



T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL
ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**GLUKOKORTİKOİD UYGULANAN RATLARDA KİNOANIN
(*CHENOPODIUM QUINOA WILLD*) APOPTOTİK, OTOFAJİK,
ANTİOKSİDAN VE İNFLAMASYON MARKIRLARI ÜZERİNE
ETKİSİ**

Diyetisyen Siber ERFİDAN
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI
(VETERİNER PROGRAMI)
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Semiha DEDE

İKİNCİ DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Ayşe USTA
VAN-2020

T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**GLUKOKORTİKOİD UYGULANAN RATLARDA KİNOANIN
(*CHENOPODIUM QUINOA WILLD*) APOPTOTİK, OTOFAJİK,
ANTIOKSİDAN VE İNFLAMASYON MARKIRLARI ÜZERİNE
ETKİSİ**

Diyetisyen Siber ERFİDAN
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI
(VETERİNER PROGRAMI)
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Semiha DEDE

İKİNCİ DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Ayşe USTA

VAN-2020

Bu çalışma VAN YYÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı tarafından TYL 2019 8003 No'lu proje olarak desteklenmiştir.

ETİK BEYAN

T.C.

VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Yüksek Lisans tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Glukokortikoid Uygulanan Ratlarda Kinoa (*Chenopodium Quinoa Willd*) nın Apoptotik, Otofajik, Antioksidan ve İnflamasyon Markırları Üzerine Etkisi” başlıklı tezim; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma/araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir. Bu tezdeki bütün bilgiler akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak hazırlanıp, bu kural ve ilkeler gereği, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçlara atıf yapılmış ve kaynak gösterilmiştir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Siber Erfidan

Tarih: 16.02.2020

İmza: 

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın planlanması ve yürütülmesinde ilgi ve desteğini esirgemeyen, deneyim ve hoşgörülerinden yararlandığım Danışman Hocam Sayın Prof. Dr. Semiha DEDE'ye, tez çalışmam boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, büyük katkıları olan, kişiliğiyle örnek aldığım ve çok sevdiğim değerli ikinci Danışman Hocam Sayın Dr. Öğretim Üyesi Ayşe USTA'ya, yüksek lisans eğitimimde önemli katkıları olan Biyokimya Anabilim dalı öğretim üyeleri hocalarıma, teşekkürlerimi sunarım. Tez çalışmam boyunca çalışmalarına destek veren Dr. Öğr. Üyesi Veysel Yüksek, Dr. Öğr. Üyesi Sedat Çetin, Dr. Öğr. Üyesi Osman Yılmaz'a ve arkadaşlarıma, ayrıca öğrenim hayatım boyunca maddi manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca bu araştırmanın gerçekleşmesi için destek sağlayan Yüzüncü Yıl Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne teşekkür ederim.

ÖZET

Erfidan, S. Glukokortikoid uygulanan ratlarda Kinoanın (*Chenopodium Quinoa Willd*) apoptotik, otofajik, antioksidan ve inflamasyon markırları üzerine etkisi. Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyokimya (Veteriner) Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Van, 2020. Bu çalışma, glukokortikoid uygulanarak deneysel insülin direnci oluşturulan ratlarda kinoa uygulamasının apoptotik, otofajik, antioksidan ve inflamasyon markırları üzerine etkisinin araştırılması amacıyla planlandı. Bu amaçla, 42 adet 200–250 g ağırlığında Wistar-Albino ırkı erkek rat kullanıldı. Denekler rastgele her biri 7 rattan oluşan; kontrol (K), kinoa verilen (Q), insülin direnci oluşturulan (İ), insülin direnci oluşturulup kinoa verilen (İQ), insülin direnci oluşturulup metformin verilen (İM), kinoa verilip insülin direnci oluşturulan (Qİ) grup olmak üzere altı deneme grubu olarak ayrıldı. İ, İQ, İM, Qİ gruplarındaki ratlara 7 gün boyunca intraperitoneal olarak deksametazon (1mg / kg / gün) enjekte edilerek insülin direnci oluşturuldu. İ grubu 7 gün sonunda sakrifiye edildi. Daha sonra 6 gün İQ'ya kinoa yemi verildi, İM'ye 6 gün 40 mg/kg/gün metformin verildi. Qİ grubuna ise önce 6 gün kinoa yemi, sonra deksametazon verilip insülin direnci (7 gün) oluşturuldu. Kontrol grubuna 7 gün fizyolojik serum, kinoa grubuna 6 gün kinoa yemi verildi. Deney süresinin sonunda i.p. 50 g/kg/tek doz ketamin (Ketalar, Eczacıbaşı, Türkiye) tüm hayvanlara uygulandı ve hayvanlardan kan ve doku numuneleri alındı. Serum örneklerinde kan glukoz, ALT, AST, ALP, total kolesterol, total protein, üre, kreatinin, insülin tayinleri yapıldı. Karaciğer dokuları çalışma gününe kadar -80 °C'de saklandı. Bu amaçla; tüm gruplarda rat karaciğerinden elde edilen RNA izolasyon ürünlerinde, oksidatif stres (Gpx1, sod1), inflamasyon markırları (IL1-β, TNF-α), apoptotik (Bax, Bcl-2, kaspaz-3), otofajik (Atg5, Sqstm1), yolaklarda görev alan önemli genlerin ekspresyonu real time-PCR ile belirlendi. Real time-PCR'da internal kontrol geni olarak gliseraldehit-3-Fosfat dehidrojenaz (GAPDH) kullanıldı. Sonuç olarak, deksametazon ile oluşturulan deneysel insülin direncinde artan glukozla oluşan karaciğer ve böbrek hasar göstergelerinde kinoa uygulaması ile bir azalma olduğu tespit edildi. Kinoanın hem biyokimyasal parametreler ve apoptotik, otofajik, antioksidan, inflamasyon markırları üzerinde kayda değer yararlı etkilerinin olduğu tespit edildi.

Anahtar kelimeler: *Chenopodium Quinoa Willd*, İnflamasyon, İnsülin direnci, Oksidatif stres, Rat.

SUMMARY

Erfidan, S. The effect of Quinoa (*Chenopodium quinoa willd*) on apoptotic, autophagic, antioxidant and inflammation markers in glucocorticoid treated rats. Van Yuzuncu Yil University, Institute of Health Sciences, Department of Biochemistry (Veterinary Medicine), Master Thesis, Van, 2020. This study was planned to determine the effect of quinoa on apoptotic, autophagic, antioxidant and inflammation markers in glucocorticoid treated rats. For this reason, 42 male Wistar-Albino rats weighing 200-250 g were used. Subjects were randomly divided into six experimental groups, each consisting of 7 rats; control group (C), given to quinoa (Q), insulin resistance created (I), insulin resistance created and quinoa given (IQ), insulin resistance created and metformin given (IM), quinoa given and insulin resistance created (QI) group. Insulin resistance was established by injecting dexamethasone (1mg/kg/day) intraperitoneally for 7 days in rats in groups I, IQ, IM, QI. Group I was sacrificed after 7 days. Afterwards, quinoa feed was given to IQ for 6 days and 40 mg / kg / day metformin was given to IM for 6 days. Firstly, quinoa feed was given to QI group for 6 days and then insulin resistance (7 days) was established. The Control group was given physiological saline for 7 days and the quinoa group was given quinoa feed for 6 days. At the end of the experiment period ip. 50 g/kg/single dose of ketamine (Ketalar, Eczacıbaşı, Turkey) were administered to all the animals and blood and tissue samples were taken from the animals. Blood glucose, ALT, AST, ALP, total cholesterol, total protein, urea, creatinine and insulin were determined in serum samples. Liver tissues were stored at -80 ° C until the working day. For this purpose; RNA isolation products obtained from rat liver in all groups, oxidative stress (Gpx1, sod1), inflammation markers (IL1- β , TNF- α), apoptotic (Bax, Bcl2, caspase-3), autophagic (Atg5, Sqstm1), important genes involved in pathways expression was determined by real time-PCR. Glyceraldehyde-3-Phosphate dehydrogenase (GAPDH) was used as the internal control gene in real time-PCR. As a result, it has been determined that there is a decrease in the experimental insulin resistance created by dexamethasone and liver and kidney damage indicators formed by increased glucose with quinoa application. It has been determined that quinoa has significant beneficial effects on both biochemical parameters and apoptotic, autophagic, antioxidant, inflammation markers.

Key words: *Chenopodium Quinoa Willd*, Inflammation, Insulin resistance, Oxidative stress, Rat

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	II
ETİK BEYAN	III
TEŞEKKÜR	III
ÖZET	IV
SUMMARY	V
İÇİNDEKİLER	VI
SİMGELER VE KISALTMALAR	VIII
ŞEKİLLER LİSTESİ	X
TABLolar LİSTESİ	XI
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. İnsülin	3
2.1.1. İnsülin yapısı, sentezi, metabolizması	3
2.2. İnsülin Direnci	4
2.2.1. İnsülin direncinin tanısı	5
2.2.2. İnsülin direncinin tedavisi	8
2.2.3. Deneysel insülin direnci	8
2.2.4. İnsülin direncinde biyokimyasal parametreler	9
2.3. Kinoa	11
2.3.1. Kinoaın bileşimi ve kimyasal özellikleri	13
2.3.2. Kinoaın klinik kullanımı	15
2.4. Apoptozis	17
2.4.1. Apoptozisin klinik önemi	17
2.4.2. İnsülin direncinde apoptotik yolağın önemi	18
2.5. Otofaji	19
2.5.1. Otofajinin klinik önemi	20
2.5.2. İnsülin direncinde otofajinin önemi	21
2.6. Antioksidan Durum	21
2.6.1. Antioksidan durumun klinik önemi	22
2.6.2. İnsülin direncinde antioksidan durumun önemi	23

2.7. İnflamasyon	24
2.7.1. İnflamasyonun klinik önemi.....	25
2.7.2. İnsülin direncinde inflamasyonun önemi.....	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
3.1. Gereçler	27
3.1.1. Hayvan materyali	27
3.1.2. Kullanılan alet ve malzemeler	27
3.1.3. Kullanılan kimyasal maddeler	28
3.2. Yöntem.....	30
3.2.1. Deneme gruplarının hazırlanması	30
3.2.2. Kan örneklerinin toplanması	32
3.2.3. Dokuların toplanması.....	32
3.2.4. Doku homojenatının hazırlanması	32
3.2.5. Biyokimyasal analizler.....	33
3.2.6. İnsülin düzeyinin ölçülmesi.....	33
3.2.7. Total mRNA izolasyonu	34
3.2.8. Komplementer DNA (cDNA) sentezi	36
3.2.9. qRT-PCR analizleri	37
3.2.10. İnsülin direncinin hesaplanması.....	39
3.2.11. İstatistiksel analiz	39
4. BULGULAR	40
4.1. Çalışma gruplarından elde edilen biyokimya sonuçları.....	40
4.2. Çalışma gruplarından elde edilen qRT-PCR sonuçları.....	51
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	56
KAYNAKLAR.....	67
ÖZGEÇMİŞ	78
EKLER.....	79
EK-1. Araştırma başvuru onay belgesi	79
EK-2. Araştırma kesin sonuç onay belgesi	81
EK-3. Lisansüstü tez orijinallik raporu	83

SİMGELER VE KISALTMALAR

AIDS	:	Kazanılmış Bağışıklık Yetersizliği Sendromu
AKŞ	:	Açlık Kan Şekeri
ALP	:	Alkale Fosfat
ALT	:	Alanin Aminotransferaz
AST	:	Aspartat Aminotransferaz
BUN	:	Kan Üre Nitrojeni
Ca	:	Kalsiyum
cDNA	:	Komplementer DNA
CT	:	Eşik Döngüsü
dk	:	Dakika
dl	:	Desilitre
DNA	:	Deoksiribonükleik Asit
DM	:	Diabetes Mellitus
DNAz	:	Deoksiribonükleaz
ELISA	:	Enzim Bağlı İmmüno-sorbent Deneyi
g	:	Gram
GGT	:	Gama Glutamil Transferaz
HbA1c	:	Glikozillenmiş Hemoglobin
HDL	:	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HFD	:	Yüksek Fruktozlu Diyet
HOMA-IR	:	Homeostatik Model Değerlendirmesi-İnsülin Direnci
IL	:	İnterlökin
İR	:	İnsülin Direnci
İv	:	İntravenöz
IVGTT	:	İntravenöz Glukoz Tolerans Testi
kg/m²	:	Kilogram/metrekare
mg	:	Miligram
µg	:	Mikrogram
µU/ml	:	Mikro Ünite/mililitre
mmHg	:	Milimetre Cıva

NKT	:	Doğal Öldürücü Hücreler
nm	:	Nanometre
OGTT	:	Oral Glukoz Tolerans Testi
PCOS	:	Polikistik Over Sendromu
PCR	:	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RNA	:	Ribonükleik Asit
ROS	:	Reaktif Oksijen Türleri
U/I	:	Ünite/Litre
UPR	:	Katlanmamış Protein Yanıtı



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. İnsan insülinin 2D boyutlu gösterimi.	3
Şekil 2. İnsülinin hedef dokulara etkileri.	4
Şekil 3. Deksmetazonun kimyasal yapısı.	9
Şekil 4. Kinoa tohumu.	12
Şekil 5. Bazı kinoa çeşitlerinden örnekler.	13
Şekil 6. Otofaji çeşitlerinin mekanizması.	20
Şekil 7. Serbest radikallerin oluşumu ve enzimatik etki.	22
Şekil 8. Oksidatif stresi tetikleyen durumlar ve insülin direnci döngüsü.	24
Şekil 9. İnsülin analizinin standart eğrisi.	34
Şekil 10. Total RNA'nın jel görüntüsü.	35
Şekil 11. Çalışma gruplarındaki kan glukoz düzeylerinin karşılaştırılması.	41
Şekil 12. Çalışma gruplarındaki ALT düzeylerinin karşılaştırılması.	42
Şekil 13. Çalışma gruplarındaki AST düzeylerinin karşılaştırılması.	43
Şekil 14. Çalışma gruplarındaki ALP düzeylerinin karşılaştırılması.	44
Şekil 15. Çalışma gruplarındaki total kolesterol düzeylerinin karşılaştırılması.	45
Şekil 16. Çalışma gruplarındaki total protein düzeylerinin karşılaştırılması.	46
Şekil 17. Çalışma gruplarındaki üre düzeylerinin karşılaştırılması.	47
Şekil 18. Çalışma gruplarındaki kreatinin düzeylerinin karşılaştırılması.	48
Şekil 19. Çalışma gruplarındaki insülin düzeylerinin karşılaştırılması.	49
Şekil 20. Çalışma gruplarındaki HOMA-IR düzeylerinin karşılaştırılması.	50
Şekil 21. Logaritmik standart Ct eğrisi.	51
Şekil 22. Çalışma gruplarındaki apoptotik genlerin ekspresyon düzeyleri.	52
Şekil 23. Çalışma gruplarındaki otofajik genlerin ekspresyon düzeyleri.	53
Şekil 24. Çalışma gruplarındaki antioksidan genlerin ekspresyon düzeyleri.	54
Şekil 25. Çalışma gruplarındaki inflamasyon genlerinin ekspresyon düzeyleri.	55

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1. İnsülin direnci ölçüm metodları.	6
Tablo 2. İnsülin direnci tanısında kullanılan başlıca yöntemler ve kriterler.	7
Tablo 3. Pişirilmemiş kinoanın vitamin değerleri.	14
Tablo 4. Kinoa ve bazı tahılların kimyasal kompozisyonları.	15
Tablo 5. Kinoa ve arpa örneklerinin mineral madde kompozisyonları.	15
Tablo 6. Deneme gruplarının düzenlenmesi.	32
Tablo 7. cDNA sentezinde kullanılan bileşenler ve miktarları.	36
Tablo 8. cDNA sentezinde uygulanan sıcaklık ve süreler.	37
Tablo 9. Real-time PCR’da kullanılan karışımın bileşenleri ve miktarları.	37
Tablo 10. Ekspresyon analizinde kullanılan primerler ve baz dizilimleri.	38
Tablo 11. PCR cihazı çalıştırma koşulları.....	38
Tablo 12. Çalışma gruplarından elde edilen biyokimya sonuçları.	40
Tablo 13. Çalışma gruplarındaki kan glukoz düzeyleri (mg/dl).	41
Tablo 14. Çalışma gruplarındaki alanin aminotransferaz (ALT) düzeyleri (U/l).	42
Tablo 15. Çalışma gruplarındaki aspartat aminotransferaz (AST) düzeyleri (U/l).	43
Tablo 16. Çalışma gruplarındaki alkalen fosfataz (ALP) düzeyleri (U/l).	44
Tablo 17. Çalışma gruplarındaki total kolesterol düzeyleri (mg/dl).	45
Tablo 18. Çalışma gruplarındaki total protein düzeyleri (g/dl).	46
Tablo 19. Çalışma gruplarındaki üre düzeyleri (mg/dl).	47
Tablo 20. Çalışma gruplarındaki kreatinin düzeyleri (mg/dl).	48
Tablo 21. Çalışma gruplarındaki insülin düzeyleri (pg/ml).	49
Tablo 22. Çalışma gruplarındaki HOMA-IR düzeyleri.	50
Tablo 23. Apoptotik genlerin gruplara ait ekspresyon seviyeleri.	52
Tablo 24. Otofajik genlerin gruplara ait ekspresyon seviyeleri.	53
Tablo 25. Antioksidan genlerin gruplara ait ekspresyon seviyeleri.	54
Tablo 26. İnflamasyon genlerinin gruplara ait ekspresyon seviyeleri.	55

1. GİRİŞ

İnsülin, pankreasın beta adacık hücrelerinden sentezlenen ve metabolizmayı düzenleyen temel hormonlardan biridir. Hücrelerden insülin salınımı kan glukoz düzeyinin artması ile başlar ve kanda artmış olan glukozun hücrelere taşınmasında görev alır (Savaş ve Gültekin, 2017).

İnsülin direnci; insülinin glukozu hücreden periferik dokulara taşınmasıyla, glukojen şeklinde depolanmasını sağlayacak etkisinin azalması veya kaybolmasıdır. Vücutta gereğinden fazla insülin salgılanması anlamına gelir. Kanda artan glukoz, insülin salgılanmasını uyarır ve bu durum kanda glukoz ve insülin düzeylerinin artışıyla sonuçlanır. Bu durumda hiperinsülinemi ve hiperglisemi birlikte oluşur. Genetik yatkınlık, obezite, yaşlanma, hareketsiz yaşam nedeniyle insülin direnci artmaktadır (Gürlek, 2001; Grundy ve ark. 2005).

Fitoterapi uzun zamandır bir tıbbi tedavi kaynağı olmuştur ve yıllar boyunca diyabet tedavisi için bitkisel ilaçların kullanılması için birçok girişimde bulunulmuştur. Ayrıca, bitkisel ilaç ve tip 2 diyabet ile ilgili bilimsel yayınların sayısı devamlı bir şekilde artmaktadır (Tabatabaei-Malazy ve ark., 2016). Bitkisel ürünler, çok sayıda biyolojik yolu etkilemek ve diyabetik semptomları hafifletmek ve böylece çok yönlü faydalar sağlamak için çeşitli etki biçimleriyle tesir edebilen birkaç aktif bileşen veya bileşik içerebilir (Kar ve ark., 2003).

Kinoa ürünü sadece protein, polisakkaritler ve yağlar gibi makro besinler için değil, aynı zamanda polifenoller, vitaminler ve mineraller gibi mikro besinler açısından da zengindir. Fenolik asitler, flavonoidler ve polifenoller, antimikrobiyal, antioksidan, anti-inflamatuvar, antitümör ve anti kanserojen etkiler gibi çeşitli fizyolojik özelliklere katkıda bulunan biyoaktif bileşenlere sahiptir (Benavente-Garcia ve Castillo, 2008).

Planlanan bu tez çalışmasında glukokortikoid uygulanarak deneysel olarak oluşturulan insülin direnci kaynaklı olası hücresel hasar mekanizmalarını oksidatif, apoptotik, otofajik, inflamasyon belirteç genlerin ekspresyon düzeylerini ölçmek suretiyle belirlemek ve meydana gelebilecek hasarın azaltılmasında kinoa uygulamasının potansiyel etkisinin aydınlatılması amaçlanmıştır. İnsülin direncinin

neden olduğu düşünölen tüm bu hücre ölüm yolaklarından hangi yolla ilerlediği ve oldukça yüksek miktarda biyoaktif bileşenler içeren kinoa tanelerinin bu yollara etkisinin araştırılması hedeflenmiştir.



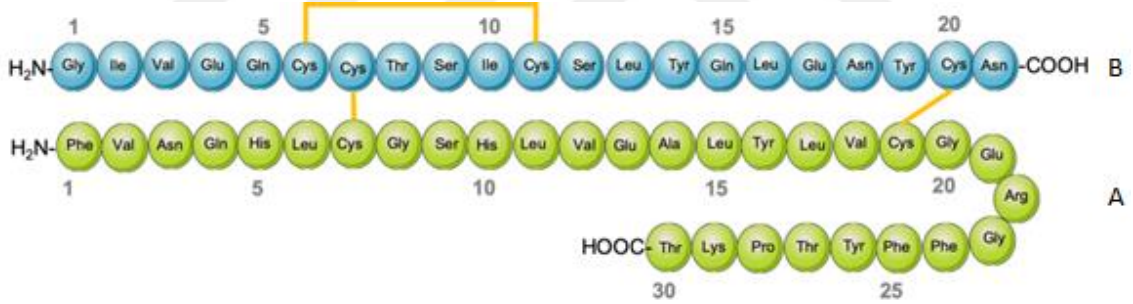
2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnsülin

2.1.1. İnsülin yapısı, sentezi, metabolizması

İnsülin, polipeptid yapıda, 6000 dalton molekül ağırlığında, pankreasın langerhans adacıklarının beta hücrelerinden sentezlenen bir hormondur ve adı Latince’de ada anlamına gelen insula kelimesinden gelir (Rosenfeld, 2002).

İnsülin, pankreasın beta hücrelerinde **preproinsülin** şeklinde bulunur. Sinyal peptidi enzimleriyle ayrılarak **proinsülin** halini alır. Tekrar enzimatik yolla bağlayıcı peptit olarak adlandırılan C-peptit kısmı ayrılarak A ve B zincirlerine sahip olgun **insülin** şeklini alır. İnsülin preparatları, çinko ile altıgen yapıdaki kristalleri oluşturur. A ve B zincirleri birbirlerine iki disülfür bağıyla bağlanmıştır. B zinciri içinde de bir disülfür köprüsü vardır (Liu ve ark., 2014; Patel ve Dutta, 2018) (Şekil 1).



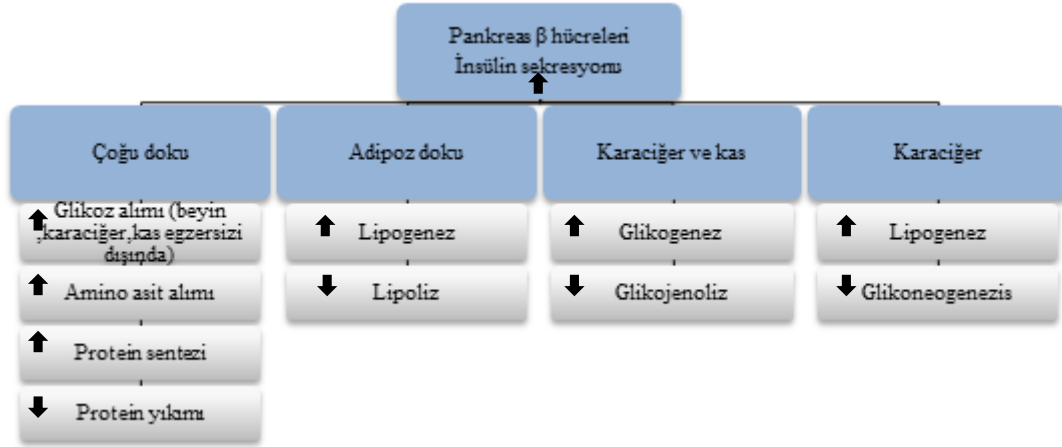
Şekil 1. İnsan insülinin 2D boyutlu gösterimi.

İnsülin, dokular tarafından alınan maddelerin kullanımını sağlayarak, karbohidrat, protein ve yağ metabolizmasını düzenleyen en önemli anabolik hormonlardan biridir. İnsülin sekresyonunu uyaran önemli maddeler; glukoz, serbest yağ asitleri ve amino asitler glukagon benzeri peptit-1 (GLP-1) ve glukoz bağımlı insülinotropik polipeptit (GIP), glukokortikoidler, glukagon, gastrointestinal hormonlar (sekretin, vazoaaktif intestinal peptit, gastrin, kolesistokinin), büyüme hormonu, prolaktindir (Mann ve Bellin, 2016).

İnsülinin glukoz metabolizmasına etkileri, başlıca üç dokuda görülür. Bunlar; karaciğer, kas ve yağ dokusudur. İnsülin, karaciğer ve yağ hücrelerinde lipit sentezini

arttırır. Yağ ve kasta insülin verilmesinden birkaç dakika sonra, yağ dokusundan trigliseritlerden yağ asidi salımı azalır. İnsülin yağ dokusunda hormon duyarlı lipazın aktivitesini inhibe ederek, dolaşımdaki yağ asitlerini azaltır. Çoğu dokuda aminoasitlerin hücre içine girişini ve protein sentezini uyarır (Özmutlu, 2011).

Glukozun hücre içine girişini, azalmış glukoneogenez ve glukojenoliz ile hepatik glukoz çıkışını azaltır. Özellikle çizgili kas ve yağ dokusuna glukoz girişini arttırır. Vücut ağırlığının üçte ikisini oluşturan kalp kası, fibroblast, yağ hücreleri ve çizgili kas hücrelerine GLUT4 izoformuyla üzerinden glukoz transportunu sağlar ve transport hızını artırır (Shulman, 2000). En önemli anabolik hormon olan insülin; karaciğer, adipoz doku, kas ve diğer dokularda gerçekleşen glukoz, yağ ve protein metabolizmaları üzerinde etkileri şekil 2’de gösterilmiştir (Pickup ve Williams, 1998) (Şekil 2).



Şekil 2. İnsülinin hedef dokulara etkileri.

2.2. İnsülin Direnci

İnsülin direnci, genel olarak vücudun ürettiği insülini kullanamaması olarak tanımlanabilir. İnsülinin daha az bir biyolojik etki oluşturması anlamına da gelir. İnsülin direnci, birçok organı etkiler ve ciddi metabolik defektlere yol açar (Cefalu, 2001).

İnsülin direnci, terim olarak 1922 yılında hiperglisemili hastalarda insülinin uygulanmaya başladığı dönemde, insülinin aşırı doz uygulanması gerektiğinde kullanılmıştır. İlk kez 1936’da insülin duyarsızlığı terimini, Himsworth ve Carr isimli

araştırmacılar, obez ve diyabetik hastalarda eksojen insülinin glisemik yanıtta yetersiz kalması üzerine kullanmışlardır (Musso ve ark., 2004).

İnsülin direnci genel olarak endojen ve eksojen olarak ayrılır. Endojen insülin direnci; kanda normal veya artmış glukoz konsantrasyonuna bağlı olarak artan insülin konsantrasyonudur. Eksojen insülin direnci; hastalarda oluşan hiperglisemiyi düzeltmek için yüksek doz insülinin uygulanması gerekli olduğu durumdur (McFarlane ve ark., 2001). İnsülin direnci, çeşitli hastalık ve vücutta yaşanan bazı fizyolojik ve metabolik değişiklik durumlarda ortaya çıkabilir. Bunlar; puberte, yaşlanma, hamilelik, fiziksel inaktivite, tip 2 diyabet, obezite, hipertansiyon, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, dislipidemi ovaryal disfonksiyon, viral enfeksiyonlar, üremi, obezite, diyabetik ketoasidoz, akromegali, karaciğer sirozu ve glukokortikoid fazlalığıdır. Çeşitli ilaçların kullanımında da görülebilir. Bunlar diüretikler, kortikosteroid, bazı oral kontraseptiflerdir (Musso ve ark., 2004). Bu hastalıklar arasında insülin direnci ile en yakın bağlantısı olan tip 2 diyabettir. Diyabetik olmayan bireylerde insülin direnci, gelişebilecek tip 2 diyabetin önceden öngörülmesinde önemli bir rol oynar. Glukozu normal düzeyde tutmak için beta hücrelerinden salınan insülin, bir süre sonra beta hücrelerinin yetersiz kalmasıyla hiperglisemiye neden olur ve sonucunda diyabet ortaya çıkar (Özdoğan ve ark., 2017).

