015. Antidiabetic properties of lyophilized extract of acorn (*Quercus brantii* Lindl.) on experimentally STZ-induced diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*, **176**: 243–251.
- Doğın A, Çelik İ. 2016. Healing effects of sumac (*Rhus coriaria*) in streptozotocin-induced diabetic rats. *Pharmaceutical Biology*, **54**(10): 2092-2102
- Du, C. T., Wang, P. L., Francis, F. J., 1975. Anthocyanins of pomegranate, *Punica granatum*. *Journal of Food Science*, **40**: 417–418.
- Duthie, G. G., Wahle, K. W. J., James, W. P. T., 1989. Oxidants, antioxidants and cardiovascular disease. *Nutrition Research Reviews*, **2**: 51-62.
- Eidi, A., Eidi, M., Sokhteh, M., 2007. Effect of fenugreek (*Trigonella foenum-graecum* L) seeds on serum parameters in normal and streptozotocin-induced diabetic rats. *Nutrition Research*, **27**: 728–733.
- El Shafey, A. A. M., El-Ezabi, M. M., Selim, M. M. E., Ouda, H. H. M., Ġbrahim, 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.
- Engin A, Altan N. 2005 Effects of obstructive jaundice on the antioxidative capacity of human red blood cells. *Hematologia*. **2000**; **30**(2): 91-96.
- Engin A, Altan N, Işık E. Erythrocyte glutathione levels in lithium-induced hypothyroidism. *Drugs RD*, **6**(1):35-40.
- Felton, G.W., Duffey, S.S., 1992. Ascorbate oxidation reduction in *Helicoverpa zea* as a scavenging system against dietary oxidants. *Archives of Insect Biochemistry and Physiology*, **19**: 27-37.
- 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.
- Fornazier, R. F., Ferreira, R. R., Pereira, G. J. G., Molina, S. M. G., Smith, R. J., Lea, P. J., Azevedo, R. A., 2002. Cadmium stress in sugar cane callus cultures: Effect on antioxidant enzymes. *Plant Cell Tissue and Organ Culture*, **71**: 125-131.
- 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.
- Gao, H., Huan, Y. N., Gao, B., Xu, P. Y., Inagaki, C., Kawabata, J., 2008. aGlucosidase inhibitory effect by the flower buds of *Tussilago farfara* L. *Food Chemistry*, **106**: 1195–1201.
- Gholamhoseinian, A., Fallah, H., Sharififar, F., 2009. Inhibitory effect of methanol extract of *Rosa damascena* Mill. flower on a-glucosidase activity and postprandial hyperglycemia in normal and diabetic rats. *Phytomedicine*, **16**: 935–941.
- Gilbert, D. L., Colton, C. A., 1999. Reactive Oxygen Species in Biological Systems: An Inter Disciplinary Approach. *Kluwer Academic/Plenum Publishers*, New York
- Gonzales, R., Auclair, C., Voisin, E., Gautero, H., Dherny, D., Boivin, P., 1984. Superoxide dismutase, catalase, and glutathione peroxidase in red blood cells from patients with malignant disease. *Cancer Research*, **44**: 4137.
- Hakim, Z. S., Patel, B. K., Goyal, R. K. 1997. Effects of chronic ramipril treatment in streptozotocin-induced diabetic rats. *Indian Journal of Physiology and Pharmacology*, **41**: 353- 360.
- Halliwell, B., Gutteridge, M. C., 1990. Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease : An overview. *Methods in Enzymology*, **186**: 1-85.
- Halliwell, B., Murcia, M. A., Chirico, S., Auroma, O. I., 1995. Free radicals and antioxidants in food in vivo: what they do and how they work. *Critical Reviews in Food Science & Nutrition*, **35**: 7-20.
- 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.
- Hergenç, G., 2012. *Kan Yağları, Kolesterol, Ateroskleroz ve Risk Faktörleri*. Nobel Tıp Kitabevleri-istanbul.
- 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. *New England Journal of Medicine*, **359**: 1577-1589.
- Horwitz, D. L., Starr, J. I., Mako, M. E., Blackard, W. G., Rubenstein, A. H., 1975. Proinsulin, insulin, and C-peptide concentrations in human portal and peripheral blood. *The Journal of Clinical Investigation*, **55**: 1278–83.
- Houslay, M. D., 1991. Crosstalks: a pivotal role for protein kinase C in modulating relationships between signal transductionm pathways. *European Journal of Biochemistry*, **195**(1): 9-27.
- Hsu, C. S. H., Chiu, W. C., Yeh, S. L., 2003. Effects of soy isoflavone supplementation on plasma glucose, lipids, and antioxidant enzyme activities in streptozotocininduced diabetic rats. *Nutrition Research*, **23**: 67–75.
- Hudson, J. B., Lee, M. K., Sener, B., Erdemoglu, N., 2000. Antiviral activities in extracts of Turkish medicinal plants. *Pharmaceutical Biology*, **38**: 171–175.