2.2.1. İnsülin direncinin tanısı

İnsülin direncinin belirlenmesinde çok geniş bir alan vardır. Glukoz dengesi tamamen normal olabilir veya yüksek çıkabilir. Bazı durumlarda hipoglisemi de görülebilir. İnsülin direnci cinsiyet farketmeksizin her yaşta çıkabilir. Ciddi insülin rezistansı olan bir çok hastada aşık diyabet görülme de otoimmün hastalık bulguları, büyüme gelişme bozuklukları, obezite, değişen serum lipit değerleri, amenore, over kaynaklı hiperandrojenizm bulunabilir (Altunoğlu, 2012).

İnsülin direnci olan hastalarda; kanda artan serbest yağ asitleri, HDL'nin düşük olması ve yüksek trigliserit değeri görülebilir. Obezite, insülin direncinin hem nedeni hem de sonucu olabilir, kilo kaybına bağlı olarak insülin direnci azalır (Grundy ve ark., 2005).

Ailede tip 2 diyabet geçmişi varsa ve hastada obezite, gestasyonel diyabet, polikistik over sendromu (üreme çağındaki kadınlarda görülen hormonal bir bozukluk), bozulmuş glukoz toleransı gibi durumlardan biri veya daha fazlası mevcutsa insülin direncinden şüphelenilir (Freeman ve Pennings, 2020).

Aşağıdaki kriterlerden en az ikisi varsa yüksek risk grubu kabul edilir;

1. Tansiyonun 140/90 mmHg'dan yüksek olması,
2. 150 mg/dL'nin üzerindeki trigliserit değerleri,
3. HDL seviyelerinin erkeklerde 35 mg/dL, kadınlarda 39 mg/dL'nin altında olması,
4. Vücut kitle indeksinin 30 kg/m^2 'nin, bel basen oranının erkeklerde 0,9' un, kadınlarda 0,85' in üstünde olması.

İnsülin direncine yönelik bir test uygulanmadan önce kişinin glukoz tolerans durumunu öğrenmek için açlık/tokluk kan şekeri, HbA1c değerlerine bakılmalıdır (Kahn ve ark., 2005).

Tablo 1'de insülin direncinin tüm ölçüm metodları verilmiştir (Aksoy, 2009).

Tablo 1. İnsülin direnci ölçüm metodları.

İndirekt Metodlar (Kalitatif)	Direkt Metodlar (Kantitatif)	
Açlık insülin düzeyi	İnsülin direnci ve sekresyonunu birlikte ölçen metodlar	Sadece insülin direncini ölçen metodlar
Açlık insülin/glisemi oranı	Homeostasis model assessment (HOMA)	Öglisemik hiperinsülinemik klemp
Açlık insülin/C-peptid oranı	Continuous infusion of glucose with model assessment (CIGMA)	İnsülin tolerans testi
OGTT'de 1. saat insülin düzeyi	Minimal model (Sık aralıklı IVGTT)	
OGTT'de 1. saat insülin/glisemi oranı	Hiperglisemik klemp	

- Geniş vaka gruplarını taramak için; açlık insülin, glukoz ve C-peptid oranları kolay, ucuz ve pratik bir yoldur. İnsülin (pm)/glisemi oranı >22 , insülin (pm)/C-peptid (pm) oranı >0.1 bulunursa insülin direncini belirtir (Caro, 1991).

- OGTT’de, 75 gr glukoz sonrası 120 dk sonra alınan kan değerlerinde insülin değerlerinin 100 IU/ml’nin üzerinde olması insülin direnci varlığını gösterir.
- CIGMA’da 10 saatlik açlık sonrası 5 mg/ideal kilo dozunda glukoz infüzyonu verilerek 0, 50, 55 ve 60. dakikalarda alınan kan örneklerinde glukoz, insülin ile C-peptid düzeyleri ölçülür ve ortalamaları alınarak β hücre fonksiyonuyla insülin direnci değerlendirilir.
- İnsülin tolerans testinde; kişinin 12 saat açlığı sonrası, 0.05-0.1 IU/kg dozunda insülin intravenöz olarak verilip bazal kan örneği alınarak 0, 3, 6, 9, 12 ve 15. dakikalarda bulunan glukoz değerlerinden glukoz yarılanma zamanı ($t_{1/2}$) Least Square Analysis yöntemi ile bulunur.
- HOMA testinde, açlık kan glukozu ve insülin düzeyleri kullanılarak insülin direnci saptanır. Geniş popülasyonlara uygulanabilir. [HOMA: açlık insülini (μ u/ml) x açlık glukoz seviyesi (mg/dl) / 405] denklemi ile hesaplanır.
- IVGTT’de 10 saatlik açlık sonrasında başlatılır. Kan örnekleri alınır, 0.5 gr/kg iv. glukoz verildikten sonra sık aralıklarla tekrar kan örneği alınır. MINMOD adlı bir bilgisayar yazılımıyla glukoz duyarlılığı ve beta hücre fonksiyonları ölçülür.
- Hiperinsülinemik klemp testinde; hastaya 120 dk boyunca insülin verilerek hastanın sabit glisemisinin görülmesi beklenir. Normal bireylerde glukoz kullanım hızı 4.7-8.8 mg/kg/dk iken, insülin direnci olan bireylerde glukoz kullanım hızı azalmıştır (Trout ve ark., 2007).

Tablo 2’te, insülin direnci tanısında kullanılan başlıca yöntemler ve değerler gösterilmiştir (Kahn ve ark., 2005).

Tablo 2. İnsülin direnci tanısında kullanılan başlıca yöntemler ve kriterler.

Açlık kan şekeri	100-125 mg/dL
OGTT 2. saat insülin düzeyi	140-199 mg/dL
HOMA-IR (HOMA= Açlık insülini (mU/ml)xAçlık plazma glukozu (mg/dl)/405)	>2.5 μ U/mL yetişkinlerde 4’ e kadar normal kabul edilebilmektedir

2.2.2. İnsülin direncinin tedavisi

İnsülin direnci tedavisinin amacı, insülin direncinin düzeltilmesini sağlamak ve buna bağlı oluşan bozuklukları önlemektir. İnsülin direncinin merkezi bir rolü olduğu ileri sürülen ve temel bileşenlerini abdominal obezite, glukoz intoleransı, insülin direnci, artmış kan basıncı, lipid bozuklukları ve bunların tümünün neden oluşturduğu metabolik sendrom, tedbir ve tedavilerle önenebilir.

Tedavi çeşitleri arasında diyet, düzenli egzersiz ve hastanın durumuna göre oluşturulan ilaç tedavisi bulunmaktadır. Uzmanlar eşliğinde yapılacak olan diyetle vücut ağırlığının %10'unun altı ay süresince kaybedilmesi hedeflenerek kalori dengesinin sağlanması ve düzenli yapılan bir egzersiz programı insülin direnci etkilerini azaltabilir (Nathan ve ark., 2006). İnsülin direncinin takibinde; şeker yüklemesi testlerinin yapılması, kan şeker seviyelerinin ve kan lipid profilinin incelenmesi önemlidir.

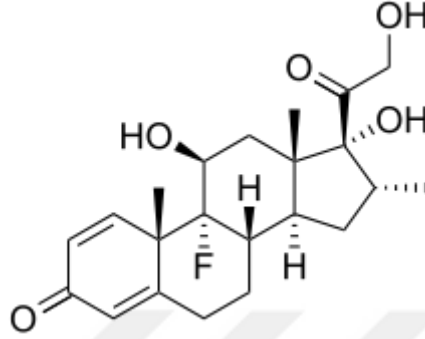
İlaçla tedavide, metformin ve tiyazolidindiyon grubu ilaçlar yer alır. Metformin, hepatik glukoz çıkışı azaltarak kas ve yağ dokusu gibi çevre dokularda insülin hassasiyetini artırır. Metformin kullanımı dışardan alınacak insülin gereksiniminin olduğu ileri seviyenin önlenmesinde ön tedavidir. Metformin, obez ve tip 2 diyabetin tedavisi gibi birçok klinik durumda ana ilaç olarak kullanılır. Metformin, kilo dengesinin sağlanmasında; sağlıklı lipid profilinin oluşmasına ve damar bütünlüğünü düzeltmeye katkı sağlayarak glisemik kontrolü sağlar (Salpeter ve ark., 2008).

Tiyazolidindiyonlar, plazma insülin etkisini artırarak tip 2 diyabete bağlı insülin direncini tedavi eder. Tiyazolidindiyon grubu ilaçlar peroksizom proliferatör ile aktive edilen reseptör gamayı aktive eder ve artmış insülin direncinde genel bir azalmaya neden olurlar. Bu ilaçlar, peroksizom proliferatör ile aktive edilen reseptör gama (PPAR- γ) agonistleri olarak görev yaparak genlerin aktive edilmesini veya inhibe edilmesini sağlarlar (Furnsinn ve Waldhausl, 2002).

2.2.3. Deneysel insülin direnci

Steroidler çeşitli hastalık durumlarında yaygın olarak reçete edilen ve insülin direncine neden olan ve kortizollü ilaç grubudur (Chung ve ark., 2018). Kortizon türevi

olan glukokortikoidlere uzun süreli maruz kalma, diyabet de dahil olmak üzere birçok hastalıkla ilişkilidir. Birçok çalışma, glukokortikoidlerin hepatik glukoz çıkmasını arttırarak ve periferik glukoz alımını azaltarak *in vivo* ve *in vitro* periferik insülin direncini indüklediğini göstermektedir (Martinez ve ark., 2016).



Şekil 3. Deksametazonun kimyasal yapısı.

Şekil 3'te yapısı verilen deksametazon bir tür kortikosteroid ilacıdır (Pubchem, 2005). Çalışmalar, deksametazon sentetik glukokortikoidin, oksidatif stres nedeniyle pankreas hücreleri tarafından insülin sekresyonunu azalttığını göstermektedir (Martinez ve ark 2016). ROS'un üretiminin, kas ve yağ dokusu üzerindeki glukozun daha az tutulmasından sorumlu olarak insülin direncinin geliştirilmesinde temel bir rol oynadığına dair kanıtlar vardır (Houstis ve ark., 2006).

2.2.4. İnsülin direncinde biyokimyasal parametreler

Glukoz: Açlık kan şekeri (AKŞ), 8-12 saat aç kaldıktan sonra bakılan kan glukoz değeridir. İnsülin direnci ve takriben diyabet tanısı için ilk aşamada AKŞ'ye bakılır. Kan glukoz seviyesinin yüksek çıkması hiperglisemidir ve bu durum insülin direnci tanısında bir kriterdir. AKŞ'nin normal değeri 70-100 mg/dl'dir. AKŞ, 100-125 mg/dl arasında ise OGTT yaptırılır. Postprandiyal denilen veya tokluk kan glukozu ise herhangi bir öğünden 2 saat sonra bakılan değerdir. Tokluk insülin değerinin 140 mg/dl'nin üstünde olması insülin direncini belirten değerlerden biridir (Biberoğlu ve ark., 2003).

ALT: (Alanin aminotransferaz, alanin transaminaz) ALT yüksek miktarda karaciğerde bulunur bu yüzden karaciğere daha özgüdür. ALT'nin yarı ömrü 47±10 saattir. Hepatobilier sistem hastalıklarının belirlenmesinde ve hepatotoksik ilaçların etkilerinin

takibinde kullanılır. Karaciğer hasarında değeri yükselir. Plazma yarı ömrü 60 saat civarındadır. ALT düzeyindeki 2 kat artış tıkaçıcı bir problemin göstergesi olabilirken 10 kat veya daha fazla artış hepatite sebep olan problemleri düşündürmelidir (Uraz, 2005).

AST: (Aspartat aminotransferaz) AST çok miktarda kalp kası, iskelet kası ve karaciğer de bulunmakla birlikte pankreas, beyin ve kan hücrelerinde de bulunur. AST hem sitozolik hem de mitokondriyal kaynağıdır ve yarı ömrü 17 ± 5 saattir. Eritrosit yıkımı sonrası hücre içi AST dolaşıma geçer ve serumdaki AST yükselir. Alkolik karaciğer hastalıklarında, siroz gibi malignitelerde AST yüksekliği daha fazladır (Karagül ve ark., 2000).

GGT: (Gama-glutamiltansferaz) Başlıca hücre membranlarında bulunan bir glukoproteindir ve yarı ömrü 28 gündür. Glutasyonu peptidlere amino asitlere ve suya taşır. Büyük miktarlarda böbrek tübüllerinde, karaciğerde, pankreasta, ince bağırsaklarda ve prostatta bulunmaktadır (Rosalki ve McIntyre 1999). Kolestatik hepatitte belirgin bir artış göstermekle birlikte yüksek değer, safra yolları tıkanıklığını gösterir. BKİ (beden kitle indeksi) 30 kg/m^2 den büyük olan kişilerde normalden %50 daha yüksek değer çıkar (Ortakoyluoğlu ve ark., 2016).

ALP: (Alkale fosfataz) Genellikle karaciğer, kemikler, bağırsaklar ve böbreklerde bulunur. Yarı ömrü 3 gündür ve ALP yüksekliği genelde safra kesesi, karaciğer veya kemik hastalıkları kaynağıdır. Karaciğere bağlı hastalıklarda ALP yüksekliğiyle birlikte GGT yüksekliği önemli bir ipucu sağlar (Green ve ark., 2002).

Total kolesterol: Total kolesterol kısaca kolesterol ve trigliserid değerlerinin toplamıdır. Trigliserid düzeyinin %20'si ile HDL ve LDL kolesterolünün seviyelerinin toplanmasıyla hesaplanır. Sağlıklı bir kişide değeri 200 mg/dl'den az olmalıdır. Düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kötü kolesterol ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) iyi kolesteroldür (Murad ve ark., 2018).

Total protein: Plazmada olan ve farklı görevleri olan proteinlerin tümüne total protein denir. Total protein testi, kan dolaşımındaki albumin ve globulin adı verilen proteinlerin toplam miktarını ölçmek için kullanılır. Serum protein düzeyi, karaciğer ve böbrekteki

fonksiyon bozukluklarının değerlendirilmesinde, gammopatilerin tanısında, protein metabolizmasının bozukluklarında, genellikle serum albumin düzeyi ile paralel gider. Total protein değeri; nefrotik sendrom, kan kaybı, bazı viral enfeksiyonlarda, inflamasyon, yüksek ateş, hipertiroidi, kronik hastalıklar, karaciğer hastalıkları, dehidrasyon, diyet proteinin alımında azalma, multipl miyelom gibi durumlarda normal değerinden farklı oluşabilir (Ebubekir, 2001).

Üre: Kan üre nitrojeni (BUN), proteinlerin metabolizmasında ürün olan toksik amonyak, detoksifikasyonu için üreye dönüşür ve idrarla atılır. Plazma düzeyinin artması, protein metabolizmasının ve böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde önemlidir. BUN ve kreatinin genellikle 'BUN / Kreatinin oranı' şeklinde birlikte değerlendirilir. Yükseldiği durumlar; diabetes mellitus, gastrointestinal kanamalar, yüksek proteinli diyet, konjestif kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği, tirotoksikoz, nefrotik sendrom, enfeksiyonlar, Cushing sendromu, ciddi dehidrasyon ve yanıklardır (Erbil, 2007; Mert, 1996).

Kreatinin: Kreatin, glisin, arginin ve metiyonin amino asitlerinden karaciğer, böbrekler ve pankreasta sentezlenen bir amino asit türevidir. Sentez sonrası kreatin; iskelet kaslarına, beyne, kalbe ve diğer dokulara taşınır. Bu dokularda enerji depolayıcı şekli olan 'kreatin fosfat (fosfokreatin)'a dönüşür. Kreatinin ise kaslarda kreatin fosfatın yıkım ürünüdür. Ana kaynağı kaslarda bulunan kreatin ve fosfokreatin olarak da isimlendirilir. Proksimal tubuluslardan salgılanır. Kreatinin kanda ve idrarda bulunur ve vücuttan böbrekler yardımıyla dışarıya atılır. Kreatinin değeri belirlenirken, böbrek fonksiyonunun bir göstergesi olan glomerüler filtrasyon hızını (GFR) tanımlamak için önemli bir yoldur. Böbrek fonksiyonları değerlendirilirken, serum üre (ya da BUN) düzeyine göre daha duyarlıdır (Pamuk, 2010).

2.3. Kinoa

Kazayağigiller veya Ispanakgiller (*Chenopodiaceae*) diye adlandırılan ailenin bir üyesi olarak kinoa (*Chenopodium quinoa Willd.*), fiziki olarak C-3 bitkileri grubundadır, çift çenekli olmak üzere tek yıllık ve farklı türlerden 4 kromozoma sahip ($2n=4x=36$) bir bitkidir (Geren ve Güre, 2017). Kuraklığa dayanıklılık sağlayan

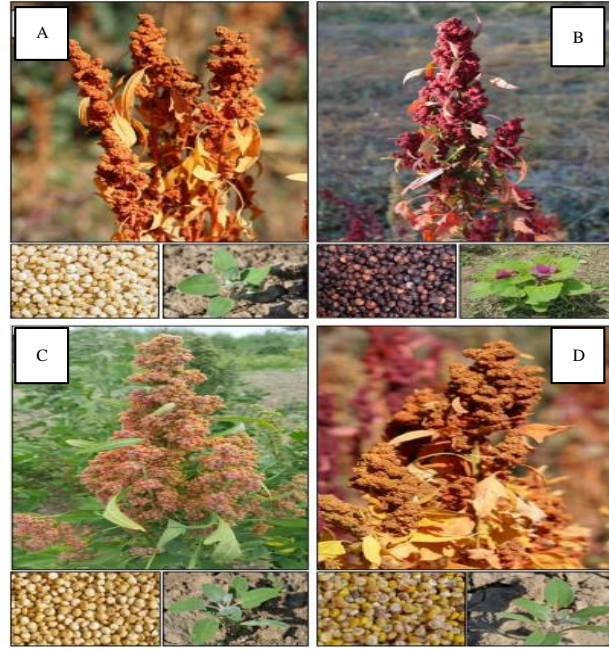
gelişmiş ve dallanmış olan kazık bir köke sahiptir. Bitkinin boyu dik şekilde 40-150 cm uzar (Bhargava ve ark. 2007).

Yaprakları geniş ve kalın olmakla birlikte odunsu saplara sahiptir. Yapraklar kazayağma benzer çizgilerle dişli ve genelde üçgene benzer. Genç bitkilerde yapraklar genelde yeşildir ve bitki olgunlaştıkça farklı renklere sahip olurlar (sarı, kırmızı, mor gibi). Çiçekler salkım şeklini oluşturur ve çiçeklenme dönemi Temmuz-Ağustos aylarıdır. Çiçekleri hermofrodittir, genellikle kendine tozlaşır ve yabancı tozlaşma oranı %10-15'tir (Gardillo-Bastidas ve ark., 2016). Salkımın üzerinde kümeler şeklinde oluşan tohumları 2-3 cm çapında ve tohumlar yuvarlak şekildedir. Kinoaanın tane ağırlığı çeşitlere göre değişmekle birlikte 1.99 g ile 5.08 g arasındadır (Valcarcel-Yamani ve Lannes, 2012).



Şekil 4. Kinoa tohumu.

Tohumlar siyah beyaz, turuncu, pembe, kırmızı veya sarı renkli olabilir ve bu renk farklılığı yetiştirildiği ülkelere göre değişmekle birlikte, farklı miktarlarda saponin ve diğer biyoaktif bileşenlerden kaynaklanmaktadır. Ayrıca saponin acı bir tad verdiği için dolayı kinoa tohumları kullanılmadan önce yıkanmaktadır (Tan ve Temel, 2019; Park, ve ark., 2017). Şekil 5'te kinoa çeşitlerinden örnekler verilmiştir: A) Rainbow, B) Kırmızı popülasyonu, C) Mint Vanilla, D) Titic (Tan ve Temel, 2019).



Şekil 5. Bazı kinoa çeşitlerinden örnekler.

Kökenini Güney Amerika'dan alan kinoa, Bolivya ve Peru And'larında 5000 yıldan bu yana üretilmektedir. Aztek ve İnka medeniyetlerinin temel besin maddesidir (Jancurová ve ark., 2009).

Avrupa kıtasına 1980'lerin başlarında getirilmiştir. Deniz seviyesinden 4000 m yüksekliklerde yetişebilmesi ve genetiğinin çeşitlilik göstermesinden dolayı üretim açısından uyumlu bir bitkidir (Jacobsen, 2003). Ülkemizde geniş sahalarda yetiştirilmesi yavaş yavaş artmakla birlikte, Trakya bölgesi başta olmak üzere Adana ve Konya'da küçük alanlarda üretimine başlanmıştır.

2.3.1. Kinoa'nın bileşimi ve kimyasal özellikleri

Kinoa'nın besin değeri ile ilgili çalışmaların büyük çoğunluğu tohum içeriği ve insan beslenmesi ile ilgilidir. Embriyo, bitki kabuğu içerisinde tohumun %60'ını oluşturur (Jancurová ve ark., 2009). Tohumu %60 karbonhidrat, yaklaşık %8-22 oranında protein, %5 yağ ve %4 lif içermektedir (Keskin ve Kaplan, 2015; Jancurova ve ark., 2009).

Tohumlarının yağ miktarı diğer yağ bitkilerinden az olsa da tahıllardaki miktardan fazladır. Hemen hemen tüm vitaminleri barındıran kinoa'da, kolesterol yoktur

(Miranda ve ark., 2012). 100 gram pişirilmemiş kinoanın vitamin içeriği Tablo 3'te verilmiştir (USDA, 2019).

Tablo 3. Pişirilmemiş kinoanın vitamin değerleri.

Vitaminler	/100g	Birim
Tiamin	0,360	mg
Riboflavin	0,318	mg
Niasin	1,520	mg
Pantotenik asit	0,772	mg
Vit B6	0,487	mg
Toplam folat	184	µg
Kolin	70,2	mg
Betain	630,4	mg
Vit A	14	IU
Vit A	1	µg
β-karoten	8	µg
β-kriptoksantin	1	µg
Lutein+zeaksantin	163	µg
Vit E (α-tokoferol)	2,44	mg
β-tokoferol	0,08	mg
γ-tokoferol	4,55	mg
λ-tokoferol	0,35	mg

İnsanlarda vücut fonksiyonlarının gelişiminde önemli olan 8 esansiyel aminoasidin hepsi bu bitkinin tohumunda mevcuttur. Sistein, lisin ve diğer tahıllarda az miktarda bulunan metiyonin kinoada yüksek miktarda bulunduğundan dolayı, kinoa mükemmel bir protein kaynağı olarak tabir edilmektedir (Repo-Carrasco-Valencia ve Serno, 2011).

Glutensiz alternatif ürünler bakımından kinoa bitkisi, çölyak hastaları için son derece önemlidir (Demir ve Kılınç, 2016). Glutensiz unlar ile ilgili yürütülen bir araştırmada, kinoa unu kullanılan ekmeklerin diğer unlardan (pirinç, mısır vb.) yapılan ekmeklerden hacim ve tekstür bakımından daha iyi olduğu görülmüştür (Elgeti ve ark., 2014).

Tablo 4'te; kinoa tohumlarının ve yaygın olarak kullanılan bazı tahılların besin içeriği karşılaştırması verilmiştir (g/100 g, kuru maddede) (Valencia-Chamorro, 2003).

Tablo 4. Kinoa ve bazı tahılların kimyasal kompozisyonları.

	Karbonhidrat	Protein	Yağ	Lif	Kül
Kinoa	69.0	16.5	6.3	3.8	3.8
Arpa	80.7	10.8	1.9	4.4	2.2
Mısır	81.1	10.2	4.7	2.3	11.7
Yulaf	69.8	11.6	5.2	10.4	2.9
Pirinç	80.4	7.6	2.2	6.4	3.4
Çavdar	80.1	13.4	1.8	2.6	2.1
Buğday	78.4	14.3	2.3	2.8	2.2

Tablo 5’te kinoa ve arpa örneklerinin mineral madde kompozisyonları mg/100 g kuru madde esasına göre verilmiştir (Abugoch James, 2009).

Tablo 5. Kinoa ve arpa örneklerinin mineral madde kompozisyonları.

Mineraller	Kinoa	Arpa
Ca	86.3	29
Mg	502	79
K	732	280
P	411	221
Fe	15	2.5
Zn	4	2.1

Kinoa taneleri oldukça yüksek miktarda biyoaktif bileşikler polifenoller, saponinler, flavonoidler ve fenolik asitler içermektedir (Doğan ve Karwe, 2003). Kinoaın sahip olduğu bu biyoaktif bileşenlerin, kan kolesterol seviyelerini düşürdüğü, kanser hücrelerinin gelişimini engellediği, toksinleri yok ettiği, immün sistemi güçlendirdiği ve kardiyovasküler hastalıkları önlediğine dair çalışmalar yapılmıştır (Valcarcel-Yamani ve Lannes, 2012).

2.3.2. Kinoaın klinik kullanımı

Yüksek fenolik madde içeriğine sahip olan tohumlar antidiyabetik, anti-obezite etkileri nedeniyle faydalı bir besindir. Fenolik bileşiklerin, α -amilaz ve α -glukozidaz denilen ince bağırsakta karbonhidrat sindirimiyle bağlantılı olan enzimlerin aktivitelerini inhibe ettiği ve tokluk kan glukoz seviyelerinin kontrolünün sağlanmasına yardımcı olduğu gösterilmiştir (Hemalatha ve ark., 2016).

• **Antioksidan Etkisi:** Kinoada bildirilen ikincil metabolitler başlıca; triterpenoidler; saponinler, fitosteroller ve fitoekdisteroidler, betalainler, fenolikler ve glisin betain gibi çok sayıda fitokimyasal maddelerdir (Graf ve ark., 2015b). Özellikle polifenoller, bitki kökeni olan yiyeceklerde yaygın bulunan biyoaktif ikincil bitki metabolitlerdir. Bu bileşikler; antioksidan, antiaging, antikarsinojenik, apoptotik, anti-inflamatuvar ve endotel hücrelerinin iyileşmesi olmak üzere birçok faydalı sağlık etkisine sahiptir (Han ve ark., 2007)

Kinoa tohumları 118 mg/100 g kadar fitosterol (sitosterol, kampesterol, brassikasterol, stigmasterol, fitoekdisteroid) içerirler. Fitosteroller, karaciğerde ve bağırsaklarda aterosjenik lipoprotein üretimini azaltarak serum kolesterol seviyelerini düşürür. Antidepresif ve antioksidan etkileri de vardır (Villacrés ve ark., 2013; Graf ve ark., 2016).

Kinoada bulunan ana polifenoller kaempferol ve kersetin glukozitlerdir. Bu bileşikler, inflamasyonu azaltır, tümör gelişimini inhibe eder ve kardiyovasküler fonksiyonu teşvik eder (Schoenlechner ve ark., 2008).

Kinoa tohumlarında bol miktarda, antioksidan ve anti-inflamatuvar etkileri bakımından fenolik bileşiklerinkilere benzeyen betanin ve izobetain bulunur (Tang ve ark., 2015). Bununla birlikte, bazı çalışmalar betalainlerin polifenollerin aktivitesinden daha yüksek antioksidan aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir (Neagu ve Barbu, 2014).

Kinoada ayrıca saponinler, flavonoidler, karvarol, timol, sitral, öjenol, linalool, terpenler gibi başka antioksidanlar da bulunur (Juneja ve ark., 2012). Özellikle kabuğunda yüksek miktarda bulunan saponinler; antifungal, hipokolesterolemik, antiviral, antikanser, hipoglisemik, idrar söktürücü ve anti-inflamatuvar gibi çeşitli biyolojik aktivitelere sahiptir (Vega-Galvez ve ark., 2010). E vitamini de antioksidan olarak ve yağların peroksidasyonunu önlemek için gereklidir. 100 g kinoa yetişkinlerin günlük E vitamini ihtiyacını karşılamaya yeterlidir (Alvarez-Jubete ve ark., 2009).

• **Antidiyabetik Etkisi:** Kinoa düşük bir glisemik indekse sahiptir ve %10 kadar toplam diyet lifi içermektedir. Diyet lifi doygunluğu artırabilir, postprandiyal insülin

tepkisini düzenleyebilir ve bağırsak mikrobiyotasını geliştirebilir. Epidemiyolojik çalışmalara göre diyet lifi tüketiminin kalp-damar hastalıkları, obezite ve tip 2 diyabet gelişimini azalttığı gösterilmiştir (Brownawell ve ark., 2012; Lamothe ve ark., 2015).

Kinoada bulunan ve insülin direncinin oluşumunu geciktiren esansiyel yağ asitleri arasında, sırasıyla araşidonik asit, linoleik asit ve linolenik asit bulunur. Bu yağ asitlerinin, diyabetli hastalarda glisemik kontrolün sağlanması konusunda olumlu etkileri bulunmaktadır (Kim ve ark., 2006).

2.4. Apoptozis

Organizmada bulunan bütün hücrelerin belli bir yaşam süresi vardır. Hücrenin ölümü ve yaşamı boyunca çoğalması arasında önemli bir denge bulunmaktadır. Hücreler belli ölüm tiplerine sahiptir ve bu ölüm yollarından biri olan apoptoz; Yunanca kelime olarak çiçekten ayrılan taç yaprağı veya ağaçtan düşen yaprak manasındadır ve apo kısmı ayrı, ptosis düşme olarak tanımlanmaktadır. Apoptoz terimi 1972 yılında, ilk olarak Avusturyalı patolog J.F.K. Kerr ile tanımlanmıştır (O'Rourke ve Ellem 2000).

Apoptozis, organizmada hasar görmüş veya organizma için tehlikeli olabilecek hücrelerin yok edilmesinde de görev alır. Örnek olarak, virüsle enfeksiyona uğramış hücreler bu ölüm tipiyle ortadan kaldırılır. Bir başka örnek de hasarlı DNA'nın bu yolla yok edilmesidir. Nedeni, hücre DNA'sında oluşan mutasyonların kanserin ortaya çıkmasını ve ilerlemesini sağlamasıdır ve bu hasarlı hücrelerin apoptozis ile yok edilmesi son derece önemlidir. Programlanmış hücre ölümlerinin veya apoptozis'in, bir hücrenin kendisini intihara götüreceği mekanizmayı devreye sokması sonucu meydana geldiği bilinmektedir (Erdoğan, 2003).

2.4.1. Apoptozisin klinik önemi

Apoptozis; normal hücre döngüsünün devamı için, hücre iskeletinin yıkımı için proteaz enzimlerin sentezini, hasarlı veya infekte hücrelerin parçalanması gibi çeşitli süreç mekanizmalarına sahip, gelişim aşamasında organizmada homeostazisin

sürmesini sağlayan programlanmış hücre ölümü olarak adlandırılmaktadır (Elmore, 2007).

Apoptozis, hücrenin yaşam döngüsü boyunca yapım-yıkım dengesinin sürdürülmesini sağlar. Apoptotik süreçte inflamasyon oluşmaz ve komşu hücreler zarar görmez. Organizma için zararlı hücrelerin yok edilmesi için apoptoz kritik bir önem taşır. Bu hücrel mekanizmanın bilinmesi; kanser, AIDS, nörolojik ve kalp hastalıkları gibi ağır hastalıkların tedavisinde yeni tedaviler bulunmasına olanak sağlar (Eröz ve ark., 2012).

Apoptotik yolda yer alan başlıca proteinler şunlardır: **Bcl-2** (Bcl2 Apoptoz Regülatörü), Bcl-2 ailesi proteinleri programlanmış hücre ölümüne veya apoptoza katkıda bulunur ve çeşitli hücre sistemlerinde apoptozu baskılar. Antiapoptotiktir. **Bax**, (Bcl-2 Associated X, Apoptoz Regülatörü) apoptotik aktivatör olarak işlev görür. Kaspaz 3'ün aktivasyonunu ve böylece apoptozu teşvik eder. **Casp3** (Kaspaz-3), hücre apoptozunun yürütme aşamasında merkezi bir rol oynayan bir sistein-aspartik asit proteazdır. Kaspaz 6, 7 ve 9 kaspazla aktive eder (Genecards, 2020).

2.4.2. İnsülin direncinde apoptotik yolağın önemi

Tip 2 diyabetes mellitus (T2DM), prediyabet özelliğinde en ilişkili patofizyolojik durum olan insülin direnci ile karakterizedir. Diyabet, hücrelerin apoptoza gidişini patolojik düzeyde artırmaktadır. İnsülin direncinin devam etmesi pankreas β -hücresinin işlev bozukluğuna, dokularda serbest radikallerin ve lipid peroksidasyonunun artmasına ve aşırı durumlarda β -hücresi apoptozisine neden olmaktadır (Newsholme ve ark., 2007). β -hücreli apoptozis sıklığı; Tip 2 diyabet ve zayıf bireylerde 3 kat, tip 2 diyabet ve obez bireylerde ise 10 kat daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgulara göre, tip 2 diyabetlilerde, aşırı apoptozun bir sonucu olarak β -hücre kütlelerinde nispi bir azalmanın meydana geldiğini göstermektedir (Butler ve ark., 2003).

Yüksek glukoz ve doymuş yağ asidi seviyelerinin varlığında insülin sentezinin artışıyla endoplazmik retikulumda (ER) yanlış katlanmış proteinlerin birikimi tetiklenir ve bu durumda ER stresi oluşur. Böylece katlanmamış protein tepkisinin (UPR) aktive

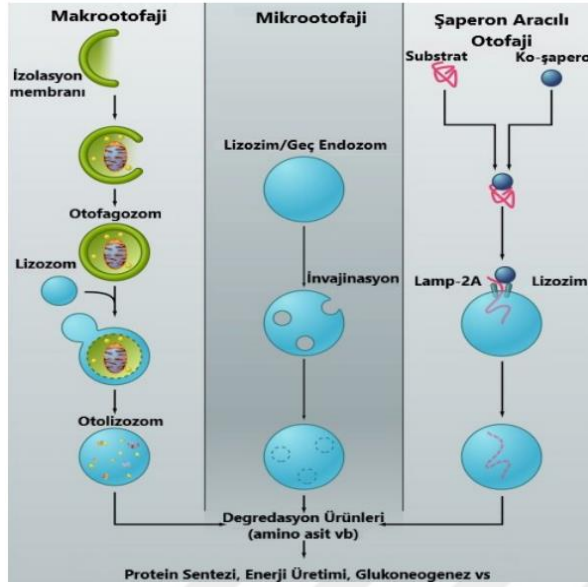
olmasına neden olur. UPR başlangıçta hatalı katlanmış proteinleri parçalayarak ve daha fazla birikmelerini engel olarak ER stresini azaltmaya çalışır. Bu süreçte, ER stresi düzelmediğinde UPR proapoptotik sinyalleri aktive eder ve apoptoz süreci başlar (Harding ve Ron, 2002).

2.5. Otofaji

Otofaji, hücrelerin işlevsiz ve gereksiz makro moleküllerin ve organelerin lizozomlarla kaynaşarak parçalandığı bir katabolik mekanizmadır. Otofagositoz olarak da adlandırılır. Otofaji, hücrel strese yol açan durumlarda (çeşitli enfeksiyonlar, açlık, kanser vb.) aktifleşen bir mekanizmadır (Galluzzi ve ark., 2012).

Otofaji kelime olarak Yunanca 'kendi kendine yemek yeme' anlamına gelir ve mekanizma otofajiyile bağlantılı genler (autophagy related genes – ATGs) tarafından düzenlenir. Otofaji, makrotofaji, mikrotofaji ve şaperon aracılı olmak üzere üç farklı şekilde gerçekleşebilir: Bu üç otofaji şekli de sitozolik içeriklerin lizozomda proteolitik olarak parçalanmayı sağlar. Otofajiye, otofagosom denilen eşsiz bir organel aracılık eder (Saftig ve ark., 2008).

Otofaji genlerinde yaşanacak mutasyonlar otofajiyi kesintiye uğratır ve bu durumun çeşitli hastalıklarla bağlantısı olduğu belirtilmektedir. Bu durumun kanser, karaciğer bozuklukları, nörolojik hastalıklar, yaşlanma gibi önemli hastalıklar ve durumlara neden olduğu bilinmektedir (Glick ve ark., 2010; Ülgenalp ve ark., 2018) (Şekil 6).



Şekil 6. Otofaji çeşitlerinin mekanizması.

2.5.1. Otofajinin klinik önemi

Hücreler tarafından açlık veya çeşitli stres durumlarında kendilerini yok olmaktan korumak ve homeostazinin devamlılığı için kullanılan katabolik bir süreçtir. Amacı, hücre içi yapılar için alternatif kaynak ve hücre yaşamının devamlılığı için enerji üretimine substrat sağlamaktır. Hücre gerekli besini bulunduğu ortamdan alamadığı durumlarda, enerji için kendini içten yiyerek varlığını sürdürür (Singh ve Cuervo, 2011).

Yeni biyomoleküllerin sentezi için gerekli olan enerjinin ve yapı taşlarının geri dönüşümü sağlanmış olur. Bu yolla anabolik ve katabolik hücre fonksiyonları dengelenir, hasar görmüş proteinler ve istenmeyen gereksiz organeller ortadan kaldırılır. Bu yüzden otofaji, protein ve organellerin sayısal ve metabolik dengesi ve kalitesi için gerekli olan önemli bir kontrol mekanizmasıdır. Örneğin, otofaji ile sindirilen organellerin bileşenleri geri dönüştürülerek, hücrenin büyümesi ve gelişmesine katkı sağlamak için kullanılır (Mizushima, 2007).

Otofaji bozuklukları vücudu toksik etkiye maruz bırakır. Bu yüzden bu bozuklukların; kanser, karaciğer bozuklukları, enfeksiyon hastalıkları, nörodejeneratif hastalıklar, iskemik hastalıklar (inme, miyokart enfarktüsü) gibi pek çok hastalıkla bağlantılı olduğu düşünülmektedir. Otofaji araştırmalarının insan sağlığı için ve

hastalıkların oluşum, gelişim ve tedavileri için önemli olduğu belirtilmektedir (Shintani ve Klionsky, 2004).

Otofaji mekanizmasında yer alan başlıca proteinler şunlardır: **Atg5** (Otofaji ile ilgili 5 geni) Otofajik vezikül oluşturarak otofajik hücre ölümünde önemli bir rol oynar. Otofajik veziküllerde fagoforik membranın genişlemesinde rol oynayan önemli bir proteindir. **Sqstm1** (Sekansöz 1), otofajik degradasyonda rol oynar. Ubikitinasyon yoluyla sinyal kaskadlarını düzenleyebilir (Genecards, 2020).

2.5.2. İnsülin direncinde otofajinin önemi

Oksidatif stres, özellikle mitokondri ve hücrel proteinler olmak üzere organellerde, lipidlerde ve nükleik asitlerde hasara neden olur. Bu durum hem endoplazmik retikulum (ER) stresi, hem de otofajiyi başlatır (Simmons, 2007). Otofaji, mitokondri ve endoplazmik retikulumün yapısal ve fonksiyonel bütünlüğünün muhafaza edilmesinde ve reaktif oksijen türlerinin azaltılması için uyarlanmış bir mekanizmadır ve bu mekanizma ER stresini ortadan kaldırır (Ding ve ark., 2007). Otofaji, apoptozisi geciktirerek pankreatik β - hücrelerinin hayatta kalmasını sağlayarak beta hücre fonksiyonunun korunmasında önemli bir rol oynar (Watada ve Fujitani, 2015). Ayrıca, pankreas β hücrelerinde otofajik yolun bozulması, tip 2 diyabetin gelişmesine neden olduğu bildirilmiştir (Quan ve ark., 2012).

2.6. Antioksidan Durum

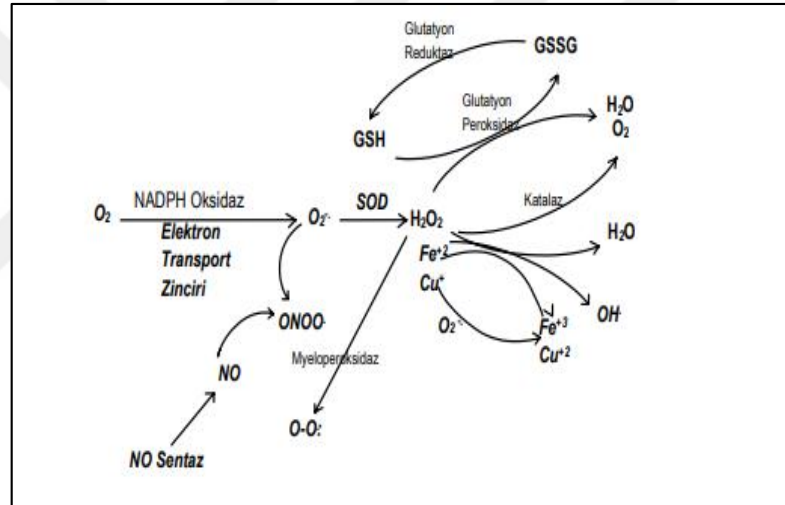
Serbest radikaller, düzensiz sayıda elektron içeren moleküllerdir ve kararsız yapıdadırlar. Kararlı hale gelmek için serbest radikal ürünleri olarak bilinen reaktif oksijen türleri (ROS) ve reaktif nitrojen türleri (RNS) bazen moleküler oksijenle etkileşmekte ve serbest oksijen radikallerini meydana getirmektedirler. Serbest radikaller, antioksidanlar tarafından dengede tutulabilir ancak daha fazla sayıda serbest radikal varsa; vücuttaki hücre çoğalmasına, hayatta kalmasına, DNA'ya ve proteinlere zarar görmesine neden olurlar (Preiser, 2012).

Serbest radikaller aerobik metabolizmanın fizyolojik ürünüdürler ve normal koşullar altında sinyalizasyon, programlanmış hücre ölümü-apoptozis, savunma

mekanizmasını harekete geçirmek gibi görevler için gerekli moleküllerdir. Kontrolsüz bir şekilde üretildiklerinde doku hasarına, biyomoleküllerin yapısının bozulmasına, enzim aktivitesinin engellenmesine ve hücre ölümüne neden olurlar (Çetin ve ark., 2011).

Bazı serbest radikal türleri; süperoksit ($\bullet\text{O}_2^-$), hidrojen peroksit (H_2O_2), hidroksil radikali ($\bullet\text{OH}$), nitrik oksit radikali ($\bullet\text{NO}$), organik hidroperoksit (ROOH), alkoksi ($\text{RO}\bullet$) ve peroksi radikalleri ($\text{ROO}\bullet$), hipokloröz asit (HOCl), peroksinitrit (ONOO^-)'tir (Fang ve ark., 2002).

Şekil 7'te serbest radikallerin oluşumunu ve enzimatik etkisi şematik olarak özetlenmiştir (Vincent ve ark., 2004).



Şekil 7. Serbest radikallerin oluşumu ve enzimatik etki.

Oksidatif stres oluşumunu artırabilecek bazı faktörler; hava kirliliği, obezite ve bağlı olduğu hastalıklar; yağ, şeker ve işlenmiş gıdalardan yüksek beslenme, ultraviyole ışınlar, radyasyon, stres, kronik enfeksiyonlar, tütün dumanı, alkol tüketimi, bazı ilaçlar, pestisitler veya endüstriyel kimyasallardır (Hermsdorff ve ark., 2011).

2.6.1. Antioksidan durumun klinik önemi

Oksijen ve azot kaynaklı serbest radikaller birçok hücre içi mekanizmanın düzenlenmesinde kilit bir rol oynamaktadır. Ayrıca çeşitli hücrel sinyal yollarına önemli ölçüde katkıda bulunacak yararlı biyolojik etkilerinin de olduğu tespit edilmiştir

(He ve Zuo, 2015). Az miktarlarda üretilen serbest radikallerin; enfeksiyonlara karşı savunma, büyüme faktörü sinyallerinin aktivasyonu; hücre içi depolardan Ca'nın salınımı, damar düz kaslarının kan basıncını düzenlemesi, immun yanıt oluşturmak gibi etkileri vardır (Dröge, 2002).

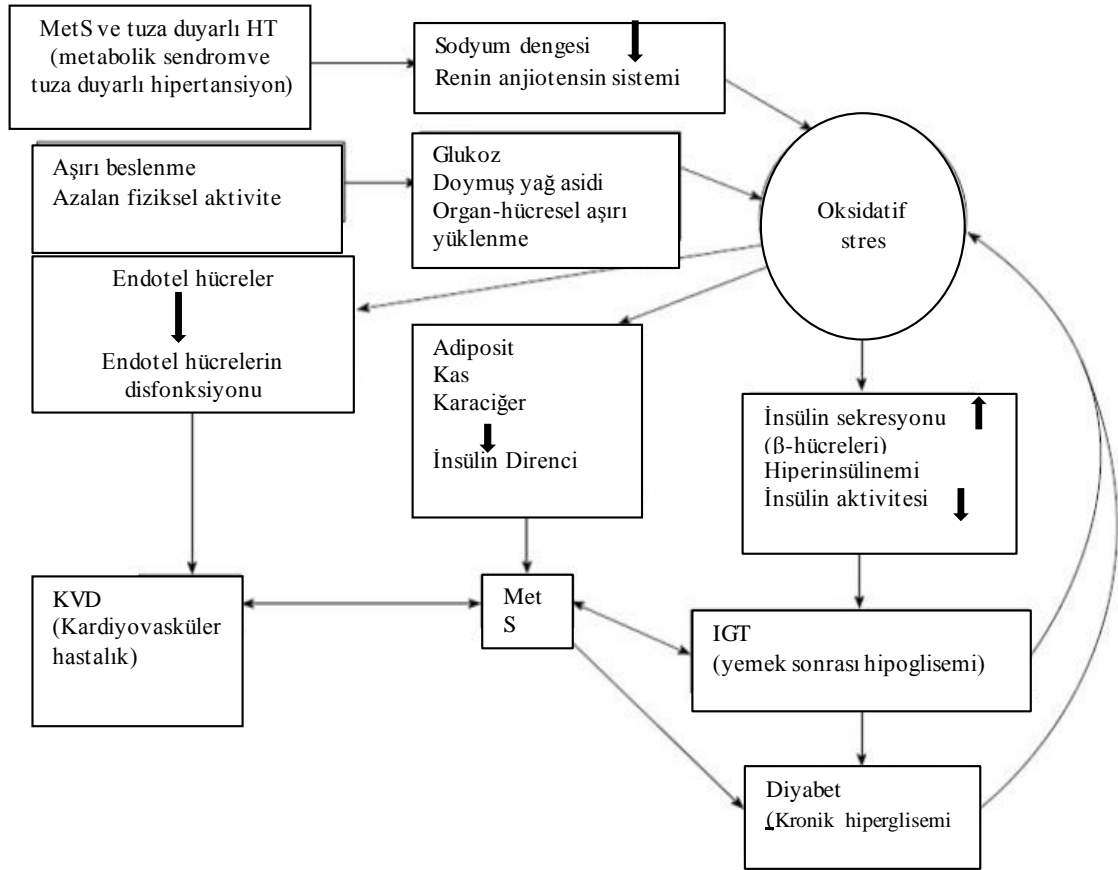
Bununla birlikte, uzun süreli oksidatif stres vücudun, hücre membran bütünlüğünün bozulmasına, proteinlere, DNA'ya zarar verir, yaşlanma ve hücre ölümüne sebep olacak şekilde biyolojik işlev kaybı gibi olaylara neden olur. Oksidatif hasar, yaşlanmanın yanı sıra ateroskleroz (damar sertliği), kanser, inflamasyon, obezite, iskemi, reperfüzyon hasarı ve nörodejeneratif hastalıklar dahil olmak üzere çeşitli hastalıklarla ilişkilidir. Ayrıca oksidatif stresin diyabet ilerlemesinde rolü olduğu bildirilmiştir. Hiperglisemi ve oksidatif stres arasında yakın ilişki olduğu çeşitli çalışmalarla da desteklenmiştir (Nilgün ve ark., 2006; Robertson ve ark., 2004).

Oksidatif stresin göstergesi olan başlıca proteinler şunlardır: **Gpx1** (Glutasyon Peroksidaz 1), bu gen tarafından kodlanan protein, üyeleri organik hidroperoksitlerin ve hidrojen peroksitin (H_2O_2) glutasyon tarafından azaltılmasını katalizleyen ve hidrojen peroksitin detoksifikasyonunda görev yapar ve en önemli antioksidan enzimlerden biridir. **Sod1** (süperoksit dismutaz 1), bu gen tarafından kodlanan protein, bakır ve çinko iyonlarını bağlar ve vücuttaki serbest süperoksit radikallerinin yok edilmesinden sorumludur. Süperoksit radikallerini moleküler oksijene ve hidrojen perokside dönüştürmek için homodimer olarak işlev gören çözümlü bir sitoplazmik proteindir (Genecards, 2020).

2.6.2. İnsülin direncinde antioksidan durumun önemi

Oksidatif stres, insülin direncinde önemli bir mekanizma olarak görülmektedir. *In vitro* araştırmalarda, endotel ve düz kas hücreleri yüksek yoğunlukta glukoz bulunduran bir ortamda bekletildiğinde, serbest radikallerin ortaya çıktığı gözlenmiştir (Robertson ve ark., 2004). Ayrıca çeşitli araştırmalarda, hücrelerin reaktif oksijen türlerine maruz kalması sonucu beta hücrelerinde disfonksiyon yaşandığı ve insülinin sinyal iletiminin engellendiği belirtilmektedir. Bu durum insülin direncinin ve diyabetin oksidatif stres ile bağlantısını göstermektedir (McMurray ve ark., 2016; Baz, 2014).

Şekil 8’de, hipertansiyon, metabolik sendrom, obezite, az fiziksel aktivitenin oksidatif stres oluşumuna etkisi ve insülin direnci oluşumunun bağlantısı gösterilmiştir (Tangvarasittichai, 2015).



Şekil 8. Oksidatif stresi tetikleyen durumlar ve insülin direnci döngüsü.

2.7. İnflamasyon

İnflamasyon, vücudun enfeksiyon, hastalık ve doku hasarı gibi durumlara verdiği doğal tepkidir. Aşırı veya devam eden inflamasyon ağrıya ve doku hasarına neden olabilir ve vücudun organlarının normal çalışmasını engelleyebilir (Kuralay ve Çavdar, 2006).

İnflamasyon iki ana tipe ayrılır:

Akut inflamasyon: Genellikle kısa (ancak sıklıkla şiddetli) vadeli bir cevaptır ve iki hafta veya daha kısa sürede ortaya çıkar. Ağrı ve kızarıklık, ateş, şişkinlikle kendini gösterir. Tedavi edildiğinde belirtiler ortadan kalkar.

Kronik inflamasyon: İltihaplanmaya neden olan ajan uzun bir süre devam ederse, iltihap kronik hale gelir. Genellikle daha az şiddetli inflamasyon olarak belirtilmektedir. Genellikle altı haftadan uzun sürer. Yaralanma olmadığında bile oluşabilir ve hastalık ya da yaralanma iyileştiğinde bitmeyebilir. Osteoartrit, metabolik sendrom, depresyon gibi hastalıkların yanında obezite, sağlıksız beslenme, hareketsizlik, stres, sigara ve aşırı alkol tüketimi gibi etkenler kronik inflamasyona neden olabilir (Jellinger ve ark., 2017).

İnflamasyon, çeşitli tetikleyicilere sahip olabilir:

- Yanma veya kesme gibi doku hasarı
- Trombositlerle pıhtı oluşumu
- Yabancı bir maddenin varlığı
- Çeşitli kimyasallar
- Mikrobiyal enfeksiyon
- Bazı hücre ölümü biçimleri (Jellinger ve ark., 2017).

2.7.1. İnflamasyonun klinik önemi

İnflamasyon vücutta bir savunma mekanizmasıdır. Bağışıklık sistemi; hasar görmüş hücreleri, tahriş edici maddeleri ve patojenleri tanır ve iyileşme sürecini başlatır. İnflamasyon koruyucu immünolojik hafızanın oluşması için önemlidir (Nathan ve Ding, 2010).

Kronik inflamasyon etki bakımından uzun sürelidir ve koruyucu yanıt olarak gelişir. Eğer uyarıcı organizmada inflamasyonu tetiklerken eşik değeri aşırsa, o zaman sistemik inflamasyon bulguları meydana çıkar ve kanser, tip 2 diyabet, yaşlanma, otoimmün hastalıklar, kalp rahatsızlıkları, nörodejeneratif hastalıklara sebebiyet verebilir. Bu yüzden inflamasyon kontrolü önem taşır. Sistemik inflamasyonu etkileyen beslenme ve yaşam tarzı ile ilgili faktörlerin iyileştirilmesi, morbidite ve mortaliteyi azaltmada yardımcı olabilir (Huang ve ark., 2016).

İnflamasyon olaylarında önemli rolü olan markırlardan bazıları şunlardır: IL-1 β (İnterlökin 1 Beta), bu sitokin, inflamatuvar yanıtın önemli bir aracıdır. Merkezi sinir sistemindeki bu sitokin tarafından siklooksijenaz-2'nin (Ptgs2/Cox2) uyarılmasının inflamatuvar ağrı ve aşırı duyarlılığa katkıda bulunduğu bulunmuştur. Sitokinler,

bağışıklık tepkisinin ana aracıları olan proteinli sinyal bileşikleridir. TNF- α (Tümör Nekroz Faktörü), bu gen, tümör nekroz faktörü (TNF) süper familyasına ait çok fonksiyonlu bir proinflamatuar sitokini kodlar. Bu sitokin esas olarak makrofajlar tarafından salgılanır. Sitokinler ve stres gibi uyarılara hücrel yanıtarda yer alır ve enfeksiyonlara karşı immünolojik yanıtın düzenlenmesinde anahtar rol oynar (Genecards, 2020).

2.7.2. İnsülin direncinde inflamasyonun önemi

Tip 2 diyabetli ve obez hastalarda sık rastlanan karın içi yağ dokusu artışı, düşük seviyede seyreden inflamatuvarın önemli bir belirteçidir. Hiperglisemi ve yağ hücreleri (adipositler), dolaşımda bulunan sitokinlerin (iltihabı tetikleyen maddeler) yoğunluğunu tetiklemektedir (Nikolajczyk ve ark., 2011).

İmmün hücreler olarak adlandırılan makrofajların; tümör nekroz faktörü- α (TNF- α), interlökin-6 (IL-6) ve interlökin-8 (IL-8) diyabetik ve insüline dirençli koşullarda yüksek seviyelerde olduğu bildirilmiştir (Roytblat ve ark., 2000).

Karaciğerde bulunan çeşitli immün hücre tiplerinin yoğunluğu iltihap kaynaklı insülin direncinde iyi bir gösterge olabilir. Örneğin, NKT denilen doğal öldürücü hücre T hücrelerinin sayısı; obez ve leptin eksikliği bulunan farelerde veya yüksek yağlı diyet (HFD) ile beslenen farelerin yağlı karaciğerlerinde azaldığı belirlenmiştir (Guebre-Xabier ve ark., 2000). Yapılan çalışmalar göz önüne alındığında, oluşan düşük dereceli inflamasyonun yani iltihaplanmanın, insülin hormonunun sinyalini azaltmada etkili bir ilişkisi olduğu belirlenmiştir (Festa ve ark., 2002).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereçler

3.1.1. Hayvan materyali

Çalışmada Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edilen, 42 adet 200–250 g ağırlığında Wistar-Albino ırkı erkek rat kullanıldı. Denekler rastgele her biri 7 rattan oluşan; kontrol (K), kinoa verilen (Q), insülin direnci oluşturulan (İ), insülin direnci oluşturulup kinoa verilen (İQ), insülin direnci oluşturulup kontrol tedavi için metformin verilen (İM), kinoa verilip insülin direnci oluşturulan (Qİ) grup olmak üzere altı deneme grubu olarak ayrıldı. Ratlar 13 günlük deneme süresince 12 saat karanlık/aydınlık uygulanmış, sıcaklığı $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$ olarak ayarlanmış odalarda, önlerinde sürekli olarak yem ve taze su bulunan kafeslerde barındırıldı.

3.1.2. Kullanılan alet ve malzemeler

<u>Cihaz</u>	<u>Marka</u>	<u>Model</u>
Mini santrifüj	Mrc	Ecen-6
Magnetik hot plate	Qls-stir mix	Mshp-550
qRT-Pcr cihazı	Qiagen	Rotor gene
Spektrofotometre	Biodrop	Nanodrop
PH metre	Hanna	H183141
Güç kaynağı	Cleaver	Nanopac-300
Homojenizatör	Ika	D1 25 basic
Kesintisiz güç kaynağı	İnform	Guard Ups
Mikrodalga fırın	Arzum Hot wave	Ar257
Buzdolabı (+4 °C)	Profilo	Profilo
Derin dondurucu (-20 °C)	İndesit	İndesit
Derin dondurucu (-80 °C)	İlshin biobase	Sanyo
Soğutmalı santrifüj	Universal	320R

Distile su cihazı	Merck	Millipore-Q3uv
Hassas terazi	Radwag	220.R2
Kronometre	Elabscience	Elabscience
Karıştırıcı Vorteks	Mrc	Sı-100N
Elisa okuma cihazı	Anthos Zenyth	200 rt
Şeker ölçüm cihazı	Lifecek	Silver Gh82
Falkon tüp	Spl	15 ml'lik
Petri kabı	Isolab	60x15 mm
Otomatik Pipetler	Eppendorf	10, 200, 1000 µl'lik
Pcr tüp	Biologix	60-0082 (200 µl)
Pipet uçları	Biologix	10, 200 ve 1000 µl'lik
Ependorf tüp	Spinwin	E500113 (1.5 ml'lik)
Ependorf tüp	Spinwin	E500123 (2 ml'lik)
Bistüri	Plusmed	50835 (20'lik)
Kan alma tüpü jelli	Vacusera	Hm0780
Eldiven	Perfect touch	Nitril
Elektroforez tankı	Biocom direct	Msmmini
Enjektör	Ayset	1 ml
Otoklav şişesi	SH	Boro 3.3

3.1.3. Kullanılan kimyasal maddeler

Borik asit	Vivantis	PR 0607
Tris baz	Vivantis	PR 0612
EDTA	Vivantis	PC 0706
Sodyum hidroksit	Sigma	S8045
Agaroz	Vivantis	PC 0701
Redgel	İnvitrogen	15585-011
Brom fenol mavisi	Amresco	115-39-9

cDNA sentez kiti	Wizbio Wizscript	W2211
Dnaz	Geneall Riboclear	396-005
Rat insülin Elisa kit	Finetest	ER1113
Trizol	Wizbio wizol	W76100
Fosfat tamponu (PBS)	Sigma	P4417
Kloroform	Sigma	242162, 5L
İzopropil alkol	Merck	109634
Etil alkol (%75)	Merck	100986.2500
Mastermiks	Wizbio Wizpure	W1711R-5
Primer	Sentegen	50nmol
RNA stabilizatör	Geneall- RiboSaver	ST00039
Ketamin	Richter pharma	Ketasol
Ksilazin	Bayer	Rompun
Kinoa	Yayla	Beyaz kinoa
Deksametazon	Dexoject tüm ekip	H02AB02
Metformin	Sandoz	Glukofen
DNaz RNaz free su	Nzytech	MB111001
10XTBE solüsyon (pH:7,5)	Tris baz (54 gr), borik asit (27,5) ve 20 ml EDTA (0,5 M) steril distile suda çözülerek 1 litreye tamamlanmıştır.	
%0,7'lik agaroz	0,7 gr agaroz, 100 ml 1XTBE içerisinde mikro dalga fırın yardımıyla eritilerek hazırlandı. İçerisine 5 µl redgel karıştırıldı.	