- İkiz, F., Püskülcü, H., Eren, ğ., 1996. *İstatitiğe Giriş* (Bilgisayar Örnekleri ile Geliştirilmiş 4. Baskı). E Ü, izmir, Bornova. 343-346.
- Jain, S. K., McVie, R., Duett, J., ve ark., 1989. Erythrocyte membrane lipid peroxidation and glycosylated hemoglobin in diabetes. *Diabetes* **38**, 1539–1543.
- Janssen, Y. M. W., Houten, B. V., Borm, P. J. A., Mossmon, B. T., 1993. Biology of disease, cell and tissue responses to oxidative damage. Laboratory investigation; *a Journal of Technical Methods and Pathology*, **69** (3): 261- 274.
- Jennings, P. E., Jones, A. F., Florkowski, C. M., Lunec, J., Barnett, H., 1987. Increased diene conjugates in diabetic subjects with microangiopathy. *Diabeict Medicine*, **4**: 452–6.
- Joence, H., 1989. Genetic toxicology of oxygene. *Mutation Res.*, **219**: 193-208.
- Jung, M., Park, M., Lee, H. C., Kang, Y. H., Kang, E. S., Kim, S. K., 2006. Antidiabetic agents from medicinal plants. *Current Medicinal Chemistry*, **13**: 1203-1218.
- Kahraman, T., 1998. *Elektrik Alanın Rat Eritrosit ve Dokularındaki Antioksidanenzim (Süperoksid Dismutaz, Glutasyon Peroksidaz) Aktiviteleri, Lipit Peroksidasyon ve Glutasyon Seviyelerine Etkisi*. YYÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Van.
- Kanitkar, M., Bhonde, R., 2004. Existence of islet regenerating factors within the pancreas. *The Review of Diabetic Studies*, **1** (4): 185-192.
- Karatug, A., Bolkent, S., 2013. The potential role of combined antioxidant treatment on pancreas of STZ-diabetic mice. *Experimental and Toxicologic Pathology*, **65**:(3) 255-262.
- Karihtala, P., Soini, Y., 2007. Reactive oxygen species and antioxidant mechanisms in human tissues and their relation to malignancies. *Apmis*, **115**: 81-103.
- Keller, U., Pasquel, M., Berger, W., 1987. C-peptide determination in diabetics for the evaluation of insulin requirements. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*, **117**: 187–92.
- Koenig, R. J., Peterson, C. M., Jones, R.L., Saudek, C., Lehrman, M., Cerami, A., 1976. Correlation of glucose regulation and hemoglobin A1c in diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine*, **295**: 417–20.
- 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.
- Koner, B. C., Banerjee, B. D., Ray, A., 1988. Organochlorine pesticide induced oxidative stress and immune suppression in rats. *Indian Journal of Experimental Biology*, **36**: 395- 398.
- Kwon, Y. I., Vattam, D. A., Shetty, K., 2006. Evaluation of clonal herbs of Lamiaceae species for management of diabetes and hypertension. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, **15**: 107–118.
- Lebovitz, H. E., 2001. Effect of the postprandial state on nontraditional risk factors. *The American Journal of Cardiology*, **88**: 20H–25H.
- Lenzen, S., 2008. The mechanisms of alloxan-and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia*, **51**: 216-26.
- Lunec, J., 1990. Free radicals: their involvement in disease processes. *Annals of Clinical Biochemistry*, **27**: 173-182.
- Mannervik, B., Guthenberg, C., 1981. Glutathione S-transferase (Human Plasenta). *Methods in Enzymol*, **77**: 231–235.