3.2. Yöntem

3.2.1. Deneme gruplarının hazırlanması

İnsülin direnci oluşturulacak ratlara 7 gün boyunca intraperitoneal (ip.) olarak enjeksiyonla deksametazon 1 mg/kg/gün uygulandı (Rafacho ve ark., 2014, Martinez ve ark., 2016; De Souza Cardoso ve ark., 2018).

Normal standart yem içeriği; Nem (%12,8), ham protein (%23), ham yağ (%2,7), ham selüloz (%6,5), ham kül (%7,8), sodyum (%0,4), dikalsiyum fosfat, kalsiyum karbonat, sodyum klorür, sodyum bikarbonat, vitamin A, 6 mikro element karışımından meydana gelmektedir (Bayramoğlu Yem ve Un Sanayi, Erzurum). Kinoa içermeyen gruplar ise standart normal yem ile beslendi.

Kinoa yem içeriği; Kinoa tohumları öğütülerek toz haline getirildi, normal standart yem de toz haline getirildi, ikisi ağırlıkça %50-%50 olacak şekilde suyla karıştırılarak katı bir hamur elde edildi. Yem makinasından geçirilerek kurumaya bırakıldı böylece rat yemlerine eşdeğer bir pellet yem elde edilmiş oldu. Kinoa içeren gruplar bu yem ile beslendi (Pasko ve ark., 2010a). Deneme grupları aşağıdaki gibi düzenlendi (Tablo 6).

1. Grup (Kontrol-K): Rastgele seçilen yedi adet rat kontrol grubu olarak ayrıldı. Bu grubun ilk kan şekeri düzeyi kuyruktan alınan kanda tespit edildi. İntraperitoneal (ip.) yoldan 7 gün boyunca 45 mg/kg/gün serum fizyolojik enjekte edildi. Bu grup standart normal yem ile beslendi. Çalışma sonunda kalpten kan usulüne göre alındı.

2. Grup (*Chenopodium Quinoa Willd-Q*): Yedi adet rata 6 gün süresince kinoa tohumu (%50) ve normal standart yem (%50) içeren yeni bir karışım pellet yem verildi. Bu yemden 35 g/kg/gün miktarda kinoa tükettiği gözlemlendi (Pasko ve ark., 2010a). Çalışma sonunda kalpten kan usulüne göre alındı.

3. Grup (İnsülin direnci-İ): Yedi adet rata 7 gün boyunca deksametazon 1 mg/kg/gün (ip.) uygulandı. Son uygulamanın yapılmasından 2 saat sonra kuyruk veninden alınan kan örneklerinde glukoz düzeyleri saptandı (Biyosensor şeker ölçüm

cihazı ve stripleri, Lifecheck, Türkiye). Bu grup standart normal yem ile beslendi. Çalışma sonunda kalpten kan usulüne göre alındı.

4. Grup (İnsülin direnci+ *Chenopodium Quinoa Willd-İQ*): Yedi adet rattan oluşan gruba 7 gün boyunca deksametazon 1mg/kg/gün (ip.) uygulandı. Son uygulamanın yapılmasından 2 saat sonra kuyruk veninden alınan kan örneklerinde glukoz düzeyleri saptandı. Yedi adet rata 6 gün süresince kinoa tohumu (%50) ve normal standart yem (%50) içeren yeni bir karışım pellet yem verildi. Bu yemden 26 g/kg/gün miktarında kinoa tükettiği gözlemlendi ve deneme 13. güne tamamlandı (Pasko ve ark., 2010a). Çalışma sonunda kalpten kan usulüne göre alındı.

5. Grup (İnsülin direnci+metformin-İM): Yedi adet rattan oluşan gruba 7 gün boyunca intraperitoneal olarak enjeksiyonla deksametazon 1 mg/ kg/gün uygulandı. Son uygulamanın yapılmasından 2 saat sonra kuyruk veninden alınan kan örneklerinde glukoz düzeyleri saptandı. Bu grup standart normal yem ile beslendi. Toz haldeki metformin (40 mg/kg/gün) şeklinde suda eritilerek, ağız gavajı ile 6 gün verildi ve deneme 13. güne tamamlandı. (Fofie ve ark., 2018). Çalışma sonunda kalpten kan usulüne göre alındı.

6. grup (*Chenopodium Quinoa Willd*+İnsülin direnci-Qİ): Yedi adet rattan oluşan gruba 6 gün süresince kinoa tohumu (%50) ve normal standart yem (%50) içeren yeni bir karışım pellet yem verildi. 51 g/kg/gün miktarında kinoa tükettiği gözlemlendi (Pasko ve ark., 2010a). Daha sonra bu gruba 7 gün boyunca deksametazon 1 mg/kg/gün (ip.) uygulandı. Son uygulamanın yapılmasından 2 saat sonra kuyruk veninden alınan kan örneklerinde glukoz düzeyleri saptandı ve deneme 13. güne tamamlandı. Çalışma sonunda kalpten kan usulüne göre kan alındı.

Tablo 6. Deneme gruplarının düzenlenmesi.

Grup	K	Q grubu	İ grubu	İQ grubu	İM grubu	Qİ grubu
Serum Fizyolojik	45 mg/kg/gün					
Kinoa		35 gr/kg/gün		26 gr/kg/gün		51 g/kg/gün
Deksameta zon			1 mg/kg/gün	1 mg/kg/gün	1 mg/kg/gün	1 mg/kg/gün
Metformin					40 mg/kg/gün	
Gün	7	6	7	7+6	7+6	6+7

3.2.2. Kan örneklerinin toplanması

13 günlük deneme sürecinden sonra ketalar anestezi altında hayvanların kalplerinin sol ventrikülünden, jelli cam serum tüplere kan alındı. Jelli cam serum tüplerine alınan kanlar 3000 devirde +4°C’de 10 dakika süreyle santrifüj edildi ve ayrılan serum örnekleri ependorf tüplere alındı. Serumlar, buz aküleri bulunan köpük kutu içine konularak biyokimya analizi için hemen Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi hayvan hastanesine götürülüp analiz ettirildi.

3.2.3. Dokuların toplanması

Steril ortamda, sakrifiye edilen ratlardan steril bistürü ve pens yardımıyla alınan yaklaşık 200 mg karaciğer dokusu 2 ml steril Dnaz Rnaz free tüplere konulduktan sonra, üzerini kaplayacak kadar RNA stabilizatör konuldu. Alınan dokular, içinde buz aküleri bulunan köpük kutulara konularak taşındı. Doku bulunan tüpler total mRNA izolasyonuna kadar -80 °C saklandı.

3.2.4. Doku homojenizasyonunun hazırlanması

Derin dondurucuda (-80 °C) saklanan dokular, oda sıcaklığında çözülmeye bırakıldı ve yaklaşık 100 mg kadarı steril ependorf tüplere alındı. Dokuların üzerine 0,2 ml steril fosfat tamponu eklenek homojenize edildi. Homojenize edilen dokular 1500

rpm'de 4 °C derecede 10 dk santrifüj edildi. Tüpün üstünde kalan sıvı kısım atıldı ve hemen total mRNA izolasyon aşamasına geçildi.

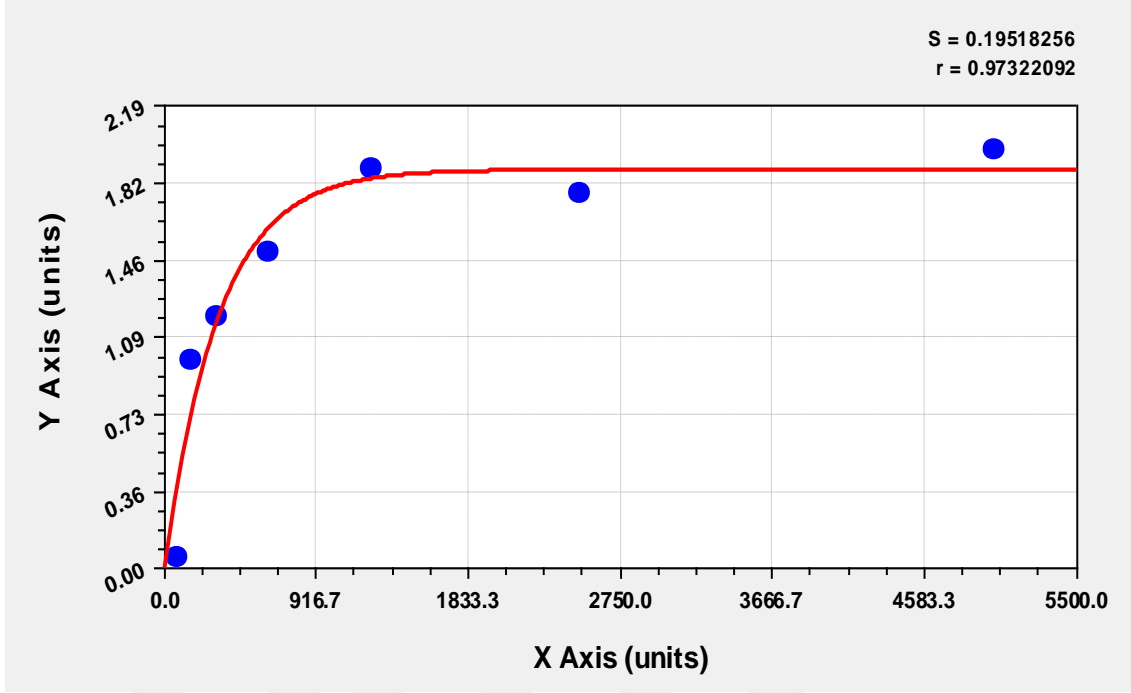
3.2.5. Biyokimyasal analizler

Serum örneklerinde kan glukoz, ALT, AST, ALP, total kolesterol, total protein, üre, kreatinin, tayinleri ticari kit kullanılarak oto analizör cihazında yapıldı (BS-120 mindray, Vietnam). Elde edilen veriler istatistiksel olarak değerlendirildi.

3.2.6. İnsülin düzeyinin ölçülmesi

Serum insülin düzeylerinin belirlenmesi için Rat INS ELISA Kit (FineTest, Code Number: ER1113, Size: 96T) kullanıldı. Bu ticari kitin kullanım tekniği aşağıda belirtildi:

1. Belirlenen kuyucuklara, standartlar ve numuneler 100 µl eklendi ve 37°C'de 90 dakika inkübe edildi.
2. İnkübasyondan sonra her bir kuyucuğa biyotin etiketli antikor çalışma çözeltisi 100 µl olarak ilave edildi ve 37°C'de 60 dakika inkübe edildi.
3. Kuyucuklar içi dökülerek yıkama tamponu ile 3 kez yıkandı.
4. Daha sonra her bir kuyucuğa 100µl HRP-Streptavidin konjugatı eklendi ve 37°C'de 30 dk inkübasyon yapıldı.
5. İnkübasyondan sonra kuyucuklar dökülerek 5 kez 300 µl yıkama tamponu ile yıkandı.
6. Daha sonra her bir kuyucuğa 90 µl substrat eklendi ve 20 dakika karanlıkta 37°C'de inkübasyona tabi tutuldu.
7. 50 µl durdurma solüsyonu eklenerek, 450 nm'de absorbansı okundu (Anthos Zenyth 200 rt Elisa, USA).
8. İnsülin standartlarının optik dansitelerine göre standart eğri grafiği aşağıdaki şekilde bulundu. Bu eğri formülüne göre örneklerdeki insülin miktarı belirlendi (Şekil 9).



Şekil 9. İnsülin analizinin standart eğrisi.

3.2.7. Total mRNA izolasyonu

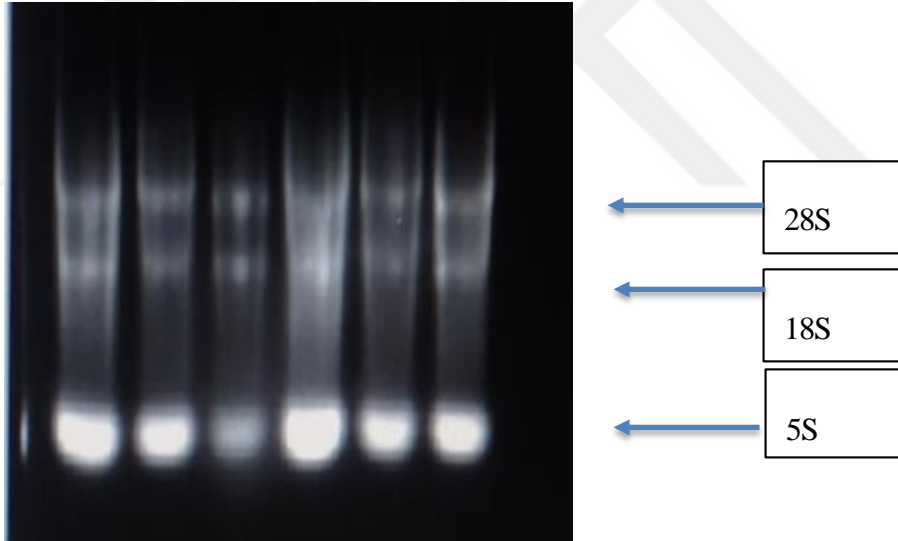
Karaciğer dokuları çalışma gününe kadar -80°C 'de saklandı. Çalışma günü dokular eritilerek homojenat hazırlandı ve izolasyon işlemine geçildi. RNA izolasyon işleminden önce kullanılan kimyasallar $+4^{\circ}\text{C}$ 'de soğutuldu. Homojenat hazırlandıktan sonra santrifüj edilen dokuların üzerindeki PBS pipet yardımıyla atıldı. Pellet üzerine 1 ml soğuk trizol reagent ilave edilerek, doku lizati pipet yardımıyla iyice homojenize edildi. Nükleproteinlerin tamamen parçalanması için her bir tüpü 20'şer sn olmak üzere 3 kez vorteksleyip toplamda 5-10 dk oda sıcaklığında bekletildi. Sonra 3500 rpm'de 10 dk santrifüj edildi. Üstte kalan süpernatant 1,5 ml'lik steril yeni bir ependorf tüpe aktarıldı ve pellet kısmı atıldı.

Süpernatant üzerine 0,2 ml soğuk kloroform ilave edilerek 15 sn vortekslendi ve 3 dk oda sıcaklığında inkübe edildi. Sonra numuneler $12000 \times g$ 'den fazla olmayacak şekilde 15 dk santrifüjlendi. Santrifüj sonrasında karışım üç fazlı bir yapı halini almakta; en altta kloroformlu faz, ortada hafif beyazımsı interfaz ve en üstte RNA'nın bulunduğu şeffaf faz. Üstte kalan şeffaf faz mikropipet yardımıyla dikkatlice alınarak temiz steril bir 1,5 ml'lik ependorf tüpe aktarıldı üzerine 0,5 ml izopropil alkol ekleyip pipet yardımıyla iyice karıştırıldı. 10 dk oda ısısında inkübe edildikten sonra $12000 \times g$ 'den

fazla olmayacak şekilde 10 dk 4 °C’de santrifüjlendi. Santrifüjden sonra tüpün dibinde jel benzeri bir pelet oluştu. Tüpün üstü tamamen atıldıktan sonra jel benzeri pelet olan RNA, 1 ml %75’lik etil alkol ile vorteksenerek yıkandı. 7500 x g’den fazla olmayacak şekilde 5 dk +4 °C’de santrifüj edildi. Bu yıkama işlemi iki defa tekrarlandı.

Üst kısım atılarak pelet, hücre kültürü laminer kabinde 15 dk tüpün ağzı açık bırakılarak bekletildi. Kuruma işlemini takiben RNA 30-50 µl steril Dnaz/Rnaz free su ile çözüldü (Chomczynski ve Mackey, 1995). Agaroz jelde yürütmek için 5 µl RNA 200 µl’lik tüpe alındı geri kalanı ise cDNA yapılmak üzere hemen -80 °C’ye kaldırıldı.

Total RNA’larda parçalanma olup olmadığını kontrol etmek için elde edilen RNA’dan 3-5 µl alındı, gelred eklenerek %0,7’lik agaroz jel elektroforezi ile yürütme işlemi yapıldı. Yürütme sonrasında RNA’ların fotoğrafları çekildi. 28S, 18S ve 5S RNA görüntüsü net şekilde gözlemlendi (Şekil 10).



Şekil 10. Total RNA’nın jel görüntüsü.

Total RNA’nın kantitatif değerlendirilmesinde BioDrop marka nanodrop spektrofotometre cihazı kullanıldı. Total RNA’nın 260 ve 280 nm’de ki absorbansı nükleik asitlerin miktarının bir ölçüsüdür. Bu değerlerle RNA’nın hem miktarı hem de saflığı saptandı.

cDNA işlemine geçmeden önce elde edilen RNA’lara, genomik DNA’yı uzaklaştırmak için gDNA eliminasyon protokolü uygulandı. Aşağıda gDNA eliminasyon işlem basamakları gösterilmiştir:

- 50 µl RNA
- 5 µl DNaz I tamponu
- 1 µl DNaz I

Geneall-RiboclearTM Plus protokolüne göre, bu karışım 0,2 ml'lik mikrosantrifüj tüpünde karıştırıldıktan sonra 10 dk oda ısısında bekletildi. gDNA'sı uzaklaştırılmış RNA'lar cDNA işlemine kadar -80°C'de muhafaza edildi.

3.2.8. Komplementer DNA (cDNA) sentezi

Ekspresyon analizinde kullanmak amacıyla, qRT-PCR cihazında cDNA sentezi gerçekleştirildi. WizScript cDNA Sentez Kit (Wizbio WizScript cDNA Sentez Kiti, Kore) protokolüne göre, cDNA karışımı her bir tüpte 10 µl olacak şekilde 200 µl'lik PCR tüpünde hazırlandı (Tablo 7).

Tablo 7. cDNA sentezinde kullanılan bileşenler ve miktarları.

cDNA sentez bileşenleri	Miktar
Reaksiyon tamponu	2 µl
dNTP	1 µl
Random heksamer	2 µl
RTaz	1 µl
RNaz Free su	3.5 µl
RNaz inhibitör	0.5 µl
Toplam hacim	10 µl

Yukarıdaki tabloda hazırlanan cDNA karışımı üzerine gDNA eliminasyonu yapılmış RNA'dan 10 µl eklenerek karıştırıldı. Rotor-Gene Q Software-Run cihazı ile reverse transkripsiyon gerçekleştirildi. Wizscript cDNA sentez protokolüne göre aşağıdaki şekilde çalışıldı (Tablo 8).

Tablo 8. cDNA sentezinde uygulanan sıcaklık ve süreler.

Sıcaklık	Süre
25°C'de	10 dk
37°C'de	120 dk
85°C'de	5 dk
25°C'de	1 dk

Elde edilen cDNA'lar qRT-PCR işlemine kadar -20°C'de saklandı.

3.2.9. qRT-PCR analizleri

Tüm gruplarda rat karaciğer dokusundan elde edilen RNA izolasyon ürünlerinde; antioksidan (Gpx1, Sod1), inflamasyon markırları (IL-1 β , TNF- α) ve apoptotik (Bcl2, Bax, Casp3), otofajik (Atg5, Sqstm1) yollarda görev alan önemli genlerin ekspresyonu real time-PCR yöntemi ile belirlendi. Elde edilen cDNA'lar hedef gen bölgesine özgü olarak tasarlanmış primerler (Sentegen, Türkiye) yardımıyla quantitiy gerçek zamanlı-PCR (Qiagen, Rotor Gen, USA) cihazı kullanılarak çoğaltıldı.

qRT-PCR işleminde Wizbio Wizpure™ qPCR Mastermiks (SYBR) kit kullanıldı. Bu protokole göre, PCR tüplerine her bir örnek için aşağıdaki karışım hazırlandı (Tablo 9).

Tablo 9. Real-time PCR'da kullanılan karışımın bileşenleri ve miktarları.

Real time PCR bileşenleri	Miktar
Mastermiks	10 μ l
Forward Primer	1 μ l
Reverse Primer	1 μ l
Su (Nükleaz-Free)	7 μ l
cDNA	1 μ l
Toplam Hacim	20 μ l

PCR'da kullanılan reaksiyon içerikleri hem hedef hem de kontrol geni (housekeeping gen) için aynıdır. Kontrol geni olarak gliseraldehit 3-fosfat dehidrojenaz (Gapdh) kullanıldı. Her primerin konsantrasyonu, 10 μ M olacak şekilde sulandırıldı ve -80°C'de muhafaza edildi. Aşağıda, qRT-PCR analizinde kullanılan ekspresyonu araştırılan genlere ait forward ve reverse primerlerine ait baz dizimleri verilmiştir (Tablo 10).

Tablo 10. Ekspresyon analizinde kullanılan primerler ve baz dizimleri.

GEN	FORWARD (5'-3')	REVERSE (5'-3')
Gpx1	TCCACCGGTATGCCTTCTC	TCTCTTCATTCTTGCCATTCTCC
Sod1	GCTTCTGTCGTCTCCTTGCT	CATGCTCGCCTTCAGTTAATCC
IL-1 β	GGATGATGACGACCTGCTAGTG	CTTGTTGGCTTATGTTCTGTC
TNF- α	ACCACGCTCTTCTGTCTACTG	TGTCTTTGAGATCCATGCCA
Bax	TGCTACAGGGTTTCATCCAG	ATCCACATCAGCAATCATCC
Bcl2	ACCAGAATCAAGTGTTTCGTC	TCTTCATCTCCAGTATCCCACTC
Casp3	CGAAACTCTTCATCATTCAAGG	GAGCATTGACACAATACACGG
Atg5	CTATTTGACGCTGGTAACTGAC	CTGATGTGAAGGTTGTCTGG
Sqstm1	TGGTGGGAACCTCGCTATAAGTG	TATCTTCTGTGCCTGTGCTG
Gapdh	AACCCATCACCATCTTCCAG	GCCATCCACAGTCTTCTGAG

Belirlenen miktarlarda hazırlanmış bileşenleri içeren PCR tüpleri Real-time PCR cihazına (Qiagen, Rotorgene, USA) yerleştirildi ve aşağıdaki şekilde çalıştırılarak ilgili cDNA'lar çoğaltıldı (Tablo 11).

Tablo 11. PCR cihazı çalıştırma koşulları

Sıcaklık	Zaman	Döngü sayısı
95°C'de	5 dk	1 döngü (başlangıç denatürasyonu)
95°C'de	15 sn	} 40 döngü
53°C'de	1 dk	

Başlangıç denatürasyonu, mastermiks protokolüne göre yapıldı. Hedef genlerin baz uzunluğu yaklaşık olarak 140-180 bp aralığındadır. Çoğaltılan DNA'nın istenilen hedef gen bölgesi olup olmadığını anlayabilmek için PCR işleminin bitiminde Ramp: 50-99 (1'er derece artış), 90 °C'de 5 sn olacak şekilde erime eğrisi (Melting Curve) analizi yapıldı.

Her bir örnek qRT-PCR de üç bağımsız tekrar ile çalışıldı. Ct, amplifikasyonların logaritmik fazının başlangıcı itibariyle belirlendi. Ct (cycle threshold= eşik döngüsü), gerçek zamanlı PCR deneylerinde floresan sinyal miktarının gözlemlenebilmesi için gereken minimum değeri geçtiği döngü sayısına verilen addır. Ekspresyonlar arası farklılığın saptanmasında delta-delta Ct değerleri hesaplanarak $2^{-\Delta\Delta Ct}$ formülasyonu kullanılarak ekspresyonlar arası kat değişimleri (fold changes) hesaplanmıştır.

3.2.10. İnsülin direncinin hesaplanması

İnsülin direnci teşhisinde kullanılan HOMA-IR (Homeostasis model assessment of insulin resistance= İnsülin direncinin homeostaz modeli değerlendirilmesi) değeri; 8-10 saatlik açlık sonrası ölçülen kan şekeri ve insülin değerlerinden hesaplanan matematiksel bir formülün sonucudur. İnsülin direncinin hesaplanması, aşağıdaki formüle göre yapıldı (Salari ve ark., 2019).

$$\text{HOMA-IR} = \text{Açlık plazma glukoz (mg/dL)} \times \text{açlık plazma insülin ((}\mu\text{u/mL)}/405$$

3.2.11. İstatistiksel analiz

Çalışma sonunda serumlardan elde edilen gruplara ait tüm biyokimyasal veriler SPSS 22.0 paket programı kullanılarak çoklu karşılaştırma testi ile değerlendirildi. Tüm analizlerden elde edilen ham değerler, grupların ortalaması \pm standart hata şeklinde sunuldu.

Genlerin ekspresyon seviyelerini ölçmek için kontrol geni olarak gliseraldehit 3-fosfat dehidrojenaz (Gapdh) kullanıldı. Her bir örnek qRT-PCR de üç bağımsız tekrar ile çalışıldı. Bir Ct (cycle threshold), amplifikasyonların logaritmik fazının başlangıcı itibarıyla belirlendi. Kontrol grubunun Ct değerlerinin farklılığı ve tekrarlanan gruplar, uygun ekspresyonun belirlenmesinde kullanıldı. Ekspresyonlar arası farklılığın saptanmasında delta-delta Ct değerleri hesaplanarak $2^{-\Delta\Delta Ct}$ formülasyonu kullanılarak buradan ekspresyonlar arası kat değişimleri hesaplanmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Çalışma gruplarından elde edilen biyokimya sonuçları

Ratlara gruplara göre belirlenen maddelerin verilerek deneme oluşturulmasından sonra alınan kan örneklerindeki serumlarda ölçülen tüm biyokimya verileri aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo 12).

Tablo 12. Çalışma gruplarından elde edilen biyokimya sonuçları.