- Madinov, I. V., Balabolkin, M. I., Markov, D. S., 2000. Main causes of hyperuricemia in diabetes mellitus. *Terapevticheskiy Arkhiv*, **72**: 55-8.
- Mannervik, B., Guthenberg, C., 1981. Glutathione S-transferase (Human Placenta). Method. *Enzymol*, **77**: 231-235.
- Maritim, A. C., Sanders, R. A., Watkins, J. B., 2003. Effects of lipoic acid on biomarkers on oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, **14**: 288-294.
- Marklund, S. L., 1990. Analysis of extracellular superoxide dismutase in tissue homogenates and extracellular fluids. *Methods in Enzymology*, **186**: 260-265.
- Marques, R. G., Fontaine, M. J., Rogers, J., 2004. C-peptide: much more than a byproduct of insulin biosynthesis. *Pancreas*, **29**: 231-8.
- Marrs, K. A., 1996. The functions and regulation of glutathione S-transferases in plants. *Annual Review of Plant Biology*, **47**: 127-158.
- Mauvais-Jarvis, F., Sobngwi, E., Porcher, R., Riveline, J. P., Kevorkian, J. P., Vaisse, C., vd., 2004. Ketosis-prone type 2 diabetes in patients of sub-Saharan African origin. Clinical pathophysiology and natural history of beta cell dysfunction and insulin resistance. *Diabetes*, **53**: 645-53.
- McCord, J. M., Fridovich, I., 1969. Superoxide dismutase. an enzymic function for erythrocyte hemoglobin (Hemocuprein). *Journal of Biological Chemistry*, **244**: 6049-6055.
- Mehmetoğlu, G., 2002. *Klinik Biyokimya Laboratuvarı El Kitabı* (Editors: Mehmetoğlu, İ.) Konya. 138s.
- Meister, A., Anderson, M. E., 1983. Glutathione. *Annual Review of Biochemistry*, **52**: 711-760.
- Meliani, N., Amine Dib, M.E., Allali, H., Tabti, B., 2011. Hypoglycaemic effect of *Berberis vulgaris* L. in normal and streptozotocin-induced diabetic rats. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. 468-47.
- Memisogullari, R., Taysi, S., Bakan, E., Capoglu, I., 2003. Antioxidant status and lipid peroxidation in type 2 diabetes mellitus. *Cell Biochemistry and Function*, **21**: 291-296.
- Memişoğulları, R., Bakan, E., 2004. Levels of ceruloplasmin, transferrin, and lipid peroxidation in the serum of patients with Type 2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes and Its Complications*, **18**: 193- 197.
- Miller, D. R., Baehner, R. L., 1990. *Blood Diseases of Infancy and Childhood*. Sixth edition. The C.V. Mosby Company. St. Louis. 295-304.
- Nain, P., Saini, V., Sharma, S., Nain, J., 2012. Antidiabetic and antioxidant potential of *Emblca officinalis* Gaertn. leaves extract instreptozotocin-induced type-2 diabetes mellitus(T2DM) rats. *Journal of Ethnopharmacology*, **142**: 65-71.
- 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.
- Naziroglu, M., Butterworth, P., 2005. Protective effects of moderate exercise with dietary vitamin C and E on blood antioxidative defense mechanism in rats with streptozotocin-induced diabetes. *Canadian Journal of Applied Physiology*, **30**: 172-185.
- Newgard CB, McGarry JD (1995). "Metabolic coupling factors in pancreatic beta-cell signal transduction". *Annual Review of Biochemistry*, **64**: 689-719.