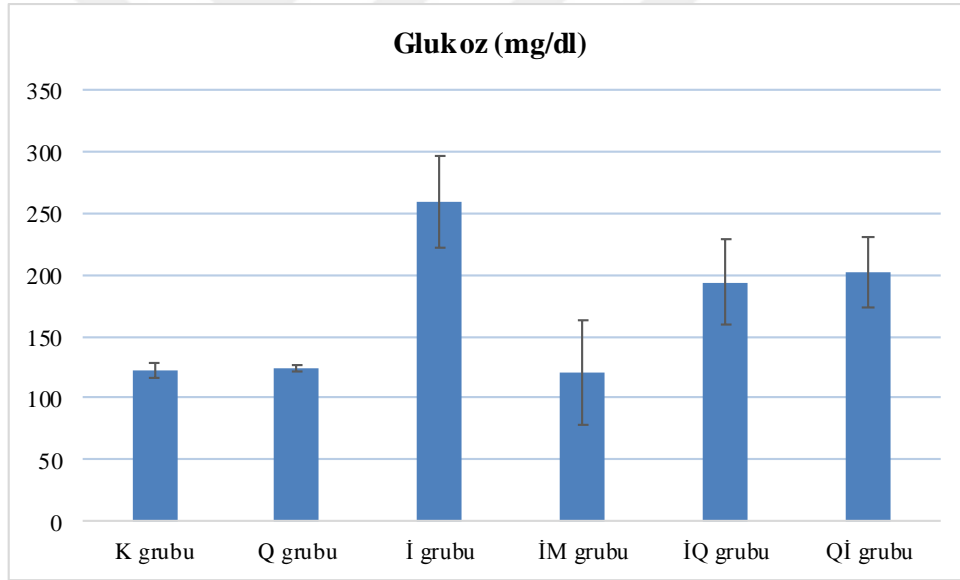
	K grubu	Q grubu	İ grubu	İM grubu	İQ grubu	Qİ grubu
Glukoz (mg/dl)	122,17±5,77a	124,29±2,14a	259,64±37,59b	121,37±42,27a	193,9±34,88ab	202,04±28,29ab
ALT (U/L)	73,83±4,17a	61,43±2,5a	297±80,16c	89±16,43ab	68,8±3,02a	180,17±29,76b
AST (U/L)	131,17±5,04a	119,43±3,78a	644,6±122,73b	254,6±63,68a	185,8±48,88a	172,6±34,61a
ALP (U/L)	198,4±63,25a	251,43±14,77a	316,83±14,08b	327,33±24,37b	286,4±48,17ab	287,6±79,96ab
T.Kolesterol (mg/dl)	55,62±2,57b	69,34±1,99b	68,39±11,21b	29,51±5,87a	53,48±8,96b	61,33±8,02b
T. Protein (g/dl)	8,27±0,14b	8,44±0,16b	10±0,23c	8,34±0,39b	8,18±0,34b	6,32±0,49a
Üre (mg/dl)	46,07±3,04ab	40,61±1,76a	63±9,26c	56,72±4,57bc	39,6±1,60a	35,78±1,68a
Kreatinin (mg/dl)	1,43±0,02b	1,51±0,01b	1,72±0,04c	1,56±0,06b	1,42±0,05b	1,17±0,09a
İnsülin (pg/ml)	9,53±0,29a	10,74±0,94ab	11,02±1,57ab	10,80±0,66ab	11,41±1,07b	11,61±1,56b
HOMA-IR	2,88±0,13a	3,29±0,12a	7,11±1,12b	3,26±0,82a	6,33±1,04b	6,57±1,25b

Aynı satırda farklı harfi alan grup ortalamaları arası fark önemlidir (p<0.05)

Tablo 13. Çalışma gruplarındaki kan glukoz düzeyleri (mg/dl).

Gruplar	(S±SE)	N
Kontrol grubu (K)	122.17±5.77a	7
Kinoa grubu (Q)	124.29± 2.14a	7
İR grubu (İ)	259.64±37.59b	7
İR+Metformin grubu (İM)	121.37±42.27a	7
İR+Kinoa grubu (İQ)	193.9±34.88ab	7
Kinoa+İR grubu (Qİ)	202.04±28.29ab	7

Çalışma sonucunda, kan glukoz düzeylerinin insülin direnci grubunda önemli oranda arttığı ($p<0.05$), insülin direnci oluşturulup metformin verilen grupta ise bu düzeylerin azaldığı ve kontrol grubuna yaklaştığı ($p<0.05$), sadece kinoa uygulanan grupta ise kontrol grubu düzeyinde olduğu görüldü (Tablo 13 ve Şekil 11).

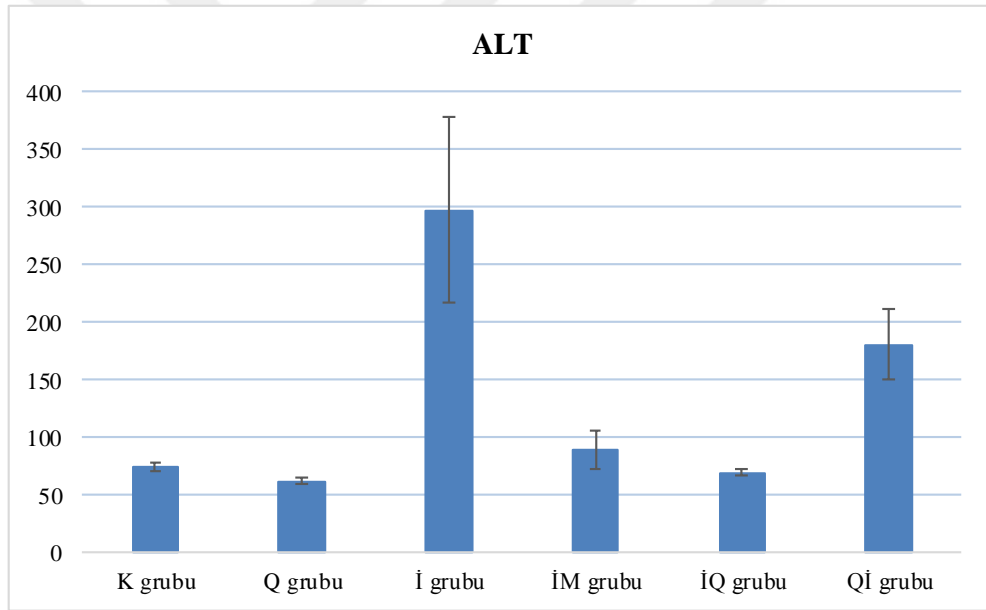


Şekil 11. Çalışma gruplarındaki kan glukoz düzeylerinin karşılaştırılması.

Tablo 14. Çalışma gruplarındaki alanin aminotransferaz (ALT) düzeyleri (U/l).

Gruplar	(S±SE)	N
Kontrol grubu (K)	73,83±4,17a	7
Kinoa grubu (Q)	61,43±2,50a	7
İR grubu (İ)	297,00±80,16c	7
İR+Metformin grubu (İM)	89,00±16,43ab	7
İR+Kinoa grubu (İQ)	68,8±3,02a	7
Kinoa+İR grubu (Qİ)	180,17±29,76b	7

ALT aktivitesinin insülin dirençli grupta önemli derecede arttığı ($p<0.05$), insülin direnci oluşturulup kinoa ve metformin uygulanan gruplarda önemli oranda azalarak ($p<0.05$) kontrole yaklaştığı gözlemlendi (Tablo 14 ve şekil 12).

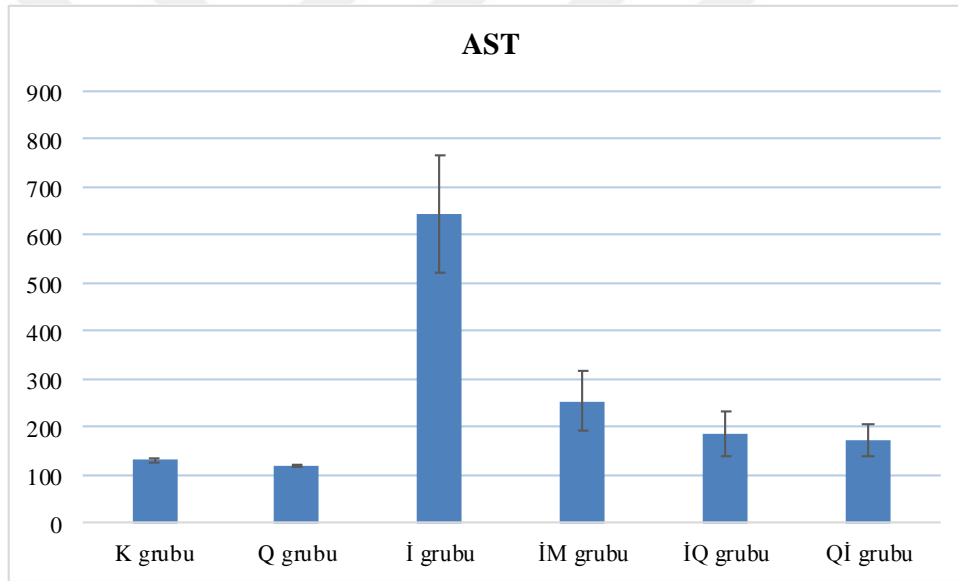


Şekil 12. Çalışma gruplarındaki ALT düzeylerinin karşılaştırılması.

Tablo 15. Çalışma gruplarındaki aspartat aminotransferaz (AST) düzeyleri (U/l).

Gruplar	(S±SE)	N
Kontrol grubu (K)	131,17±5,04a	7
Kinoa grubu (Q)	119,43±3,78a	7
İR grubu (İ)	644,60±122,73b	7
İR+Metformin grubu (İM)	254,60±63,68a	7
İR+Kinoa grubu (İQ)	185,80±48,88a	7
Kinoa+İR grubu (Qİ)	172,60±34,61a	7

AST aktivitesinin deksametazon verilen grupta önemli derecede arttığı ($p<0.05$), kinoa ve metformin uygulanan gruplarda ise önemli oranda azaldığı ($p<0.05$) ama kontrole göre halen yüksek olduğu gözlemlendi (Tablo 15 ve şekil 13).

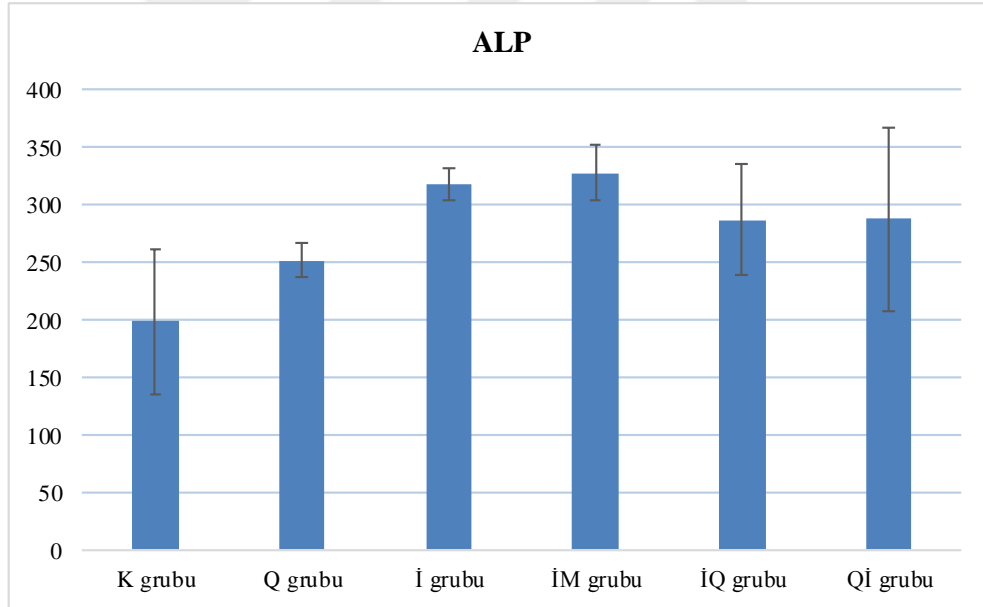


Şekil 13. Çalışma gruplarındaki AST düzeylerinin karşılaştırılması.

Tablo 16. Çalışma gruplarındaki alkalin fosfataz (ALP) düzeyleri (U/l).

Gruplar	(S±SE)	N
Kontrol grubu (K)	198,40±63,25a	7
Kinoa grubu (Q)	251,43±14,77a	7
İR grubu (İ)	316,83±14,08b	7
İR+Metformin grubu (İM)	327,33±24,37b	7
İR+Kinoa grubu (İQ)	286,40±48,17ab	7
Kinoa+İR grubu (Qİ)	287,60±79,96ab	7

ALP değerinin insülin direnci oluşturulan tüm gruplarda önemli oranda yükseldiği ($p<0.05$) insülin direnci oluşturulup kinoa verilen gruplarda eşit oranda azalma olduğu ($p<0.05$), metformin grubuna göre kinoaın daha etkili olduğu fakat kontrole göre yüksek olduğu gözlemlendi. Sadece kinoa grubunun ALP değeri kontrole göre yüksek ($p<0.05$) bulundu (Tablo 16 ve şekil 14).

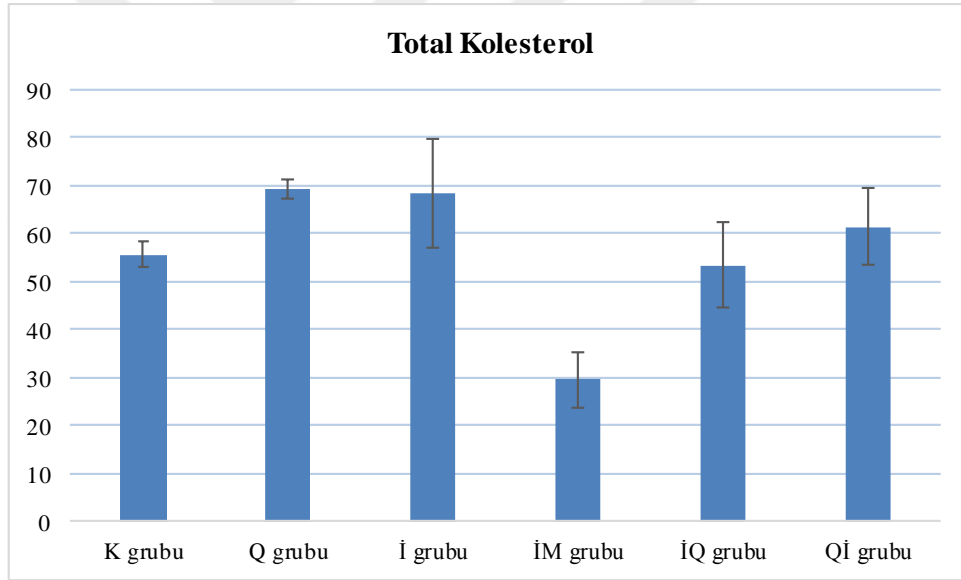


Şekil 14. Çalışma gruplarındaki ALP düzeylerinin karşılaştırılması.

Tablo 17. Çalışma gruplarındaki total kolesterol düzeyleri (mg/dl).

Gruplar	(S±SE)	N
Kontrol grubu (K)	55,62±2,57b	7
Kinoa grubu (Q)	69,34±1,99b	7
İR grubu (İ)	68,39±11,21b	7
İR+Metformin grubu (İM)	29,51±5,87a	7
İR+Kinoa grubu (İQ)	53,48±8,96b	7
Kinoa+İR grubu (Qİ)	61,33±8,02b	7

Total kolesterol insülin direnci ve kinoa+insülin direnci grubunda kontrole göre yüksek ($p<0.05$) olduğu insülin direnci+metformin grubunda kontrolden de daha düşük olduğu, Sadece kinoa grubunda ise yüksek ($p<0.05$) olduğu bulundu (Tablo 17 ve şekil 15).

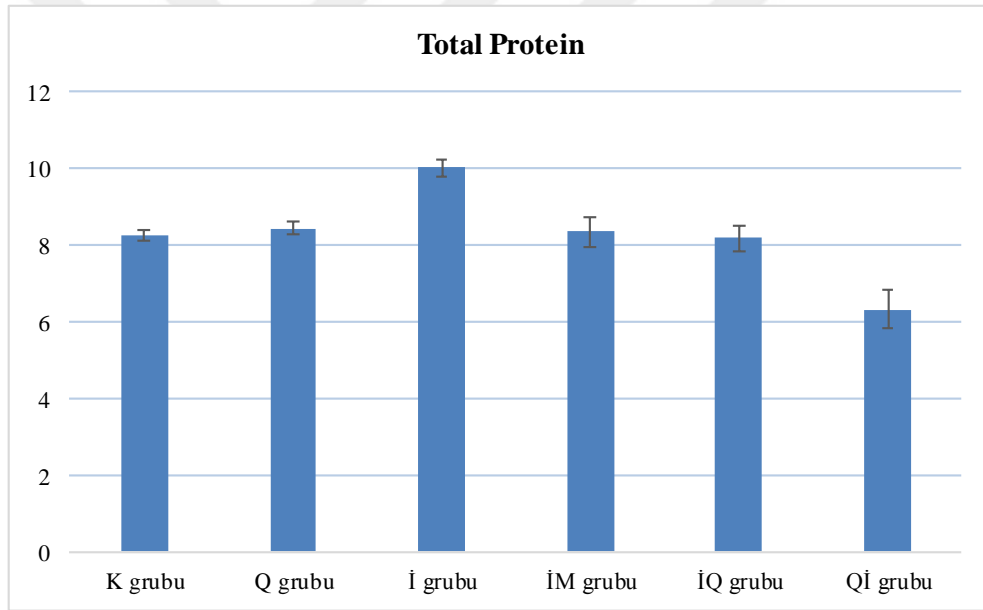


Şekil 15. Çalışma gruplarındaki total kolesterol düzeylerinin karşılaştırılması.

Tablo 18. Çalışma gruplarındaki total protein düzeyleri (g/dl).

Gruplar	(S±SE)	N
Kontrol grubu (K)	8,27±0,14b	7
Kinoa grubu (Q)	8,44±0,16b	7
İR grubu (İ)	10,00±0,23c	7
İR+Metformin grubu (İM)	8,34±0,39b	7
İR+Kinoa grubu (İQ)	8,18±0,34b	7
Kinoa+İR grubu (Qİ)	6,32±0,49a	7

Total protein miktarlarında en fazla artış ($p<0.05$) deksametazon uygulanan grupta, kinoa+deksametazon grubunda kontrole göre bir azalma ($p<0.05$), diğer gruplar arasında herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir (Tablo 18 ve şekil 16).

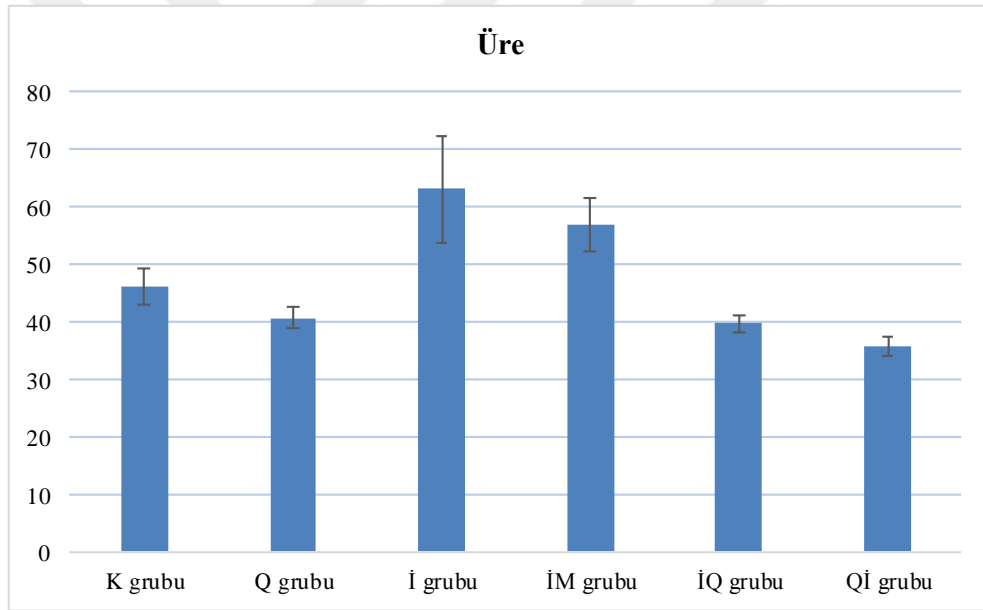


Şekil 16. Çalışma gruplarındaki total protein düzeylerinin karşılaştırılması.

Tablo 19. Çalışma gruplarındaki üre düzeyleri (mg/dl).

Gruplar	(S±SE)	N
Kontrol grubu (K)	46,07± 3,04ab	7
Kinoa grubu (Q)	40,61±1,76a	7
İR grubu (İ)	63,00±9,26c	7
İR+Metformin grubu (İM)	56,72±4,57bc	7
İR +Kinoa grubu (İQ)	39,60±1,60a	7
Kinoa+İR grubu (Qİ)	35,78±1,68a	7

Üre değerlerinde kontrole göre en fazla yükselme ($p<0.05$) insülin direnci grubunda insülin direnci+metformin grubunda azalma olmasına karşın Qİ ve İQ grubunda daha fazla düşüş ($p<0.05$) gözlenmiştir (Tablo 19 ve şekil 17).

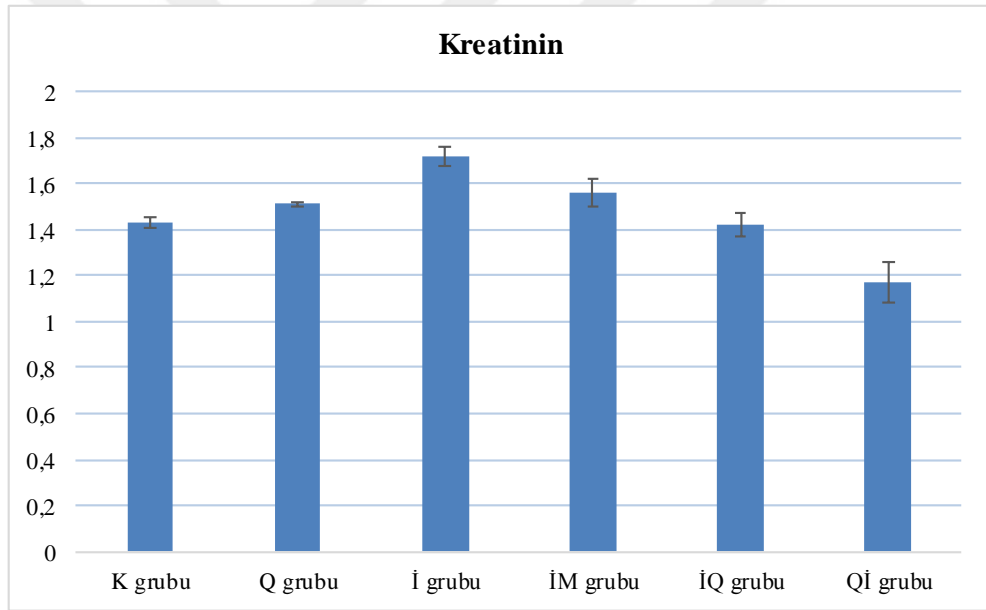


Şekil 17. Çalışma gruplarındaki üre düzeylerinin karşılaştırılması.

Tablo 20. Çalışma gruplarındaki kreatinin düzeyleri (mg/dl).

Gruplar	(S±SE)	N
Kontrol grubu (K)	1,43±0,02b	7
Kinoa grubu (Q)	1,51±0,01b	7
İR grubu (İ)	1,72±0,04c	7
İR+Metformin grubu (İM)	1,56±0,06b	7
İR+kinoa grubu (İQ)	1,42±0,05b	7
Kinoa+İR grubu (Qİ)	1,17±0,09a	7

Kreatinin değerlerinde en yüksek ($p<0.05$) insülin direnci grubunda, kinoa tedavi ve pozitif tedavi grubunda bir miktar azaldığı ($p<0.05$), kinoa koruma grubunda kontrolden daha düşük olduğu ($p<0.05$) gözlemlendi (Tablo 20 ve şekil 18).

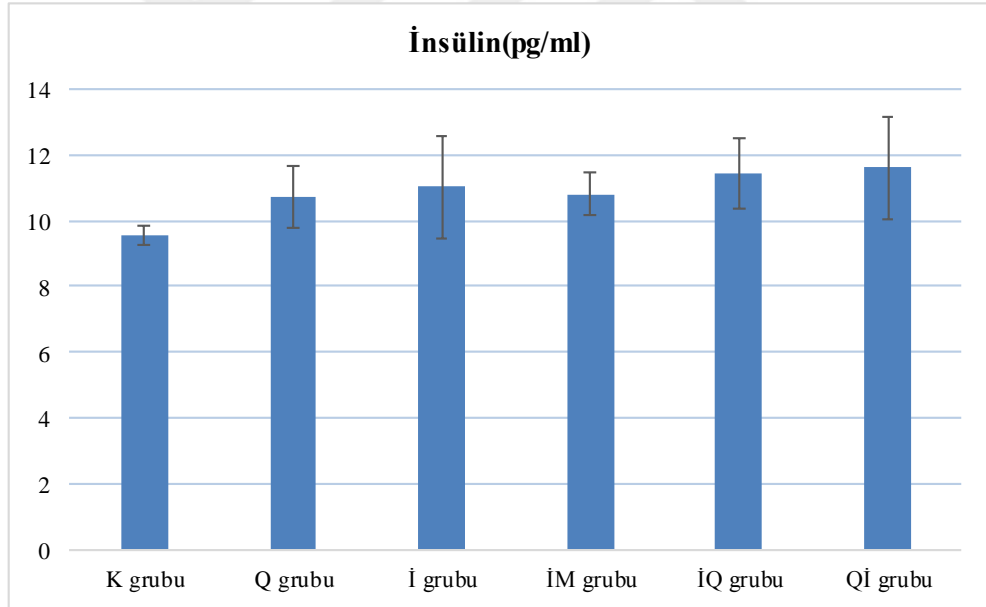


Şekil 18. Çalışma gruplarındaki kreatinin düzeylerinin karşılaştırılması.

Tablo 21. Çalışma gruplarındaki insülin düzeyleri (pg/ml).

Gruplar	(S±SE)	N
Kontrol grubu (K)	9,53±0,29a	7
Kinoa grubu (Q)	10,74±0,94ab	7
İR grubu (İ)	11,02±1,57ab	7
İR+Metformin grubu (İM)	10,80±0,66ab	7
İR+Kinoa grubu (İQ)	11,41±1,07b	7
Kinoa+İR grubu (Qİ)	11,61±1,56b	7

İnsülin düzeyleri, deksametazon uygulanan tüm gruplarda kontrol grubuna göre yüksek ($p<0.05$) bulundu. Deksametazon ve kinoa birlikte verilen gruplar kontrolden önemli oranda yüksekti ($p<0.05$), metformin grubunda ise kinoa verilen gruplara göre daha düşüktü ($p<0.05$). Sadece kinoa verilen grupta ise kontrole göre önemli bir fark yoktu. (Tablo 21 ve şekil 19).

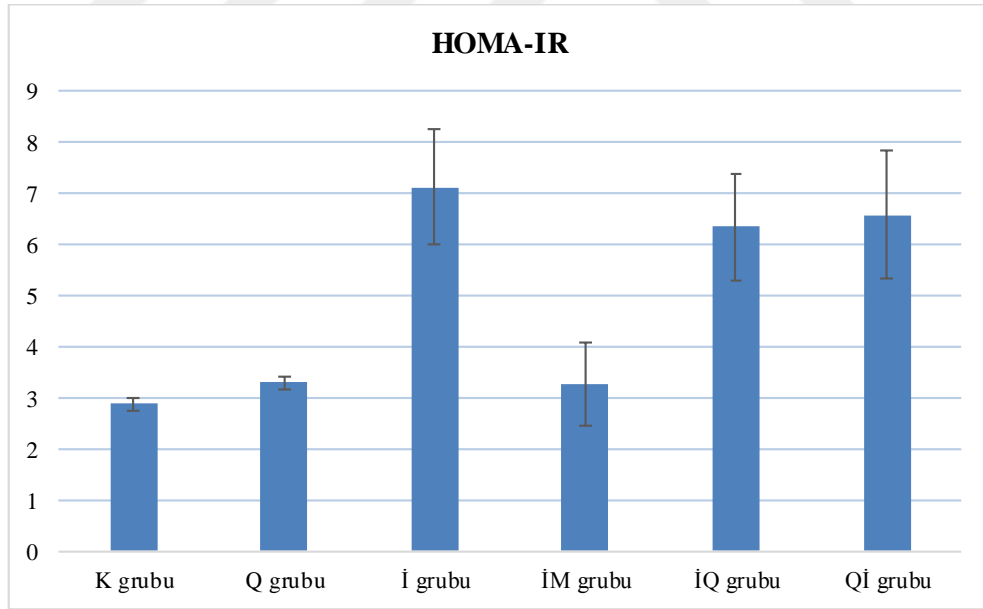


Şekil 19. Çalışma gruplarındaki insülin düzeylerinin karşılaştırılması.

Tablo 22. Çalışma gruplarındaki HOMA-IR düzeyleri.

Gruplar	(S±SE)	N
Kontrol grubu (K)	2,88±0,13a	7
Kinoa grubu (Q)	3,30±0,12a	7
İR grubu (İ)	7,11±1,12b	7
İR+Metformin grubu (İM)	3,26±0,82a	7
İR+kinoa grubu (İQ)	6,33±1,04b	7
Kinoa+İR grubu (Qİ)	6,57±1,25b	7

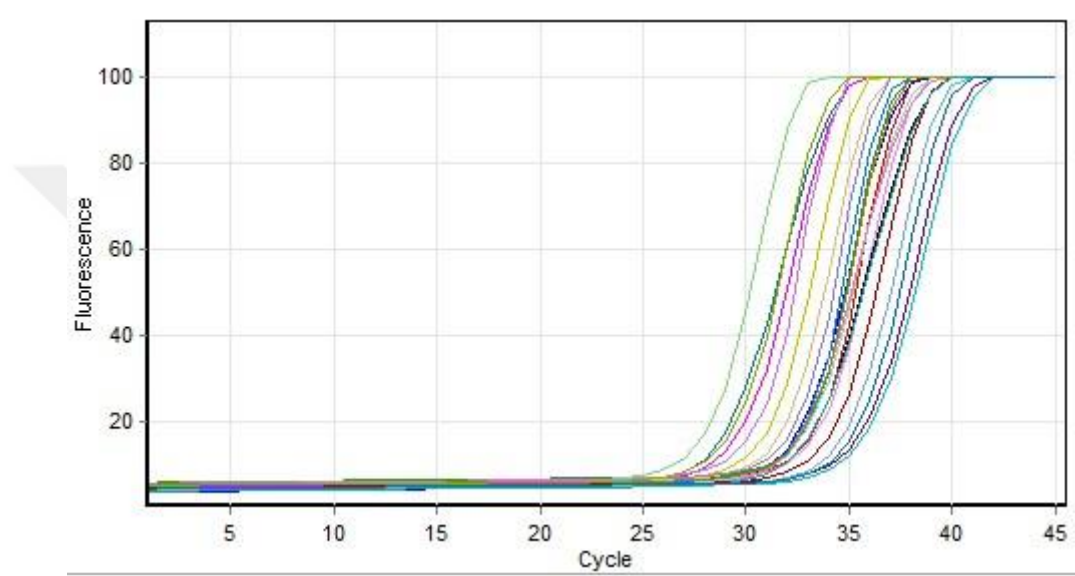
HOMA-IR, en yüksek ($p<0.05$) insülin direnci (İR) grubunda bulundu. Kinoa+insülin direnci (Qİ) ve insülin direnci+kinoa (İQ) gruplarında bir miktar azalmakla ($p<0.05$) birlikte, yine de kontrolden yüksek ($p<0.05$) bulundu. Sadece kinoa grubunda ise kontrole göre bir değişim yoktu ve bu durum kinoa'nın güvenli olduğunu göstermektedir. Kinoa'nın hem tedavi hem de koruma gruplarındaki HOMA-IR değerleri birbirine yakın olduğu, metformin grubunda ise daha düşük ($p<0.05$) bulundu. (Tablo 22 ve şekil 20).



Şekil 20. Çalışma gruplarındaki HOMA-IR düzeylerinin karşılaştırılması.

4.2. Çalışma gruplarından elde edilen qRT-PCR sonuçları

Ratlara ait çalışma gruplarının karaciğer dokularından elde edilen RNA'lerden cDNA elde edildikten sonra yapılan real time-PCR sonucunda apoptozis mekanizması için (Bax, Bcl2, kaspaz 3), otofaji mekanizması için (Atg 5, Sqstm1), antioksidan durumun tespiti için (Gpx1, sod1), inflamasyon durum için ise (IL-1 β , TNF- α) gen ekspresyonları araştırıldı. Elde edilen sonuçlar aşağıda verildi (Tablo 23-26).



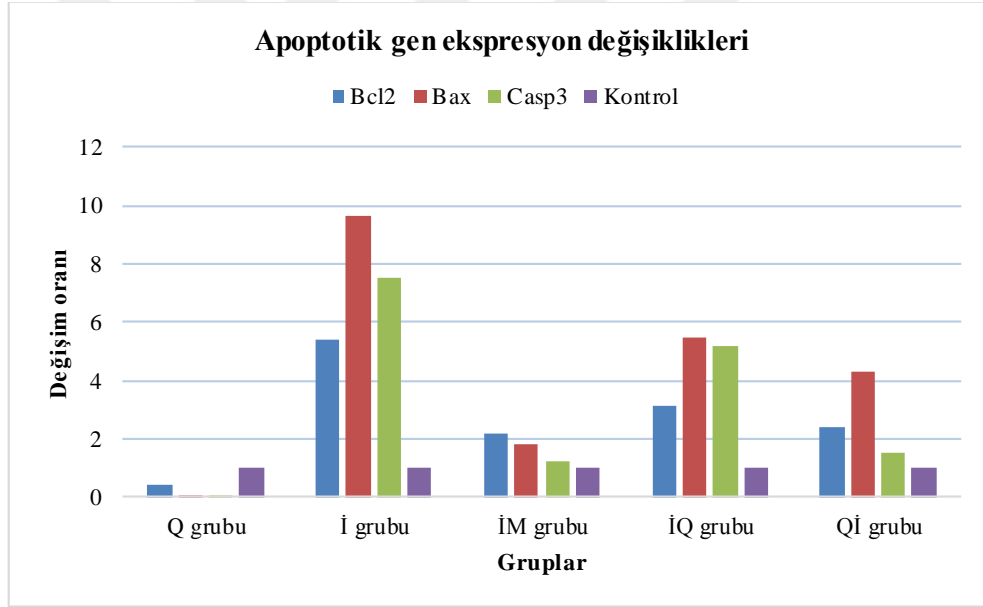
Şekil 21. Logaritmik standart Ct eğrisi.

Ct, amplifikasyonların logaritmik fazının başlangıcı itibariyle belirlendi. Ct (cycle threshold= eşik döngüsü), gerçek zamanlı PCR deneylerinde floresan sinyal miktarının gözlemlenebilmesi için gereken minimum değeri geçtiği döngü sayısına verilen isimdir. Ekspresyonlar arası farklılığın saptanmasında delta-delta Ct değerleri hesaplanarak $2^{-\Delta\Delta Ct}$ formülasyonu kullanılarak ekspresyonlar arası kat değişimleri (fold changes) hesaplanmıştır ve değişim oranı şeklinde sunulmuştur (Şekil 22-25).

Tablo 23. Apoptotik genlerin gruplara ait ekspresyon seviyeleri.

	Q grubu	İ grubu	İM grubu	İQ grubu	Qİ grubu
Bcl2	0,434271	5,413894	2,168454	3,109466	2,434007
Bax	0,025797	9,646463	1,831891	5,476801	4,326899
Casp3	0,073472	7,498836	1,208597	5,169411	1,508729
Kontrol	1	1	1	1	1

Real time-PCR sonuçlarına göre; apoptotik genlerde, insülin direnci grubunda Bcl-2 5, Bax 9, cas3 7 kattan fazla up-regule olduğu, tedavi kontrol İM grubundaki up-regulasyonun kontrole yakın olduğu görüldü. Kinoanın koruma olarak verilmesinin, tedavi olarak verilmesine göre kontrole daha yakın bir değerde olduğu ve insülin direnci kaynaklı artan apoptotik gen ekspresyonu düzeylerini azalttığı tespit edildi (Tablo 23, Şekil 22).

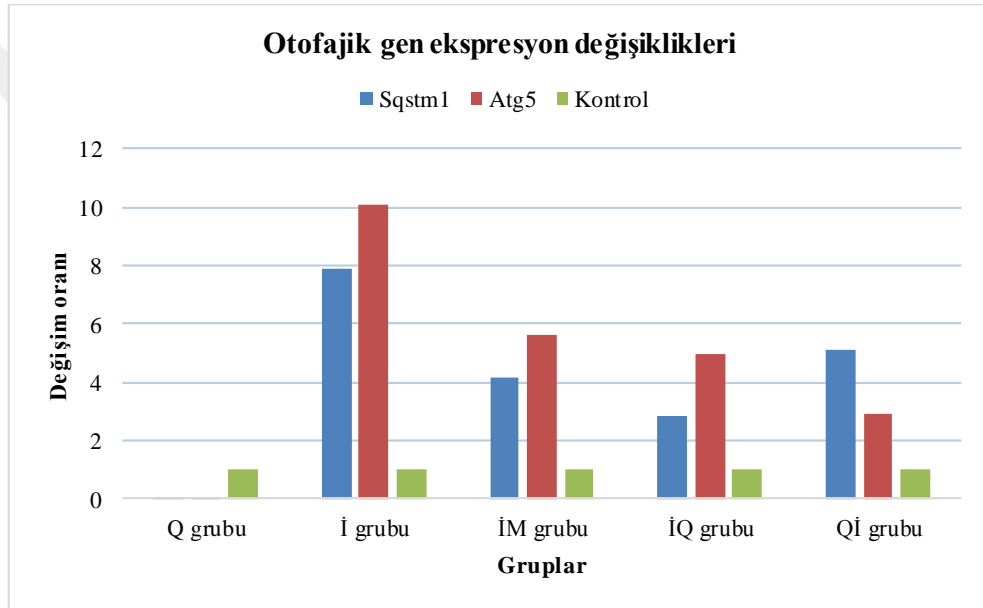


Şekil 22. Çalışma gruplarındaki apoptotik genlerin ekspresyon düzeyleri.

Tablo 24. Otofajik genlerin gruplara ait ekspresyon seviyeleri.

	Q grubu	İ grubu	İM grubu	İQ grubu	Qİ grubu
Sqstm1	0,062212	7,908112	4,150639	2,854689	5,133704
Atg5	0,059954	10,07937	5,656854	4,993322	2,901234
Kontrol	1	1	1	1	1

Real time-PCR sonuçlarına göre; otofajik genlerde, İnsülin direnci (IR) grubunda otofajik genler Sqstm1 7, Atg5 10 kat düzeyinde up regule oldu. Tedavi kontrol, kinoa tedavi ve korunma gruplarında ise IR grubuna göre daha az up regule oldukları saptandı (Tablo 24, Şekil 23).

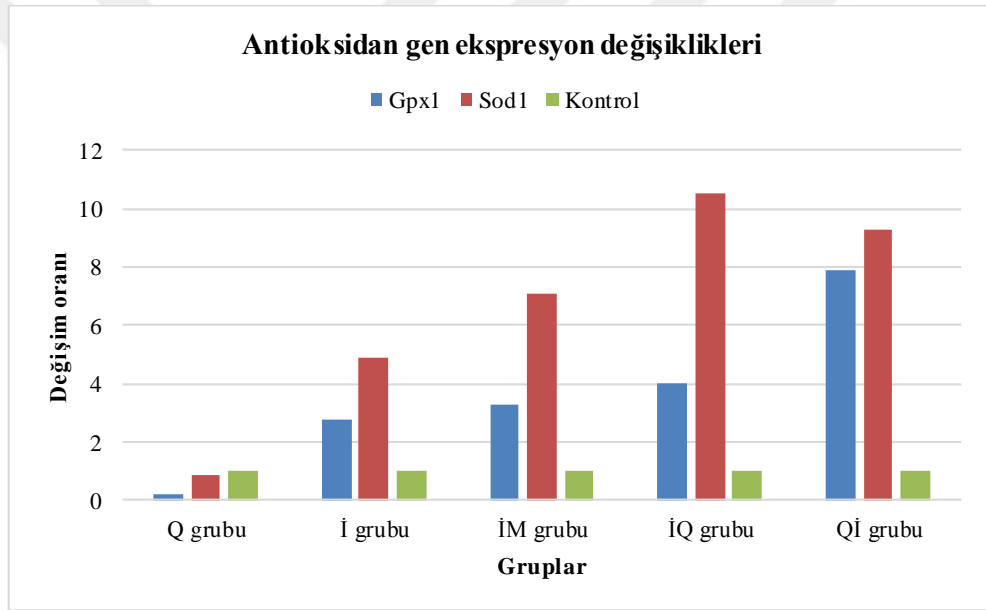


Şekil 23. Çalışma gruplarındaki otofajik genlerin ekspresyon düzeyleri.

Tablo 25. Antioksidan genlerin gruplara ait ekspresyon seviyeleri.

	Q grubu	İ grubu	İM grubu	İQ grubu	Qİ grubu
Gpx1	0,23982	2,74473	3,29436	4,02782	7,88986
Sod1	0,88067	4,87927	7,09433	10,5317	9,29636
Kontrol	1	1	1	1	1

Real time-PCR sonuçlarına göre, antioksidan genlerde, bütün insülin direnci (IR) gruplarında kontrole göre antioksidan genlerden Gpx1'in up regule olduğu, kinoa korunma ve tedavi gruplarındaki ekspresyonun 4 ve 7 kata çıktığı görüldü. Sod1'de aynı şekilde kinoa gruplarında ekspresyonun 9 ve 10 kata kadar daha fazla olduğu görüldü (Tablo 25, Şekil 24).

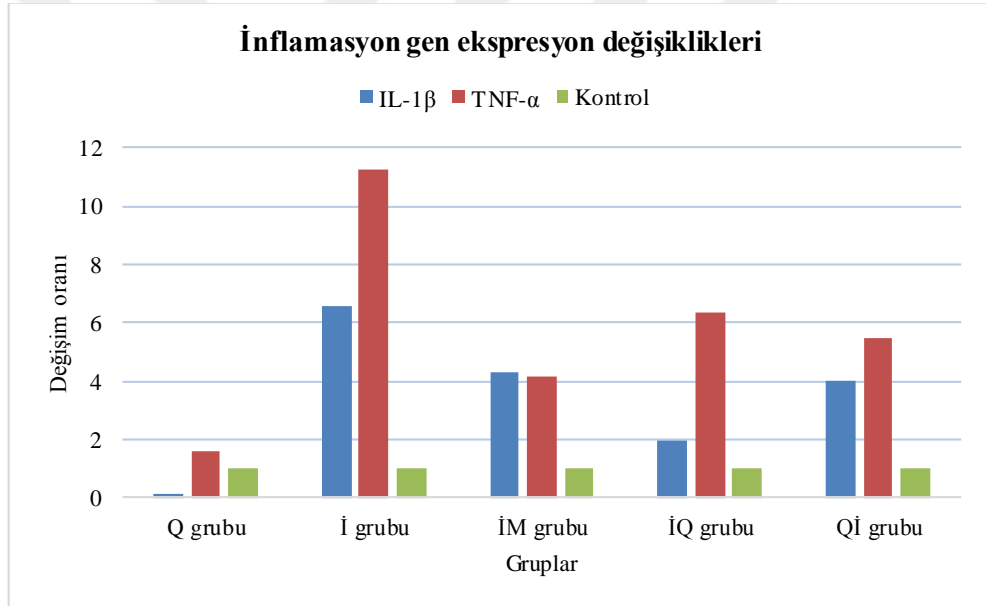


Şekil 24. Çalışma gruplarındaki antioksidan genlerin ekspresyon düzeyleri.

Tablo 26. İnflamasyon genlerinin gruplara ait ekspresyon seviyeleri.

	Q grubu	İ grubu	İM grubu	İQ grubu	Qİ grubu
IL-1 β	0,17354	6,55835	4,29701	1,96337	4,00925
TNF- α	1,64338	11,2356	4,16024	6,36429	5,46416
Kontrol	1	1	1	1	1

Real time-PCR sonuçlarına göre, inflamasyon genlerden, insülin direnci (IR) grubunda IL-1 β 6 kat up regule olduğu, kontrol tedavi ve koruma kinoa gruplarında IR grubuna göre daha az up regule olduğu, tedavi kinoa grubundaki ekspresyonun kontrole yaklaştığı saptandı. TNF- α geninin IR grubunda 11 kat up regule olduğu, kinoa tedavi ve korunma gruplarındaki ekspresyonun IR grubuna göre daha az olduğu görüldü (Tablo 26, Şekil 25).



Şekil 25. Çalışma gruplarındaki inflamasyon genlerinin ekspresyon düzeyleri.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Kinoanın glisemik indeksinin, doymuş yağ asidi ve etki ettiği trigliserit konsantrasyonunun glutensiz ekmek de dahil olmak üzere pek çok karbonhidrat kaynağından önemli derecede düşük olduğu bildirilmektedir. Kinoanın yararlı etkilerinin araştırıldığı pek çok çalışma yapılmıştır (Berti ve ark., 2004; Pasko ve ark., 2010b; Abellán Ruiz ve ark., 2017; Tang ve Tsao, 2017; Noratto ve ark., 2019; Lopes ve ark., 2019). Özellikle obezite ve diyabette kinoa kullanımının önemini gösteren araştırmalar mevcuttur. Kinoa anti-obezite etkisinin yanı sıra obeziteyle alakalı hastalıklarda önemli ve faydalı bir takviye edici olarak kullanılabileceği bildirilmektedir (Foucault ve ark., 2012; Gabrial ve ark., 2016; Lopes ve ark., 2019; Mohamed ve ark., 2019).

Gabrial ve ark. (2016), diyabetik deneklere farklı tahıllar içeren kahvaltı verilmesini takiben, kinoanın kan şekerinin anlamlı derecede düşük olduğu ve glukoz toleransını artırıcı özelliği olduğu ve sağlıklı ve diyabetik kişiler için günlük öğüne dahil edilmesini önermektedir.

Yüksek miktarda basit karbonhidrat ilave edilen farklı şekillerde hazırlanmış olan kinoa içeren diyetlerin verildiği ratlarla yapılan bir çalışmada, glisemik indeksin azalmasına ek olarak, kan şekeri düzeyi, lipit seviyeleri, epididimal adipoz doku birikimi ve gıda alımının azaldığı tespit edilmiştir. Özellikle filizlenen ve mayalanan kinoa, başta diyabet hastalığı olmak üzere, obezite ve lipit bozuklukları gibi hastalıkların oluşma riskini azaltacak bir kaynak olabileceği belirtilmiştir (Lopes ve ark., 2019).

Prediyabetli hastalarda işlenmiş kinoanın; HbA1c ve beden kitle indeksi değerlerini azalttığı, açlık plazma glukoz değerlerini koruduğu ve doyumluk ve tokluk düzeyini artırdığı belirtilmiştir (Abellán Ruiz ve ark., 2017).

Kinoa tohumu tozu ile desteklenmiş (%20 oranında) yüksek fruktoz diyetiyle beslenen sıçanların son vücut ağırlığı ve vücut ağırlığı kazancının önemli ölçüde azaldığı bildirilmektedir (Mohamed ve ark., 2019).

Kinoanın, artan obezite oranına karşı önlem amaçlı diyetle dahil edilebileceğine yönelik araştırmalar vardır (Mithila, 2015; Bayram ve ark., 2018).

Han ve ark. (2007), 7 farklı renkli kinoa çeşidinde saponinlerin ve fenolik bileşiklerin α -glukosidaz enziminin inhibisyonuna antioksidan etkisini araştırdıkları çalışmada, daha koyu kinoa çeşidinin diğelerine göre yüksek fenolik içeriği ve antioksidan aktivitesine sahip olduğunu bildirmişlerdir. Kinoa çeşitlerinde başlıca gallik asit ve ferulik asit olmak üzere dokuz farklı fenolik bileşik (serbest ve bağlı formda) olduğu ve bu serbest fenolik bileşiklerin, diğelerine göre α -glukosidaza karşı daha fazla inhibitör aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir.

Yapılan deneysel çalışma sonucunda, kan glukoz düzeylerinin insülin direnci grubunda önemli oranda arttığı, İM grubunda ise bu düzeylerin azaldığı ve kontrol grubuna yaklaştığı, sadece kinoa uygulanan grup olan Q grubunda ise kontrol grubu düzeyinde olduğu görüldü. İnsülin direncine kinoa verilen gruplarda tedavi edici grup olan İQ grubundaki kan şekerinde azalmanın daha fazla olduğu gözlemlendi. İnsülin direncine metformin ve kinoa verilmesi durumunda metforminin kinoadan daha etkili olduğu bulundu. Sadece kinoa verilen grupta ise kinoa miktarının güvenli olduğu sonucuna varıldı.

İnsülin direncinin bir ileri aşaması olan diyabet teşhisi olan hastalar üzerinde İran'da bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışma sonunda, karaciğer parametreleri olan ALT ve AST değerlerine bakılmış ve bu parametelerin yükseldiği görülmüştür (Esteghamati ve ark., 2010).

Yüksek yağlı diyet ile beslenerek insülin direnci (IR) ve lipit peroksidasyonunun neden olduğu alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı oluşturulan sıçanlarla bir deneysel çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada, sıçanların kan değerlerine bakılmıştır. Kontrol grubuna göre karşılaştırıldığında; ALT, AST, total kolesterol ve trigliserit serum konsantrasyonlarının kontrol grubu hayvanlardan daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir (Li ve ark., 2019).

Diyabetli ratlarla yapılan bir çalışmada diyabetik grupta, glukoz düzeylerinin, ALT ve AST aktivitelerinin ve üre değerinin önemli oranda arttığı tespit edilmiştir (Usta, 2017).

İnsülin direncinin ileri aşaması olan diyabetin bazı kan parametrelerine etkisinin incelendiği çalışmada; deneysel diyabet oluşturulan ratlarda, diyabet grubunda yüksek trigliserit ve yüksek total kolesterol değeri saptanmıştır (Çelik, 2016). Deneysel diyabet oluşturulan ratlarla yapılan bir diğer çalışmada; diyabet grubunda kan glukoz değerlerinin ve Albumin/Globulin oranının yüksek olduğu belirlenmiştir (Yüksek, 2013).

ALT aktivitesinin insülin dirençli grupta önemli derecede arttığı, insülin direnci oluşturulan kinoa ve metformin uygulanan gruplarda önemli oranda azalarak kontrole yaklaştığı gözlemlendi. İnsülin direnci oluşturulup tedavi amaçlı verilen kinoa daha etkili olduğu ve kontrole yaklaştığı, metformin verilen gruba göre de ALT düzeyinin daha düşük olduğu gözlemlendi. Sadece kinoa verilen grubun ALT değerinin kontrolden daha düşük ve güvenli olduğu saptandı.

AST aktivitesinin deksametazon verilen grupta önemli derecede arttığı, kinoa ve metformin uygulanan gruplarda ise önemli oranda azaldığı ama kontrole göre halen yüksek olduğu gözlemlendi. İnsülin direnci oluşturulup koruyucu amaçlı verilen kinoa AST değerini düşürmede daha etkili olduğu ve metformine göre kinoa daha fazla düşürdüğü, sadece kinoa verilen grupta ise kontrole göre AST değerinde düşüş ve güvenli olduğu görüldü.

ALP değerinin insülin direnci oluşturulan tüm gruplarda önemli oranda yükseldiği görüldü. İnsülin direnci oluşturulup kinoa verilen gruplarda eşit oranda azalma olduğu, metformin grubuna göre kinoa daha etkili olduğu fakat kontrole göre yüksek olduğu gözlemlendi. Sadece kinoa grubunun ALP değeri kontrole göre yüksek bulundu.

Foucault ve ark. (2012) kinoaada bulunan bir ekdisteroid olan 20E (20-hidroksiekdison)un, yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde adiposit boyutunu azalttığı,

lipoprotein lipaz ve fosfoenolpiruvat karboksiaz dahil lipit depolanmasında rol oynayan bazı genlerin ekspresyonunda azalmaya yol açtığını bildirmektedirler.

Çölyak hastalarıyla yapılan bir çalışmada normal diyetlerinin bir parçası olarak 6 hafta her gün 50 g kinoa tüketilmesi sağlanmış ve histolojik ve serolojik parametrelere bakıldığında, hafif bir hipokolesterolemik etkisinin olduğu gözlenmiştir (Zevallos ve ark., 2014).

Kinoanın, tip 2 diyabet ve buna bağlı hipertansiyon için faydalı bir besin olabileceği gösterilmiştir (Ranilla ve ark., 2009).

Diyetlerine kinoa eklenen fazla kilolu ve obez kişilerde serum trigliserit düzeylerinin ve metabolik sendrom prevalansının azaldığı bildirilmiştir (Navarro-Perez ve ark., 2017).

Menopoz döneminde olan aşırı kilolu 35 kadının arka arkaya dört hafta boyunca günlük 25 gram olarak kinoa gevreği (QF) veya mısır gevreği (CF) tüketmelerinin sağlandığı çalışmada, QF grubunda toplam kalori alımı, serum trigliserit, total kolesterol ve LDL'de önemli düşüşler olduğu tespit edilmiştir. QF grubunda glutatyon düzeyi artarken, lipid peroksidasyonu sonucu oluşan peroksidasyon ürünü olan tiyobarbitürik asit-reaktif madde (TBARS)'da azalma olduğu belirlenmiştir (De Carvalho ve ark., 2014).

Fruktoz eklenen diyetle beslenen ratlarda, kinoa tohumlarının verilmesi ile toplam kolesterol, LDL, kan glukoz seviyesinin önemli ölçüde azaldığı bulunmuştur (Paško ve ark., 2010b).

İnsülin direnci tanısı konulmuş erişkin obez kişilerin kan parametreleri incelenmiş, kontrol grubuna göre obez ve insülin direnci olan grupta AKŞ (açlık kan şekeri) ve TG (trigliserit) düzeyleri istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur (Baskın ve ark., 2008).

Total kolesterol düzeyinin insülin direnci ve kinoa+insülin direnci grubunda kontrole göre yüksek olduğu insülin direnci+metformin grubunda kontrolden de daha düşük olduğu, sadece kinoa grubunda ise yüksek olduğu bulundu. İnsülin direncine

tedavi amaçlı verilen kinoanın total kolesterol değerinde, insülin direnci grubuna göre düşüş olduğu ve kontrole yaklaştığı fakat metformin uygulanan grupta düşüşün daha fazla olduğu gözlemlendi.

Total protein miktarlarında en fazla artış deksametazon uygulanan grupta, kinoa+deksametazon grubunda kontrole göre bir azalma olduğu görüldü ve diğer gruplar arasında herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir. İnsülin direncine koruma amaçlı verilen kinoanın total protein miktarında azalmaya neden olduğu ve metformine göre daha etkili olduğu bulundu. Sadece kinoa verilen grupta ise kontrole göre bir fark saptanmamış ve kinoanın güvenli bir doz olduğu sonucuna varıldı.

Yüksek yağlı diyetle beslenerek glukoz yüklemesi yapılan sıçanlarda kan değerleri alınarak parametrelere bakıldı. Kontrol grubuna göre IGT (bozulmuş glukoz toleransı) ve DM (diabetes mellitus) gruplarında trigliserit, total kolesterolün arttığı, serum kreatinin IGT grubunda az miktarda olmak üzere DM grubunda önemli ölçüde arttığı belirlenmiştir. IGT grubunda böbrek tübüllerinde önemli hasarlar oluştuğu gözlenmiştir (Zhang ve ark., 2019).

Bir çalışmada, insülin direnci oluşturulan sıçanların kan parametrelerine bakılmış ve kontrol grubuna göre diyabetik sıçanlarda; HOMA-IR, TG (trigliserit), TC (total kolesterol) ve SCr (serum kreatinin) seviyeleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (Cao ve ark., 2019).

Üre değerlerinde kontrole göre en fazla yükselme, insülin direnci grubunda insülin direnci+metformin grubunda azalma olmasına karşın Qİ ve İQ grubunda daha fazla düşüş gözlenmiştir.

Kreatinin değerlerinde en yüksek insülin direnci grubunda, kinoa tedavi ve pozitif tedavi grubunda bir miktar azaldığı, kinoa koruma grubunda kontrolden daha düşük olduğu gözlemlendi.

Kinoanın kullanıldığı bir çalışmada, yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde, insülinin mRNA seviyelerinde önemli azalmalara yol açtığı bildirilmiştir (Foucault ve ark., 2012).

İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) üzerinde kinoaanın arttırıcı etkisi olduğu rapor edilmiştir (Ruales ve ark., 2002).

İnsülin düzeyleri, deksametazon uygulanan gruplarda kontrol grubuna göre yüksek bulundu. Deksametazon ve kinoa birlikte verilen gruplar kontrolden önemli oranda yüksekti, metformin grubunda ise kinoa verilen gruplara göre daha düşüktü. Sadece kinoa verilen grupta ise kontrole göre önemli bir fark yoktu böylece verilen kinoaanın güvenli olduğu sonucuna varıldı.

Bozulmuş açlık glukozu (IFG) bulunan kişilerin kan parametrelerine bakılarak kontrol grubu ile kıyaslama yapılmıştır. Sonuçlara göre, IFG grubunun GGT değeri ve açlık insülin değeri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ayrıca kontrol grubunun HOMA-IR düzeyi, IFG grubuna göre önemli düzeyde düşük olduğu görülmüştür (Berberoğlu Erbilgin, 2006).

HOMA-IR değeri, en yüksek insülin direnci grubunda bulundu. Kinoa + insülin direnci gruplarında bir miktar azalma olmakla birlikte, yine de kontrolden yüksek bulundu. Sadece kinoa grubunda ise kontrole göre bir değişim olmaması kinoaanın güvenli olduğunu düşündürdü. Kinoaanın hem tedavi hem de koruma gruplarındaki HOMA-IR değerleri birbirine yakın olduğu, metformin grubunda ise daha düşük bulundu.

Melatoninin, SH-SY5Y nöroblastom hücreleri kullanılarak insülin direnci durumu altında, hücre ölüm sinyalinde önemli rol oynayan Bax'ın ekspresyonunun arttığı gözlemlenmiştir (Song ve Kim, 2017).

Yüksek miktarda fruktoz varlığıyla ilgili bir çalışmada, reaktif oksijen türlerinin artışı sonucu, insülin salınımlında ve beta hücrelerinin proliferasyonunda bir azalma gözlemlenmiştir. Bu durum, kaspaz-3 aktivasyonu ile oluşan apoptozda artışla kanıtlanmıştır (Feinman ve Fine, 2013).