- Nicolle, E., Souard, F., Faure, P., Boumendjel, A., 2011. Flavonoids as promising lead compounds in type 2 diabetes mellitus: molecules of interest and structure activity relationship. *Current Medicinal Chemistry*, **18**(17): 2661-2672.
- Niki, E., 1987. Antioxidant in relation to lipid peroxidation. *Chemistry and Physics of Lipids*, **44**: 227-253.
- 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. *Toxicology*, **226**: 181-187.
- Noorouz-Zadeh, M., Angerson, W. J., Lean, M. E. J., 1998. Effects of flavonoids and vitamin C on oxidative DNA damage to human lymphocytes. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **67**: 1210-1218.
- 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.
- Oberley, L. W., 1988. Free radicals and diabetes. *Free Radical Biology and Medicine*, **5**: 113-124
- Orhan, N., Aslan, M., Pekcan, M., Orhan, D. D., Bedir, E., Ergun, F., 2012. Identification of hypoglycaemic compounds from berries of *Juniperus oxycedrus* subsp. *oxycedrus* through bioactivity guided isolation technique. *Journal of Ethnopharmacology*, **139**: 110-118.
- Ortiz-Andrade, R. R., Garcí'a-Jime'nez, S., Castillo-Espan~a, P., Ramirez-A'vila, G., Villalobos-Molina, R., Estrada-Soto, S., 2007. Alpha-glucosidase inhibitory activity of the methanolic extract from *Tournefortia hartwegiana*: an antihyperglycemic agent. *Journal of Ethnopharmacology*, **109**: 48-53.
- Ozkol, H., Tuluca 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. *The Journal of Membrane Biology*, **246**: 47-55.
- Paglia, D. E., Valentine, W. N., 1967. Studies on quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, **70**: 158.
- Palmer, J. P., Fleming, G. A., Greenbaum, C. J., Herold, K. C., Jansa, L. D., Kolb, H., vd., 2004. C-peptide is the appropriate outcome measure for type 1 diabetes clinical trials to preserve beta-cell function: report of an ADA workshop. *Diabetes*, **53**: 250-64.
- 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-Biological Interactions*, **186**: 219-227.
- 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.
- Persaud, S. J., Al-Majed, H., Raman, A., Jones, P. M., 1999. *Gymnema sylvestre* stimulates insulin release in vitro by increased membrane permeability. *Journal of Endocrinology*, **163**: 207-212.
- 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; p. 2275- 304.

- 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 and Chemical Toxicology*, **59**: 249-255.
- Rajini, V. P. S., 2014. Exacerbation of intestinal brush border enzyme activities and oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats by monocrotophos. *Chemico-Biological Interactions*, **211**: 11–19.
- Rakieten, N. R. M. L. N. M. R. (1963). Studies on the diabetogenic action of streptozotocin (NSC-37917). *Cancer Chemother Rep*, **29**: 91-98.
- Ramesh, B., Pugalendi, K. V., 2006. Antihyperglycaemic effect of umbelliferone in streptozotocin-diabetic rats. *Journal of Medicinal Food*, **9**: 562-566.
- Ramesh, B., Viswanathan, P., Pugalendi, K. V., 2007. Protective effect of umbelliferone on membranous fatty acid composition in streptozotocin-induced diabetic rats. *European Journal of Pharmacology*, **566**: 231-239.
- Radox Lab. Ltd., 2013. *Ransod Süperoxide Dismutase Enzim Kiti*, Ransel glutathione peroxidase enzim kiti.
- 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. *Journal of Dairy Research*, **55**: 345-353.
- Robertson, R. P., Harmon, J., Tran, P. O., Poynter, V., 2004. β -cell glucose toxicity, lipotoxicity, and chronic oxidative stress in type 2 diabetes. *Diabetes*, **53**: (Supplement 1): 119-124.
- Roediger, W. E. W., 1995. New views on the pathogenesis of kwashiorkor: methionine and other amino acids. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, **21**: 130-136.
- Rojo, L. E., Ribnicky, D., Logendra, S., Poulev, A., Rojas-Silva, P., Kuhn, P., Dorn, R., Grace, M. H., Lila, M. A., Raskin, G., 2012. In vitro and in vivo anti-diabetic effects of anthocyanins from Maqui Berry (*Aristotelia chilensis*). *Food Chemistry*, **131**: 387–396.
- Rubenstein, A. H., Clark, J. L., Melani, F., Steiner, D. F., 1969. Secretion of proinsulin, C-peptide by pancreatic beta cells and its circulation in blood. *Nature*, **224**: 697–9.
- Saini, S., Sharma, S., 2013. Antidiabetic effect of *Helianthus annuus* L., seeds ethanolic extract in streptozotocin nicotinamide induced type 2 diabetes mellitus. *Int J Pharm Pharm Sci*, **5**(2): 382-387.
- Samashekaraiah, B. V., Padmaja, K., Prasad, A. R. K., 1992. Lead-induced lipid peroxidation and antioxidant defense components of developing chick embryos. *Free Radical Biology and Medicine*, **13**: 107-114.
- Sato, Y., Hotta, N., Sakamoto, N., Matsuoka, S., Ohshiro, N., Yaki, K., 1979. Lipid peroxide level in plasma of diabetic patients. *Biochemical Medicine*, **21**: 104–7.
- Schinella, G. R., Tournier, H. A., Prieto, J. M., Mordujovich de Buschiazzi, P., Rios, J. L., 2002. Antioxidant activity of anti-inflammatory plant extracts. *Life Sciences*, **70**: 1023–1033.
- Schippmann, U., Leaman, D., Cunningham, A. B., 2006. *Cultivation and Wild Collection of Medicinal and Aromatic Plants Under Sustainability Aspects*. In: Bogers, R. J., Craker, D., Lange, D. (Eds.), Medicinal and Aromatic Plants. Springer, Dordrecht, p. 17 (Wageningen UR Frontis).