Diyabetik sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, pro-inflamatuvar sitokinler olan TNF- α ve kaspaz-3 içeren apoptotik belirteçlerin ifadesinde artış olduğu; anti-apoptotik belirteç olan Bcl-2'de bir azalma olduğu tespit edilmiştir (Ahmed ve ark., 2019).

Yüksek doz glikoz verilerek PC12 (rat feokromasitoma hücreleri) hücre hattında likopenin kaspaza bağımlı apoptoz üzerindeki etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, hiperglisemi gruplarında apoptotik gösterge kaspaz 3 aktivitelerinin arttığı gözlenmiştir (Gümüş ve ark., 2018).

Apoptoz proteinleri kaspaz Bcl-2 aileleri hücre hasarının önemli bir mekanizmasıdır. Yüksek glukoz etkisiyle Bcl-2 ve Bcl-xL ekspresyonu azalmıştır (Chan ve Yu, 2004).

Prediyabetik koşullar altında Bcl-2 ve Bcl-xL ekspresyonunda görülen azalma, β hücre fonksiyonunu ve insülinin fazla salgılanmasını etkileyebilir ve bu durum Tip 2 diyabetin erken belirteci olarak gösterilmektedir (Yi ve ark., 2011).

Real time-PCR sonuçlarına göre; apoptotik genlerde, insülin direnci grubunda; Bcl2 5, Bax 9, cas3 7 kattan fazla up-regule olduğu; tedavi, kontrol, İM grubundaki ekspresyonun up-regulasyonunun kontrole yakın olduğu görüldü. Kinoanın koruma olarak verilmesinin, tedavi olarak verilmesine göre kontrole daha yakın bir değerde olduğu ve insülin direnci kaynaklı artan apoptotik gen ekspresyonu düzeylerini azalttığı tespit edildi.

Bir çalışmada, insülin dirençli obez kişilerde Atg5 daha büyük bir artış gösterdi. İnsülin otofajide önemli bir fizyolojik inhibitör olduğundan, bu durum insülin direncinin obezite gelişimi başlangıcında belirgin olduğunu göstermiştir (Kovsan ve ark., 2011).

Diyabetik olmayan sıçanlara kıyasla diyabetik sıçanlarda, hastalardan proksimal tübül epitel hücrelerinde (PTEC) p62 / Sqstm1 birikimi olduğu tespit edilmiştir. Bu durum da diyabetik böbreklerin otofaji aktivitesinde yeterli olmadığını göstermektedir (Kitada ve ark., 2011).

Bu çalışmada, yüksek glukoz verilen H9c2 hücrelerinde, Sqstm1 / p62 birikimi olduğu ve bu hücrelerde otofajik aktivitesinin inhibisyonunu gösterdiği belirtilmektedir (Wang ve ark., 2017).

Real time-PCR sonuçlarına göre; otofajik genlerde, İnsülin direnci (IR) grubunda otofajik genler Sqstm1 7, Atg5 10 kat düzeyinde up regule oldu. Tedavi

kontrol, kinoa tedavi ve korunma gruplarında ise IR grubuna göre daha az up regule oldukları saptandı.

Kinoa, lipid peroksidasyonunu azaltmaktadır. Etkili bir şekilde hepatik lipid birikimini engellediği anti-kanser aktivitesine sahip olduğu gösterilmiştir (Mohamed ve ark., 2019).

Kinoanın önemli bir biyoaktif bileşeni olan 4'-Geraniloksiferulik asit (GOFA) ve kinoanın insan kolon kanseri hücre serisinde (HCT 116), reaktif oksijen türleri (ROS) miktarında önemli bir azalmaya neden olduğu bulunmuştur (Franceschelli ve ark., 2019).

Kinoadan elde edilen on yedi potansiyel biyoaktif peptidin, *in vitro* çalışmada kanserli hücrelerin canlılığını inhibe ettikleri ve güçlü antioksidan aktivite gösterdikleri bildirilmiştir (Vilcacundo ve ark., 2018).

Kinoadan elde edilen polisakkaritlerin *C. quinoa* polisakkarit (CQP) insan meme kanseri (MCF-7) ve karaciğer kanseri (SMMC 7721) hücreleri üzerinde sitotoksikite gösterdiği ve buna karşın normal hücrelerde proliferasyonu inhibisyon etkisi göstermediği gözlenmiştir. Bu sonuçlara göre, kinoa kaynaklı biyoaktif polisakkaritin, gıda ve ilaç uygulamalarında doğal bir antikanser, antioksidan, bağışıklığa yardımcı bir kaynak olabileceği belirtilmiştir (Hu ve ark., 2017).

Fruktoz eklenen diyetle beslenen ratlarda, kinoa tohumlarının verilmesi ile fruktoz kaynaklı oksidatif stres üzerine kinoa tohumlarının doku, eritrosit ve plazmadaki antioksidan etkisi incelenmiştir. Buna göre, Gpx (glutasyon peroksidaz) aktivitesinde kinoa gruplarında önemli bir artış olduğu, kırmızı kan hücrelerinde Sod aktivitesinin değişmediği görülmüştür. Pankreas Gpx ve Cat (katalaz) aktivitelerinde diyetle kinoa tohumları eklendikten sonra artış saptanmıştır. Kinoanın, böbrek, plazma, kalp, akciğer, testis ve pankreasın antioksidan sisteminde etkili olduğu ve bu tohumların, bazı patolojik durumlarda serbest radikal oluşumunu azaltmaya elverişli olabileceği ileri sürülmüştür (Pasko ve ark., 2010a).

Fermente edilen kinoa tohumunun, ratlarda karaciğerde hem süperoksit dismutazın (SOD) hem de glutasyon peroksidazın (GSH-Px) aktivitesini artırdığı, bir

peroksidasyon ürünü olan tiyobarbitürük asit-reaktif madde (TBARS), hem serum hem de karaciğer değerlerini azalttığı tespit edilmiştir (Matsuo, 2005).

Kinoa biyoaktif bileşiklerinin cilt bakımı uygulamalarına ilişkin beş biyokimyasal parametre (hücre canlılığı, tirosinaz enzimatik aktivitesi, matris metaloproteinaz (MMP) mRNA ekspresyonu, MMP enzimatik aktivitesi ve hücre içi reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimi üzerine etkileri *in vitro* olarak araştırılmıştır. Hücre içi ROS (reaktif oksijen türleri) üretiminde önemli miktarda azalmaya yol açtığı tespit edilmiştir. Bu çalışmanın sonucuna dayanarak, iltihaplanma, yara iyileşmesi, kemik erimesi, artrit, karsinogenez vs. hastalıkların ve durumların süreçlerinde; kinoada bulunan fitokimyasalların, bu tip durumların tedavisinde ve önlenmesinde etkili bir antioksidan görevi olduğu ileri sürülmektedir (Graf ve ark., 2015a).

Fruktoz çözeltisi verilerek insülin direnci geliştirilen sıçanlarla yapılan bir araştırmada, hem hipokampus hem de serebral korteksin Sod ve GPx aktiviteleri insülin dirençli sıçanlarda, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (Yin ve ark., 2013).

Real time-PCR sonuçlarına göre, antioksidan genlerde, bütün insülin direnci (IR) gruplarında kontrole göre antioksidan genlerden Gpx1'in up regule olduğu, kinoa korunma ve tedavi gruplarındaki ekspresyonun 4 ve 7 kata çıktığı görüldü. Sod1'de aynı şekilde kinoa gruplarında ekspresyonun 9 ve 10 kata kadar daha fazla olduğu görüldü.

Kinoa (*Chenopodium quinoa Willd*) kuersetin türevlerinden zengindir ve en yüksek antioksidan aktiviteye (%86) sahiptir (Ranilla ve ark., 2009).

Kinoanın yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde, bazı inflamasyon parametrelerinde önemli azalmalara yol açtığı bildirilmiştir (Foucault ve ark., 2012).

Kinoanın yapısında bulunan saponin fraksiyonlarının (Q30, Q50, Q70 ve Q90) fare makrofaj hücreleri üzerindeki anti-inflamatuvar aktivitenin değerlendirildiği çalışmada, inflamatuvar medyatörlerin (NO) üretimini düşürdüğü, tümör nekroz faktörü-a (TNF- α) ve interlökin-6'nın dahil olduğu inflamatuvar sitokinlerin salınımının da inhibe edilmesini sağladığı tespit edilmiştir. Kinoa saponinlerinin, önemli bir anti-inflamasyon etkisine sahip olduğu bildirilmektedir (Yao ve ark., 2014).

Kinoanın önemli bir biyoaktif bileşeni olan 4'-Geraniloksiferulik asit (GOFA) ve kinoanın insan kolon kanseri hücre serisinde (HCT 116), bir inflamatuvar aracı olan NO üretimini ve pro-inflamatuvar sitokinlerin (TNF- α ve IL-6) seviyesini düşürdüğü bildirilmiştir (Franceschelli ve ark., 2019).

Kırmızı kinoa kepeği ekstralarının karbon tetraklorür (CCl₄) kaynaklı karaciğer fibrozunun önlenmesi üzerindeki etkisinin araştırıldığı çalışmada, kinoanın tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α)/interlökin 6 (IL-6) yolağını bloke ettiği, CCl₄'ün neden olduğu oksidatif strese karşı antioksidan bir ajan olan karaciğerin korunması için GSH seviyelerini de aktifleşmesini sağladığı, bu özellikleri göz önüne alınarak iltihaplanmayı düzeltmek ve anti-oksidatif enzimlerin aktivitesini artırmak için fonksiyonel bir gıda olarak değerlendirilebileceği belirtilmiştir (Lin ve ark., 2019).

Yapılan bir çalışmaya göre, inflamatuvar sinyal yollarının aktivasyonu ile üretilen IL-1 β ve TNF- α gibi yüksek sitokinlerin, insülin sinyalinin bozulmasına neden olarak glukoz alımının azalmasına ve insülin direncinin oluşmasına zemin hazırlayabileceği bildirilmiştir (Hotamisligil, 2006).

Yağ dokusunda bulunan TNF- α mRNA ekspresyon seviyeleriyle insülin direncinde önemli bir kriter olan hiperinsülinemi seviyesi arasında önemli bir ilişki gösterilmiştir. Obez bireylerde yapılan diyet tedavisi sonucu, insülin duyarlılığında iyileşme gözlenmiş ve bu da yağ dokusundaki TNF- α 'nın aktivitesinde azalma ile bağlantılı bulunmuştur. Buna göre, bu sitokinin anormal ekspresyonunun insülin direncinin patogeneğinde önemli rolü olduğu belirtilmiştir (Hotamisligil ve ark., 1993).

Diyabet oluşturulan sıçanların serebral korteksinde ve hipokampusunda antioksidan gen Sod aktivitesi kontrol grubuna kıyasla daha düşük bulunmuştur. Ayrıca, diyabetik hayvanlarda TNF- α , IL-1 β ve kaspaz-3'ün aktivitesi yüksek bulunmuştur (Wang ve Jia, 2014).

Real time-PCR sonuçlarına göre, inflamasyon genlerinden insülin direnci (IR) grubunda IL-1 β 'nin 6 kat up regule olduğu, kontrol tedavi ve koruma kinoa gruplarında IR grubuna göre daha az up regule olduğu, tedavi kinoa grubundaki ekspresyonun kontrole yaklaştığı saptandı. TNF- α geninin IR grubunda 11 kat up regule olduğu, kinoa

tedavi ve korunma gruplarındaki ekspresyonun IR grubuna göre daha az olduğu görüldü.

Obez-diyabetik fareler ayrı gruplar olarak kinoa diyeti ve AIN-93G (saflaştırılmış kemirgen diyeti) diyetiyle beslenerek kontrol ile karşılaştırıldığı çalışmada, kinoa alımı ile plazma toplam kolesterolü, LDL-c ve okside-LDL, protein karbonilleri ve interlökin (IL)-6 önemli ölçüde azaldığı görülmüştür. Karaciğerde hepatik steatoz ve total-c birikiminin kinoa grubunda obezlerden daha düşük olduğu, plazma insülininin arttığı da tespit edilmiştir. Bu durumun, kinoa da bulunan lif ve fitokimyasallardan kaynaklandığı ileri sürülmüştür (Noratto ve ark., 2019).

Sonuç olarak; bu çalışmadan elde edilen veriler aşağıdaki gibi özetlenebilir:

Deksametazon ile oluşturulan deneysel insülin direncinde artan glukozla oluşan karaciğer ve böbrek hasar göstergelerinin kinoa uygulaması ile bir azalma olduğu tespit edildi.

Kinoanın hem biyokimyasal parametreler ve apoptotik, otofajik, antioksidan ve inflamasyon markırları üzerinde kayda değer yararlı etkilerinin olduğu tespit edildi.

Obezite ve diyabette kinoanın yararlı etkilerinin ortaya konulduğu pek çok çalışma olmasına karşın, insülin direncinde kinoanın yararlı etkilerine dair sınırlı araştırmaların olması nedeniyle, bu çalışmadan elde edilen sonuçların daha sonra yapılacak çalışmalar için önemli bir basamak olarak değerlendirilmesinin yerinde olacağı sonucuna varıldı.

KAYNAKLAR

- Abellán Ruiz MS, Barnuevo Espinosa MD, Garcia Santamaria C, Contreras Fernández CJ, Aldeguer Garcia M, Soto Méndez F, ve ark. Effect of quinoa (*Chenopodium quinoa*) consumption as a coadjuvant in nutritional intervention in prediabetic subjects. *Nutr Hosp.* 2017;34(5):1163-9.
- Abugoch James LE. Quinoa (*Chenopodium quinoa Willd.*): composition, chemistry, nutritional, and functional properties. *Adv Food Nutr Res.* 2009;58:1-31.
- Ahmed OM, Ali TM, Abdel Gaid MA, Elberry AA. Effects of enalapril and paricalcitol treatment on diabetic nephropathy and renal expressions of TNF- α , p53, caspase-3 and Bcl-2 in STZ-induced diabetic rats. *PLoS One.* 2019;14(9):e0214349.
- Aksoy MF. Diyabet Polikliniğimizde İzlediğimiz Olgularda Lipid Parametrelerinin Hemoglobin A1c ve HOMA-IR Değerleriyle İlişkisi [Uzmanlık tezi]. İstanbul: İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. Dahiliye Kliniği; 2009.
- Altunoğlu EG. İnsülin direnci. *İstanbul Tıp Derg.* 2012;13(3):137-40.
- Alvarez-Jubete L, Holse M, Hansen A, Arendt EK, Gallagher E. Impact of baking on vitamin E content of pseudocereals amaranth, quinoa, and buckwheat. *Cereal Chem.* 2009;86(5):511-5.
- Baskın Y, Yiğitbaşı T, Afacan G, Bağbozan Ş. İnsülin direnci olan erişkin kilolu ve obezlerde lipoprotein (a) ile lipid parametreleri. *Türk Klinik Biyokim. Derg.* 2008;6(2):65-71.
- Bayram M, S. Pekacar S, Orhan Orman D. Kinoa ve sağlık üzerine etkileri. *Gümüşhane Üniv Sağlık Bil. Derg.* 2018;7(2):47-57.
- Baz H. Streptozotocinle indüklenen diyabetli ratlar üzerinde *Myrtus communis* L. yaprağı su ekstresi etkilerinin araştırılması [Yüksek Lisans Tezi]. Erzurum: Atatürk Üniversitesi; 2014.
- Benavente-Garcia O, Castillo J. Update on uses and properties of citrus flavonoids: new findings in anticancer, cardiovascular, and anti-inflammatory activity. *J Agric Food Chem.* 2008;56(15):6185–205.
- Berberoğlu Erbilgin N. Tip 2 diyabet ve bozulmuş açlık glikozu olanlarda kardiyovasküler risk faktörü olarak gama glutamil transferaz ve yüksek duyarlılıklı c reaktif protein [Uzmanlık tezi]. İstanbul: T.C. Sağlık Bakanlığı Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği; 2006.
- Berti C, Riso P, Monti LD, Porrini M. *In vitro* starch digestibility and *in vivo* glucose response of gluten-free foods and their gluten counterparts. *Eur J Nutr.* 2004;43(4):198-204.
- Bhargava A, Shukla S, Ohri D. Genetic variability and interrelationship among various morphological and quality traits in quinoa (*Chenopodium quinoa Willd.*). *Field Crops Res.* 2007;101(1):104-16.
- Biberoğlu K, Ünal S, Süleymanlar G. Diabetes Mellitus'ta laboratuvar, İç Hastalıkları. 2. Basım. Ankara: Güneş Kitabevi; 2003, s. 2286-8.

- Brownawell AM, Caers W, Gibson GR, Kendall CWC, Lewis KD, Ringel Y, et al. Prebiotics and the health benefits of fiber: current regulatory status, future research, and goals. *J Nutr*. 2012;142(5):962–74.
- Butler AE, Janson J, Soeller WC, Butler PC. Increased beta-cell apoptosis prevents adaptive increase in beta-cell mass in mouse model of type 2 diabetes: evidence for role of islet amyloid formation rather than direct action of amyloid. *Diabetes*. 2003;52(9):2304-14.
- Cao Y, Sun W and Xub G. Fuzhu jiangtang granules combined with metformin reduces insulin resistance in skeletal muscle of diabetic rats via PI3K/Akt signaling. *Pharm Biol*. 2019;57(1): 660–8.
- Caro JF. Insulin Resistance in obese and nonobese man. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991;73(4):681-95.
- Cefalu WT. Insulin resistance: cellular and clinical concepts. *Exp Biol Med* (Maywood). 2001;226:13-26.
- Chan SL ve Yu VC. Proteins of the bcl-2 family in apoptosis signalling: from mechanistic insights to therapeutic opportunities. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2004;31(3):119-28.
- Chomczynski P, Mackey K. Substitution of chloroform by bromo-chloropropane in the single-step method of RNA isolation. *Anal Biochem*. 1995;225(1):163-4.
- Chung YC, Tzeng CY, Chen YI, Chang SW, Hsu TH, Ho WJ, et al. Improving insulin resistance with *Antrodia cinnamomea mycelium* powder to induce a hypoglycemic effect in dexamethasone induced insulin resistant rats. *Mol Med Rep*. 2018;17(2):3260-6.
- Çelik R. Diyabetli ratlarda sinnamaldehitin glukoz-6-fosfat dehidrojenaz aktivitesi, bazı biyokimyasal ve hematolojik parametrelere etkisi [Yüksek Lisans Tezi]. Van: Yüzüncü Yıl Üniversitesi; 2016.
- Çetin E, Çetin N, Küçük O. Toklularda karayolu ile taşımının oksidan antioksidan sistem üzerine etkisi. *Atatürk Üniv Vet Bil Derg*. 2011;6(2):103-9.
- De Carvalho FG, Ovidio PP, Padovan GJ, Jordão Junior AA, Marchini JS, Navarro AM. Metabolic parameters of postmenopausal women after quinoa or corn flakes intake--a prospective and double-blind study. *Int J Food Sci Nutr*, 2014;65(3):380-5.
- De Souza Cardoso J, Oliveira PSBona NP, Vasconcellos FA, Baldissarelli J, Vizzotto M, Soares MSP, et al. Antioxidant, antihyperglycemic, and antidyslipidemic effects of Brazilian-native fruit extracts in an animal model of insulin resistance. *Redox Rep*. 2018;23(1):41-6.
- Demir M, Kılınç M. Kinoa: Besinsel ve antibesinsel özellikleri. *J Food Health Sci*. 2016;2(3):104-11.
- Ding WX, Ni HM, Gao W, Yoshimori T, Stolz DB, Ron D, et al. Linking of autophagy to ubiquitin-proteasome system is important for the regulation of endoplasmic reticulum stress and cell viability. *Am J Pathol*. 2007;171(2):513–24.
- Doğan H, Karwe, MV. Physicochemical properties of quinoa extrudates. *Rev Agroquim Tecnol Aliment*. 2003;9(2):101-14.

- Dröge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev.* 2002;82(1):47-95.
- Ebubekir B. Klinik Biyokimya Laboratuvar El Kitabı, Erzurum: 2001.
- Elgeti D, Nordlohne SD, Föste M, Besl M, Linden MH, Heinz V, et al. Volume and texture improvement of gluten-free bread using quinoa white flour. *J Cereal Sci.* 2014;59(1):41-7.
- Elmore S. Apoptosis: A review of programmed cell death. *Toxicol Pathol.* 2007;35(4):495–516.
- Erbil MK. Laboratuvar testleri ve klinik kullanımı. Ankara: GATA Komutanlığı Basımevi Müdürlüğü; 2007, s. 573-4.
- Erdoğan B. Apoptozis mekanizmaları: tümör gelişiminde fas-fasl bağımlı apoptozis. *Akciğer Arşivi.* 2003;4:165-74.
- Eröz RK, Alkoç OA, Baltacı D, Oktay M, Çolakoğlu S. Apoptozis hakkında bilinenler (literatür taraması). *Düzce Tıp Derg.* 2012;14(2):87-101.
- Esteghamati A, Jamali A, Khalilzadeh O, Noshad S, Khalili M, Zandieh A, et al. Metabolic syndrome is linked to a mild elevation in liver aminotransferases in diabetic patients with undetectable non-alcoholic fatty liver disease by ultrasound. *Diabetol Metab Syndr.* 2010;2(65):1-7.
- Fang YZ, Yang S, Wu G. Free radicals, antioxidants, and nutrition. *Nutrition.* 2002;18(10):872-9.
- Feinman RD, Fine EJ. Fructose in perspective. *Nutr Metab (Lond).* 2013;10(1):45.
- Festa A, D'Agostino Jr R, Tracy RP, Haffner SM. Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes.* 2002;51(4):1131–7.
- Fofie CK, Nguefack-Mbuyo EP, Tsabang N, Kamanyi A, Nguefack TB. Hypoglycemic properties of the aqueous extract from the stem bark of *Ceiba pentandra* of *Chenopodium quinoa*: variation and correlation to physicochemical characteristics. *J Sci Food Agric.* 2018;96(2):633-43.
- Foucault AS, Mathé V, Lafont R, Even P, Diah W, Veillet S, et al. Quinoa extract enriched in 20-hydroxyecdysone protects mice from diet-induced obesity and modulates adipokines expression. *Obesity (Silver Spring).* 2012;20(2):270-7.
- Franceschelli S, Gatta DMP, Pesce M, Ferrone A, Quiles JL, Genovese S, et al. Modulation of CAT-2B-Mediated L-Arginine uptake and nitric oxide biosynthesis in HCT116 cell line through biological activity of 4'-Geranyloxyferulic acid extract from quinoa seeds. *Int J Mol Sci.* 2019;20(13):1-18. pii: E3262.
- Freeman AM, Pennings N. Insulin Resistance. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
- Furnsinn C, Waldhausl W. Thiazolidinediones: metabolic actions *in vitro*. *Diabetologia.* 2002;45(9):1211-23.

- Gabrial SG, Shakib MR, Gabrial GN. Effect of Pseudocereal-Based Breakfast Meals on the first and second meal glucose tolerance in healthy and diabetic subjects. *Maced J Med Sci.* 2016;4(4):565-73.
- Galluzzi L, Vitale I, Abrams JM, Alnemri ES, Baehrecke EH, Blagosklonny MV, et al. Molecular definitions of cell death subroutines: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2012. *Cell Death Differ.* 2012;19(1):107-20.
- Gardillo-Bastidas EG, Diaz-Rizzolo DA, Roura E, Massanés T, Gomis R. Quinoa (*Chenopodium quinoa Willd.*). from nutritional value to potential health benefits: an integrative review. *J Nutr Food Sci.* 2016;6(3):1-10.
- Genecards, Weizmann Bilim Enstitüsü [Internet] 2020. [Erişim Tarihi: 08 Ocak 2020]. Erişim adresi: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=CASP3>.
- Geren H, Güre E. Farklı azot ve fosfor seviyelerinin kinoa (*Chenopodium quinoa Willd.*)’da tane verimi ve bazı verim unsurlarına etkisi üzerinde bir ön araştırma. *Ege Üniv Ziraat Fak Derg.* 2017;54(1):1-8.
- Glick D, Barth S, Macleod KF. Autophagy: cellular and molecular mechanisms. *J Pathol.* 2010;221(1):3-12.
- Graf BL, Cheng DM, Esposito D, Shertel T, Poulev A, Plundrich N, et al. Compounds leached from quinoa seeds inhibit matrix metalloproteinase activity and intracellular reactive oxygen species. *Int J Cosmet Sci.* 2015a;37(2):212-21.
- Graf BL, Rojas-Silva P, Rojo LE, Delatorre-Herrera J, Baldeón ME, Raskin I. Innovations in health value and functional food development of quinoa (*Chenopodium quinoa Willd.*). *Compr Rev Food Sci Food Saf.* 2015b;14:431-45.
- Graf BL, Rojo LE, Delatorre-Herrera J, Poulev A, Calfio C, Raskin I. Phytoecdysteroids and flavonoid glycosides among *Chilean* and commercial sources of *Chenopodium quinoa*: variation and correlation to physicochemical characteristics. *J Sci Food Agric.* 2016;96(2):633-43.
- Green RM, Flamm S. AGA technical review on the evaluation of liver chemistry tests. *Gastroenterology.* 2002;123(4):1367-84.
- Grundy SM, Cleeman JJ, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Frenkelin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation.* 2005;112(17):2735-52.
- Guebre-Xabier M, Yang S, Lin HZ, Schwenk R, Krzych U, Diehl AM. Altered hepatic lymphocyte subpopulations in obesity-related murine fatty livers: potential mechanism for sensitization to liver damage. *Hepatology.* 2000;31(3):633-40.
- Gümüş AF, Dede S, Yüksek V, Çetin S, Taşpınar M. *In vitro* evaluation of thymoquinone on apoptosis and oxidative DNA damage in high glucose condition. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* 2018;64(14):79-83.
- Gürlek A. İnsülin direncinde genetik faktörler. *Klinik Endokrinoloji. İzmir, Meta Basım* 2001;49-53.
- Han X, Shen T, Lou H. Dietary polyphenols and their biological significance. *Int J Mol Sci.* 2007;8(9):950-88.

- Harding HP, Ron D. Endoplasmic reticulum stress and the development of diabetes: a review. *Diabetes*. 2002;51(3):455–61.
- He F, Zuo L. Redox roles of reactive oxygen species in cardiovascular diseases. *Int J Mol Sci*. 2015;16(11):27770–80.
- Hemalatha, P, Bomzan DP, Rao BS, Sreerama YN. Distribution of phenolic antioxidants in whole and milled fractions of quinoa and their inhibitory effects on α -amylase and α -glucosidase activities. *Food Chem*. 2016;199:330-8.
- Hermisdorff HHM, Puchau B, Volp ACP, Barbosa KBF, Bressan J, Zulet MA, et al. Dietary total antioxidant capacity is inversely related to central adiposity as well as to metabolic and oxidative stress markers in healthy young adults. *Nutr Metab (Lond)*. 2011;8(59):1-8.
- Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*. 1993;259(5091):87-91.
- Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006;444(7121):860–7.
- Houstis N, Rosen ED, Lander ES. Reactive oxygen species have a causal role in multiple forms of insulin resistance. *Nature*. 2006;440(7086):944-8.
- Hu Y, Zhang J, Zou L, Fu C, Li P, Zhao G. Chemical characterization, antioxidant, immune-regulating and anticancer activities of a novel bioactive polysaccharide from *Chenopodium quinoa* seeds. *Int J Biol Macromol*. 2017;99:622-9.
- Huang T, Tobias DK, Hruby A, Rifai N, Tworoger SS, Hu FB. An increase in dietary quality is associated with favorable plasma biomarkers of the brain-adipose axis in apparently healthy US women. *J Nutr*. 2016;146(5):1101-8.
- Jacobsen SE. The worldwide potential for Quinoa (*Chenopodium quinoa Willd.*). *Food Rev Intern*. 2003;19(1-2):167–77.
- Jancurová M, Minarovičová L, Dandár A. Quinoa – a review. *Czech J. Food Sci*. 2009; 27(2):71–9.
- Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease – executive summary. *Endocr Pract*. 2017;23(4):479-97.
- Juneja VK, Dwivedi HP, Yan X. Novel natural food antimicrobials. *Ann Rev Food Sci Technol*. 2012;3:381-403.
- Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the study of diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28(9):2289-304.
- Kar A, Choudhary BK, Bandyopadhyay NG. Comparative evaluation of hypoglycaemic activity of some Indian medicinal plants in alloxan diabetic rats. *J Ethnopharmacol*. 2003;84(1):105–8.
- Karagül H, Altıntaş A, Fidancı UR, Sel T. *Klinik biyokimya*. Ankara: Medisan Yayınları; 2000.