- Schnedl, W. J., Ferber, S., Johnson, J. H., Newgard, C. B., 1994. STZ transport and cytotoxicity. Specific enhancement in GLUT2-expressing cells. *Diabetes*, **43**: 1326-33.
- Sharma, B., Balomajumder, C., Roy, P., 2008. Hypoglycemic and hypolipidemic effects of flavonoid rich extract from *Eugenia jambolana* seeds on streptozotocin induced diabetic rats. *Food and Chemical Toxicology*, **46**: 2376–2383.
- Shaw, J. E., Sicree, R. A., Zimme, P. Z., 2010. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 203. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **87**: 4–14.
- Sies, H. (1986). Biochemistry of oxidative stress. *Angewandte Chemie International Edition*, **25**(12): 1058-1071.
- Slater, T. F., 1984. Overview of methods used for detecting lipid peroxidation. *Methods in Enzymology*, **105**: 283-305.
- Sridevi, M., Kalaiarasi, P., Pugalendi, K. V., 2011. Antihyperlipidemic activity of alcoholic leaf extract of *Solanum surattense* in streptozotocin-diabetic rats. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, **1** (2): S276-S280.
- Steiner, D. F., Cunningham, D., Spigelman, L., Aten, B., 1967. Insulin biosynthesis evidence for a precursor. *Science*, **157**: 697–700.
- Stevens, R. G., 1993. Breast cancer and electric power. *Biomed & Pharmacother*, **47**: 435-438.
- Sushil, J. K., Mcvie, R., Duett, J., Herbst, J. J., 1989. Erythrocyte membrane lipid peroxidation and glycosylated hemoglobin in diabetes. *Diabetes*, **38**: 1539-1543.
- Szhudelsky, T., 2001. The mechanism of alloxan and STZ action in beta cells of rat pancreas. *Physiological Research*. **50**: 536-46.
- 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 Chemistry*, **90**: 685–689.
- Tiedge, M., Lortz, S., Munday, R., Lenzen, S., 1998. Complementary action of antioxidant enzyme in the protection of bioengineered insulin-producing RIN m5f cells against the toxicity of reactive oxygen species. *Diabetes*, **47**(10): 1578-1585.
- Torn, C., 2003. C-peptide and autoimmune markers in diabetes. *Clinical laboratory*, **49**: 1–10.
- Tuzcu, H., 2012. *Tip 2 Diyabet Hastalarında Kan Glukoz Düzeylerindeki Değişkenliğin Plazma ve İdrar Oksidasyonuna Etkisi*. Akdeniz üniversitesi sağlık bilimleri enstitüsü, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Yüksek lisans tezi, Antalya.
- Van Zutphen, L. F. M., Baumans, V., Beynen, A. C., 2003. *Laboratuvar Hayvanları Biliminin Temel İlkeleri*. Medipres yayıncılık, Malatya. Venkatachalam, U., Muthukrishnan, S., 2013. Hepatoprotective activity of *Desmodium gangeticum* in paracetamol induced liver damage in rats. *Biomedicine & Preventive Nutrition*, **3**: 273–277.
- Vlassopoulos, A., Lean, M. E., & Combet, E. (2013). Role of oxidative stress in physiological albumin glycation: A neglected interaction. *Free Radical Biology & Medicine*, **60**: 318–324.
- WHO (World Health Organization), 2002. WHO Traditional Medicine Strategy 2002–2005. *World Health Organization*, Geneva.

- WHO (World Health Organization), 2009. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva, *World Health Organization*, 2009.
- Winston, G. W., Di Giulio, R. T., 1991. Prooxidant and antioxidant mechanism in aquatic organism. *Aquatic Toxicology*, **19**(2): 137-161.
- Wolffenbittel, B. H. R., Graal, M. B., 1996. New treatments for patients with type 2 diabetes mellitus. *Postgraduate Medical Journal*, **72**: 657-662.
- Xia, E., Rao, G., Remmen, H. V., Heydari, A. R., Richardson, A., 1995. Activities of antioxidant enzymes in various tissues of male fischer 344 rats are altered by food restriction. *The Journal of Nutrition*, **125**: 195-201.
- Yagi, K., 1994. *Lipid Peroxides in Hepatic, Gastrointestinal and Pancreatic Disease*. Free Radicals in Diagnostic Medicine (Editor: Armstrong, D.) Plenum, 165-169.
- Yamamoto, H., Uchigata, Y., Okamoto, H., 1981. Streptozotocin and alloxan induce DNA strand breaks and poly (ADP-ribose) synthetase in pancreatic islets. *Nature*. **294**: 284-6.
- Yılmaz H. *Farklı Hasta Grupları (Tip 2 Diyabetes Mellitus, Obezite, Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı, Kronik Hepatit C) ve Sağlıklı Gönüllülerde insülin Direncinin Belirlenmesinde Homa ve Quıckı Yöntemlerinin Karşılaştırılması*. Uzmanlık Tezi, Adana: Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, 2011.
- Yu, Z., Yin, Y., Zhao, W., Liu, J., Chen, F., 2012. Anti-diabetic activity peptides from albumin against α -glucosidase and α -amylase. *Food Chemistry*, **135**: 2078–2085.
- Yurt, B., Celik, Ğ., 2011. Hepatoprotective effect and antioxidant role of sun, sulphiteddried apricot (*Prunus armeniaca* L.) and its kernel against ethanol-induced oxidative stress in rats. *Food and Chemical Toxicology*, **49**: 508–513.

ÖZ GEÇMİŞ

Esvet AĞIRMAN, 1986 yılında Mardin'in Midyat ilçesinde doğdu. İlköğretimini Van'nın ikinisan ilköğretiminde tamamladı. 2005 yılında Van'nın Mehmet Akif Ersoy Lisesi'nden mezun oldu. 2006 yılında Üniversite eğitimine Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu Sağlık Memurluğu Bölümünde başladı. Bu bölümden 2010 yılında mezun olarak aynı yıl Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaş Tıp Merkezinde Sağlık Memurluğu olarak atanmıştır ve halen burada memurluğu devam etmektedir. Ayrıca, 2013'te Van YYÜ Fen Fakültesi Moleküller Biyoloji Bölümü (biyokimya) alanında yüksek lisansına başlamış ve 2018 yılında mezun olmuştur.

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

Tarih: 08/03/2018

Tez Başlığı / Konusu:

STZ İLE DENEYSEL DİYABET OLUŞTURULAN SIÇANLARDA ÇEDİ OTU (*Prosopis farcta* L.) BİTKİSİNİN MEYVE VE ÇEKİRDEK LİYOFİLİZE EKSTRAKTLARININ İYİLEŞTİRİCİ ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI


Yukarıda başlığı/konusu belirlenen tez çalışmamın Kapak sayfası, Giriş, Ana bölümler ve Sonuç bölümlerinden oluşan toplam 100 sayfalık kısmına ilişkin, 08/03/2018 tarihinde şahsım/tez danışmanım tarafından Turnitin intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtreleme uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı % 14 (on dört) dir.

Uygulanan filtreler aşağıda verilmiştir:

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

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

Gereğini bilgilerinize arz ederim.


08.03.2018

Adı Soyadı: Esvet AĞIRMAN

Öğrenci No: 12911310267

Anabilim Dalı: Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı

Programı:

Statüsü: Y. Lisans

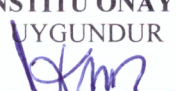
Doktora

DANIŞMAN ONAYI
UYGUNDUR

Prof. Dr. İsmail ÇELİK


(Unvan, Ad Soyad, İmza)

ENSTİTÜ ONAYI
UYGUNDUR


Doç. Dr. Serhat KARACA
Enstitü Müdür Yrd.

(Unvan, Ad Soyad, İmza)