- Keskin Ş, Kaplan Evlice A. Firm ürünlerinde kinoa kullanımı. Tarla Bitkileri Merkez Araşt Ens Derg. 2015;24(2):150-6.
- Kim HH, Cho S, Lee S, Kim KH, Cho KH, Eun HC, et al. Photoprotective and anti-skin-aging effects of eicosapentaenoic acid in human skin *in vivo*. J Lipid Res. 2006;47(5):921–30.
- Kitada M, Takeda A, Nagai T, Ito H, Kanasaki K, Koya D. Dietary restriction ameliorates diabetic nephropathy through anti-inflammatory effects and regulation of the autophagy via restoration of Sirt1 in diabetic Wistar fatty (fa/fa) rats: a model of type 2 diabetes. Exp Diabetes Res. 2011;908185.
- Kovsan J, Blüher M, Tarnovscki T, Klötting N, Kirshtein B, Madar L, et al. Altered autophagy in human adipose tissues in obesity. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(2):E268-77.
- Kuralay F, Çavdar Z. İnflamatuar medyatörlere toplu bir bakış. Genel Tıp Derg 2006;16(3):143-152.
- Lamothe LM, Srichuwong S, Reuhs BL, Hamaker BR. Quinoa (*Chenopodium quinoa* W.) and amaranth (*Amaranthus caudatus* L.) provide dietary fibres high in pectic substances and xyloglucans. Food Chem. 2015;167:490–6.
- Li T, Yan H, Geng Y, Shi H, Li H, Wang S et al. Target genes associated with lipid and glucose metabolism in non-alcoholic fatty liver disease. Lipids Health Dis. 2019;18(211):1-9.
- Lin TA, Ke BJ, Cheng CS, Wang JJ, Wei BL, Lee CL. (2019). Red quinoa bran extracts protects against carbon tetrachloride-induced liver injury and fibrosis in mice via activation of antioxidative enzyme systems and blocking TGF-β1 pathway. Nutrients. 2019;11(2):1-14.E395.
- Liu M, Wright J, Guo H, Xiong Y, Arvan P. Proinsulin entry and transit through the endoplasmic reticulum in pancreatic beta cells. Vitam Horm. 2014;95:35-62.
- Lopes CO, Barcelos MFP, Vieira CNG, de Abreu WC, Ferreira EB, Pereira RC, et al. Effects of sprouted and fermented quinoa (*Chenopodium quinoa*) on glycemic index of diet and biochemical parameters of blood of Wistar rats fed high carbohydrate diet. J Food Sci Technol. 2019;56(1):40-8.
- Mann E, Bellin MD. Secretion of insulin in response to diet and hormones. American Pancreatic Association. Pancreapedia: Exocrine Pancreas Knowledge Base. 2016;3:1-16.
- Martinez BB, Pereira AC, Muzetti JH, Telles FP, Mundim FG, Teixeira MA. Experimental model of glucocorticoid-induced insulin resistance. Acta Circ Bras. 2016;31(10):645-9.
- Matsuo M. *In vivo* antioxidant activity of methanol extract from quinoa fermented with *Rhizopus oligosporus*. J Nutr Sci Vitaminol. 2005;51(6):449-52.
- McFarlane SI, Banerji M, Sowers JR. Insulin resistance and cardiovascular disease. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(2):713-8.

- McMurray F, Patten DA, Harper ME. Reactive Oxygen Savaş ve ark. Species and oxidative stress in obesity-recent findings and empirical approaches. *Obesity (Silver Spring)*. 2016;24(11):2301-10.
- Mert N. Veteriner klinik biyokimya, Uludağ Üniversitesi Yayını, Bursa.1996.
- Miranda M, Vega-Galvez A, Quispe-Fuentes I, Rodriguez MJ, Maureira Martinez EA. Nutritional aspects of six quinoa (*Chenopodium quinoa willd.*) ecotypes from there geographid areas of Chile. *Chilean J Agric Res*. 2012;72(2);175-81.
- Mithila MV, Khanum F. Effectual comparison of quinoa and amaranth supplemented diets in controlling appetite; a biochemical study in rats. *J Food Sci Technol*, 2015;52(10):6735-41.
- Mizushima N. Autophagy: process and function. *Genes Dev*. 2007;21(22):2861–73.
- Mohamed DA, Fouda KA, Mohamed RS. *In vitro* anticancer activity of quinoa and safflower seeds and their preventive effects on non-alcoholic fatty liver. *Pak J Biol Sci*. 2019;22(8):383-92.
- Murad S, Niaz K, Aslam H. Effects of ginger on LDL-C, total cholesterol and body weight. *Clin Med Biochem*. 2018;4(2):1-3.
- Musso C, Cochran E, Moran S, Skarulis MC, Oral EA, Taylor S, et al. Clinical course of genetic diseases of the insulin receptor (type A and Rabson-Mendenhall syndromes): a 30-year prospective. *Medicine (Baltimore)*. 2004;83(4):209-22.
- Nathan C, Ding A. Nonresolving inflammation. *Cell*. 2010;140(6):871–82.
- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29(8):1963-72.
- Navarro-Perez D, Radcliffe J, Tierney A, Jois M. Quinoa seed lowers serum triglycerides in overweight and obese subjects: A dose-response randomized controlled clinical trial. *Curr Dev Nutr*. 2017;24:1(9):e001321.
- Neagu C, Barbu V. Principal component analysis of the factors involved in the extraction of beetroot betalains. *J Agroalimentary Process Technol*. 2014;20(4):311–8.
- Newsholme P, Haber EP, Hirabara SM, Rebelato EL, Procopio J, Morgan D, et al. Diabetes associated cell stress and dysfunction: role of mitochondrial and non-mitochondrial ROS production and activity. *J Physiol*. 2007;583(1):9–24.
- Nikolajczyk BS, Jagannathan-Bogdan M, Shin H, Gyurko R. State of the union between metabolism and the immune system in type 2 diabetes. *Genes Immun*. 2011;12:239–50.
- Nilgün A, Aylin SD, Cemile K. Diabetes Mellitus ve oksidatif stres. *Türk Biyokimya Dergisi [Turkish Journal of Biochemistry - Turk J Biochem]*. 2006;31(2):51–6.
- Noratto GD, Murphy K, Chew BP. Quinoa intake reduces plasma and liver cholesterol, lessens obesity-associated inflammation, and helps to prevent hepatic steatosis in obese db/db mouse. *Food Chem*. 2019;287:107-14.

- O'Rourke MG, Ellem KA. John Kerr and apoptosis. *Med J Aust.* 2000;173(11-12):616-7.
- Ortakoyluoglu A, Boz B, Dizdar OS, Avcı D, Cetinkaya A, Baspınar O. The association of serum gamma-glutamyl transpeptidase level and other laboratory parameters with blood pressure in hypertensive patients under ambulatory blood pressure monitoring. *Ther Clin Risk Manag.* 2016;12:1395-401.
- Özdoğan Y, Göküstün KK, Türk ÖP. K vitamininin insülin direncine etkisi. *Ank Sağ Bil Derg.* 2017;6(1):37-48.
- Özmutlu Ş. Deneysel Diyabetli Ratlarda Likopen Uygulamasının ACE Aktivitesi Üzerine Etkisi [Yüksek Lisans Tezi]. Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2011.
- Pamuk F. *Biyokimya kitabı, Gazi kitabevi, 4. Baskı, Ankara. 2010.*
- Park, JH, Lee YJ, Kim YH, Yoon KS. Antioxidant and antimicrobial activities of quinoa (*Chenopodium quinoa Willd*) seeds cultivated in Korea. *Prev Nutr Food Sci.* 2017;22(3):195.
- Pasko P, Barton H, Zagrodzki P, Izewska A, Krosniak M, Gawlik M et al. Effect of dietary supplemented with quinoa seeds on oxidative status in plasma and selected tissues of high fructose-fed rats. *Plant Foods Hum Nutr.* 2010a;65(2):146-51.
- Pasko P, Zagrodzki P, Bartoń H, Chłopicka J, Gorinstein S. Effect of quinoa seeds (*Chenopodium quinoa*) in diet on some biochemical parameters and essential elements in blood of high fructose-fed rats. *Plant Foods Hum Nutr.* 2010b;65(4):333-8.
- Patel S, Dutta S; Reviewed by Burley SK and Beals JM. Insulin [Internet]. 2018 [Erişim Tarihi Ağustos 2018]. Erişim adresi: <https://pdb101.rcsb.org/global-health/diabetes-mellitus/drugs/insulin/insulin>.
- Pickup JC. Williams G. *Textbook of Diabetes.* 2nd edition. Oxford: Blackwell Science; 1998.
- Preiser JC. Oxidative stress. *J Parenter Enteral Nutr.* 2012;36(2):147-54.
- Pubchem NCBI [Internet]. 2005 [Erişim Tarihi: 07 Ocak 2020]. Erişim adresi: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Dexamethasone>.
- Quan W, Hur KY, Lim Y, Oh SH, Lee J-C, Kim HC, et al. Autophagy deficiency in beta cells leads to compromised unfolded protein response and progression from obesity to diabetes in mice. *Diabetologia.* 2012;55(2):392-403.
- Rafacho A, Ortsäter H, Nadal A, Quesada I. Glucocorticoid treatment and endocrine pancreas function: implications for glucose homeostasis, insulin resistance and diabetes. *J Endocrinol.* 2014;223(3):R49-62.
- Ranilla LG, Apostolidis E, Genovese MI, Lajolo FM, Shetty K. Evaluation of indigenous grains from the Peruvian Andean region for antidiabetes and antihypertension potential using *in vitro* methods. *J Med Food.* 2009;12(4):704-13.
- Repo-Carrasco-Valencia RAM, Serno LA. Quinoa (*Chenopodium quinoa Willd*) as a source of dietary fiber and other functional components. *Cienc Tecnol Aliment.* 2011; 31(1):225-30.

- Robertson RP, Harmon J, Tran PO, Poitout V. Beta-cell glucose toxicity, lipotoxicity, and chronic oxidative stress in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2004;53:119-24.
- Rosalki SB, McIntyre N. Biochemical investigations in the management of liver disease. In: J Bircher, JP Benhamou, N McIntyre, M Rizzetto, Editors, *Oxford Textbook of Clinical Hepatology*. 2nd ed. New York: Oxford university press; p. 503-21, 1999.
- Rosenfeld L. Insulin: discovery and controversy. *Clin Chem*. 2002;48(12):2270-88.
- Roytblat L, Rachinsky M, Fisher A, Greenberg L, Shapira Y, Douvdevani A, et al. Raised Interleukin-6 levels in obese patients. *Obes Res*. 2000;8(9):673-5.
- Ruales J, de Grijalva Y, Lopez-Jaramillo P, Nair BM. The nutritional quality of an infant food from quinoa and its effect on the plasma level of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) in undernourished children. *Int J Food Sci Nutr*. 2002;53(2):143-54.
- Saftig P, Beertsen W, Eskelinen EL. LAMP-2: a control step for phagosome and autophagosome maturation. *Autophagy*. 2008;4(4):510-2.
- Salari Lak Y, Khorram S, Mesgari Abbasi M, Asghari-Jafarabadi M, Tarighat-Esfanjani A, Bazri E, et al. The effects of natural nano-sized clinoptilolite and *Nigella sativa* supplementation on serum bone markers in diabetic rats. *Bioimpacts*. 2019;9(3):173-8.
- Salpeter SR, Buckley NS, Kahn JA, Salpeter EE, et al. Meta-analysis: metformin treatment in persons at risk for diabetes mellitus. *Am J Med*. 2008;121(2):149-57.
- Savaş HB, Gültekin F. İnsülin direnci ve klinik önemi. *SDÜ Tıp Fak Derg*. 2017;24(3):116-25.
- Schoenlechner R, Siebenhandl S, Berghofer E. Pseudocereals. In: Arendt EK, Bello FD editors, *Gluten-free cereal products and beverages*. Chapter 7. London: Academic Press; 2008, pp. 149-90.
- Shintani T, Klionsky DJ. Autophagy in health and disease: A double-edged sword. *Science*. 2004;306(5698):990-5.
- Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest*. 2000;106(2):171-6.
- Simmons RA. Role of metabolic programming in the pathogenesis of beta-cell failure in postnatal life. *Rev Endocr Metab Disord*. 2007;8(2):95-104.
- Singh R, Cuervo AM. Autophagy in the cellular energetic balance. *Cell Metab*. 2011;13(5):495-504.
- Song J, Kim OY. Melatonin modulates neuronal cell death induced by endoplasmic reticulum stress under insulin resistance condition. *Nutrients*. 2017;9(593):1-15. pii: E593.
- Tabatabaei-Malazy O, Ramezani A, Atlasi R, Larijani B, Abdollahi M. Scientometric study of academic publications on antioxidant herbal medications in type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Metab Disord*. 2016;15(1):1-8.
- Tan M, Temel S. Her yönüyle kinoa. Ankara: İKSAD Yayınevi; 2019, s. 11.

- Tang Y, Li X, Zhang B, Chen PX, Liu R, Tsao R. Characterisation of phenolics, betanins and antioxidant activities in seeds of three *Chenopodium quinoa Willd* Genotypes. *Food Chem.* 2015;166:380–8.
- Tang Y, Tsao R. Phytochemicals in quinoa and amaranth grains and their antioxidant, anti-inflammatory, and potential health beneficial effects: a review. *Mol Nutr Food Res.* 2017;61(7):1-16.
- Tangvarasittichai S. Oxidative stress, insulin resistance, dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes.* 2015;6(3):456-80.
- Trout KK, Homko C, Tkacs NC. Methods of measuring insulin sensitivity. *Biol Res Nurs.* 2007;8(4):305-18.
- Uraz S. Biyokimyasal karaciğer testleri. Viral Hepatit. Tabak F, Balık İ, Tekeli E. (editörler), İstanbul: Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayınları; 2005: 354-66.
- USDA (U.S. Department of Agriculture) 2019. Quinoa nutrients [Internet]. [Erişim Tarihi 24 Aralık 2019]. <https://fdc.nal.usda.gov/fdc-app.html#/food-details/168874/nutrients>.
- Usta A, Dede S. The Effect of thymoquinone on nuclear factor kappa B levels and oxidative DNA damage on experimental diabetic rats. *Pharmacogn Mag.* 2017;13(3):458-461.
- Ülgenalp O, Koç BT, Oguzoglu TÇ. Viral enfeksiyonlarda otofaji. *Turk Hij Den Biyol Derg.* 2018;75(3):291-304.
- Valcarcel-Yamani B, Lannes SCS. Applications of quinoa (*Chenopodium quinoa Willd.*) and amaranth (*Amaranthus Spp.*) and their influence in the nutritional value of cereal based foods. *Food Pub Health.* 2012;2(6):265-75.
- Valencia-Chamorro SA. Quinoa. In: Caballero B. *Encyclopedia of Food Science and Nutrition.* Vol. 8. Amsterdam: Academic Press; 2003, p. 4895-902.
- Vega-Galvez A, Miranda M, Vergara J, Uribe E, Puente L, Martinez EA. Nutrition facts and functional potential of quinoa (*Chenopodium quinoa Willd.*), an ancient Andean grain: a review. *J Sci Food Agric.* 2010;90(15):2541–7.
- Vilcacundo R, Miralles B, Carrillo W, Hernández-Ledesma B. *In vitro* chemopreventive properties of peptides released from quinoa (*Chenopodium quinoa Willd.*) protein under simulated gastrointestinal digestion. *Food Res Int.* 2018;105:403-11.
- Villacrés E, Pástor G, Quelal MB, Zambrano I, Morales SH. Effect of processing on the content of fatty acids, tocopherols and sterols in the oils of quinoa (*Chenopodium quinoa Willd*), lupine (*Lupinus mutabilis Sweet*), amaranth (*Amaranthus caudatus L.*) and sangorache (*Amaranthus quitensis L.*). *Global Adv Res J Food Sci Technol.* 2013;2(4):44–53.
- Vincent AM, Russell JW, Low P, Feldman EL. Oxidative stress in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *endocrine reviews.* 2004;25(4):612-28.
- Wang SB, Jia JP. Oxymatrine attenuates diabetes-associated cognitive deficits in rats. *Acta Pharmacol Sin.* 2014;35(3):331-8.

- Wang X, Tao Y, Huang Y, Zhan K, Xue M, Wang Y. Catalase ameliorates diabetes-induced cardiac injury through reduced p65/RelA-mediated transcription of *Becn1*. *J Cell Mol Med*. 2017;21(12):3420-34.
- Watada H, Fujitani Y. Minireview: autophagy in pancreatic β -cells and its implication in diabetes. *Mol Endocrinol*. 2015;29(3):338–48.
- Yao Y, Yang X, Shi Z, Ren G. Anti-inflammatory activity of saponins from quinoa (*Chenopodium quinoa Willd*) seeds in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 macrophages cells. *J Food Sci*. 2014;79(5):H1018-23.
- Yi CH, Pan H, Seebacher J, Jang IH, Hyberts SG, Heffron GJ. Metabolic regulation of protein N-alpha-acetylation by Bcl-xL promotes cell survival. *Cell*. 2011;146(4):607-20.
- Yin QQ, Pei JJ, Xu S, Luo DZ, Dong SQ, Sun MH, et al. Pioglitazone improves cognitive function via increasing insulin sensitivity and strengthening antioxidant defense system in fructose-drinking insulin resistance rats. *PLoS One*. 2013;8(3):1-10. e59313.
- Yukse V, Dede S, Ceylan E. The electrophoretical determination of serum protein fractions in lycopene treated experimental diabetic rats. *Cell Biochem Biophys*. 2013;67(3):1283-9.
- Zevallos VF, Herencia LI, Chang F, Donnelly S, Ellis HJ, Ciclitira PJ. Gastrointestinal effects of eating quinoa (*Chenopodium quinoa Willd.*) in celiac patients. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(2):270-8.
- Zhang Y, Yang S, Cui X, Yang J, Zheng M, Jia J, et al. Hyperinsulinemia can cause kidney disease in the IGT stage of OLETF rats via the INS/IRS-1/PI3-K/Akt signaling pathway. *J Diabetes Res*. 2019;4709715.

ÖZGEÇMİŞ

1992 yılında Van'da doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini Van'da tamamladı. 2011 yılında girdiği Okan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümünden 2016 yılında mezun oldu. 2017 yılında, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya (Veteriner) Anabilim Dalı'nda yüksek lisans eğitimine başladı.



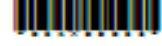
EKLER

EK-1. Araştırma başvuru onay belgesi (Sayı: 27552122-604.01.02-E.80851).

Evrak Tarih ve Sayısı: 06/11/2018-E.80851



T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu



Sayı : 27552122-604.01.02-E.80851
Konu : Prof. Dr. Semiha DEDE'ye ait
Araştırma Başvuru Onay Belgesi

06/11/2018

Sayın Prof. Dr. Semiha DEDE

Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 25.10.2018 tarih ve 10 sayılı kararı gereğince; Yürütücülüğünü yapmış olduğumuz, "Glükokortikoid uygulanan ratlarda *Chenopodium Quinoa* *Wild* ekstratının apoptotik, otofajik, antioksidan ve inflamasyon markurları üzerine etkisi" araştırılması adlı projeye, raportör değerlendirme sonucuna göre Van YUHADYEK tarafından 01.06.2020 tarihine kadar izin verilmiştir. Çalışmaya başlamadan en az üç gün öncesinde denetleyiciler ile irtibata geçiniz.

Projeye denetleyici olarak Doç. Dr. Yıldırım BAŞBUĞAN ve Su Ürünleri Fakültesi'nden Dr. Öğr. Üyesi Şükrü ÖNALAN görevlendirilmiştir. Gereğini bilgilerinize rica ederim.

e-izmalıdır
Prof. Dr. Semiha DEDE
Etik Kurulu Başkanı

İrtibat:
Doç. Dr. Yıldırım BAŞBUĞAN: 0532 558 89 74
Dr. Öğr. Üyesi Şükrü ÖNALAN: 0530 963 96 17

Ek: Prof. Dr. Semiha DEDE (1 sayfa)

05/11/2018 B.İ.İ.

Mehmet Şah OĞUZ

Adres: Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Zevce
Kampüsü 65080 Tuşba / Van
Telefon: +90 432 2231701-04 / +90 4445065 Faks: +90 432 4865413
e-Posta: yuhadyek@yyu.edu.tr Elektronik Ağı: http://www.yyu.edu.tr



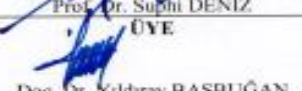



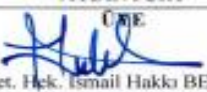
Ayrıntılı bilgi için İrtibat: Mehmet Şah OĞUZ
Ünvanı: Bilgiayar İşletmeni
Dahili No: 22007

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. Maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU

ARAŞTIRMA BAŞVURU ONAY BELGESİ

Araştırmanın Adı	Glukokortikoid uygulanan ratlarda <i>Chenopodium Quinoa Wild</i> ekstratının apoptotik, otofajik, antioksidan ve inflamasyon markırları üzerine etkisi
Araştırmanın Yürütücüsü	Prof. Dr. Semiha DEDE
Yardımcı Araştırmacılar	Dr. Öğr. Üyesi Ayşe USTA Siber ERFİDAN
Kurumu	Veteriner Fakültesi
Araştırmanın Tahmini Süresi	12 Ay
Kullanılacak Hayvan Türü ve Sayısı	Sıçan 35 Adet
Destekleyecek Kuruluş (lar)	Van YYÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı
Başvuru Tarihi	24.10.2018

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2018/10	Tarih:25.10.2018
	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi öğretim üyesi/elemanı Prof. Dr. Semiha DEDE sorumluluğunda yürütülmesi planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen yüksek lisans projesi gerekçe, amaç ve yöntemler dikkate alınarak ilgi başvuru belgeleri incelendi. Çalışmanın etik açıdan uygun olduğuna, projenin aşağıdaki hususlar dikkate alınarak yürütülmesine ve proje yürütücüsüne iletilmesine oy birliği /oy çokluğu ile karar verildi. 1) Projede herhangi bir değişiklik gerektiğinde kurulumuzdan onay alınması. 2) Projede çalışacağı bildirilen araştırmacılarda değişiklik olduğunda kurulumuzdan onay alınması. 3) Deney hayvanları üzerinde yapılacak girişimin başlangıç ve bitiş tarihlerinin bildirilmesi. 4) Çalışma süresinde tamamlanamaz ise ek süre talebinde bulunulması. 5) Çalışma tamamlandığında sonuç raporunun gönderilmesi.	
	BASKAN/CHAİR  Prof. Dr. Semiha DEDE	
ÜYE  Prof. Dr. N. Tuğba BİNGÖL	ÜYE  Prof. Dr. Sıddık KESKİN	ÜYE  Prof. Dr. Süphü DENİZ
ÜYE Prof. Dr. Nalan ÖZDAL	ÜYE  Doç. Dr. Anıl DÜRMÜŞ	ÜYE  Doç. Dr. Yıldray BAŞBUĞAN
ÜYE Doç. Dr. Ferda KARAKUŞ	ÜYE  Dr. Öğr. Ü. Örcü ALLAHVERDİYEV	ÜYE  Dr. Öğr. Ü. Cansel Yılmaz DEMİR
ÜYE Dr. Öğr. Ü. Hacer ŞAHİN AYDINYURT	ÜYE  Dr. Öğr. Ü. Şükri ONALAN	ÜYE  Vet. Hek. Kerem OGRAK
ÜYE  Vet. Hek. İsmail Hakkı BEHÇET	ÜYE Zir. Müh. Kenan YILDIRIMOĞLU	

*Bu form Van YÜHADYEK tarafından doldurulacaktır.

EK-2. Araştırma kesin sonuç onay belgesi (Sayı: 27552122-604.01.02-E.85977)

Evrak Tarih ve Sayısı: 05/11/2019-85977



T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu



Sayı : 27552122-604.01.02-E.85977
Konu : Prof. Dr. Semiha DEDE'ye ait
Araştırma Kesin Sonuç Onay Belgesi

05/11/2019

Sayın Prof. Dr. Semiha DEDE

Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 31/10/2019 tarih ve 10 sayılı kararı gereğince; Yürütücülüğünü yapmış olduğumuz, "Glukokortikoid uygulanan ratlarda Chenopodium Quinoa Wild ekstraktının apoptotik, otofajik, antioksidan ve inflamasyon markırları üzerine etkisi" adlı projenin Kesin Sonuç Raporu kurulumuza gönderilmişti. Kesin Sonuç Raporu, Raportör tarafından incelenmiş ve projeye Araştırma Kesin Sonuç Onay Belgesi verilmesine karar verilmiştir.

Gereğini bilgilerinize rica ederim.

e-İmzalıdır
Prof. Dr. Semiha DEDE
Etik Kurulu Başkanı

Ek: Prof. Dr. Semiha DEDE (1 sayfa)

Adres: Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Zevce
Kampüsü 65080 Tuşba / Van
Telefon: +90 432 2251701-04 / +90 4445065 Faks: +90 432 4865413
e-Posta: yuhadyak@yyu.edu.tr Elektronik Ağ: http://www.yyu.edu.tr

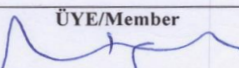
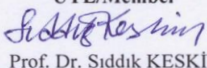
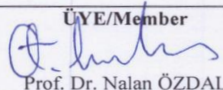

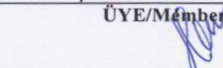
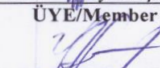

Ayrıntılı bilgi için irtibat: Mehmet Şah OĞUZ
Unvanı: Şef
Dahili No: 22007

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. Maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.



VAN YÜHADYEK
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu


ARAŞTIRMA KESİN SONUÇ ONAY BELGESİ
VAN YUZUNCUYILUNIVERSITY (TURKEY)
ANIMAL RESEARCHES LOCAL ETHIC COMMITTEE
RESEARCH FINAL REPORT APPROVAL CERTIFICATE

Araştırmannın Adı	Glukokortikoid uygulanan ratlarda Chenopodium Quinoa Wild ekstratının apoptotik, otofajik, antioksidan ve inflamasyon markırları üzerine etkisi.	
Research Title	The effect of <i>Chenopodium Quinoa Wild</i> extract on the apoptotic, autophagic, antioxidant and inflammation markers in glucocorticoid administered rats	
Araştırmacı(lar) Investigator(s)	Yürütücü / Chief investigator : Prof. Dr. Semiha DEDE Yardımcı Araştırmacı(lar) / Co-investigator(s): Dr. Öğr. Üyesi Ayşe USTA Y.L. Öğr. Siber ERFİDAN	
Araştırmannın Başlama Tarihi / Research Starting Date:	03.07.2019	
Araştırmannın Bitiş Tarihi / Research Completion Date:	10.10.2019	
Proje Süresi / Total Time of Project:	12 ay	
Proje No / Project Number:	TYL-2019-8003	
Araştırmayı Destekleyen Kuruluş (varsa) / Funding institution(s) (if available):	Van YYÜ BAPB	
Destek Şekli ve Miktarı / Type and amount of funding:		
Karar:	Yukarıda bilgileri verilen araştırma projesinin kesin sonuç raporu Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 31/10/2019 tarih ve 2019/10 sayılı kararı ile kabul edilmiştir.	
Decision:	Final report of the research project detailed above was approved by Van Yuzuncu Yil University Animal Researches Local Ethic Committee in the session held on 31/10/2019 (decision number 2019/10)	
BAŞKAN/CHAIR		
	Prof. Dr. Semiha DEDE	
ÜYE/Member	ÜYE/Member	ÜYE/Member
 Prof. Dr. N. Tuğba BİNGÖL	 Prof. Dr. Siddık KESKİN	 Prof. Dr. Nalan ÖZDAL
ÜYE	ÜYE/Member	ÜYE/Member
Prof. Dr. Atilla DURMUŞ	Doç. Dr. Ferda KARAKUŞ	Doç. Dr. Yıldırım BAŞBUĞAN
ÜYE/Member	ÜYE/Member	ÜYE/Member
 Doç. Dr. Çanser Yılmaz DEMİR	 Doç. Dr. Hacer ŞAHİN AYDINYURT	 Dr. Öğr. Üyesi Oruç YUNUSOĞLU
ÜYE/Member	ÜYE/Member	ÜYE/Member
 Dr. Öğr. Üyesi Şükri ÖNALAN	Vet. Hek. İsmail Hakkı BEHÇET	Zir. Müh. Kenan YILDIRIMOĞLU

EK-3. Lisansüstü tez orjinallik raporu

	<p style="text-align: center;">T.C. VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ Sağlık Bilimleri Enstitüsü</p>	
LİSANSÜSTÜ TEZ ORJİNALLİK RAPORU		

<p>Tez Başlığı / Konusu: Glukokortikoid uygulanan ratlarda Chenopodium Quinoa Wild'in apoptotik, otofajik, antioksidan ve inflamasyon markırları üzerine etkisi</p> <p>Yukarıda başlığı/konusu belirlenen tez çalışmamın Kapak sayfası, Giriş, Ana bölümler ve Sonuç bölümlerinden oluşan toplam 107 sayfalık kısmına ilişkin, 04/02/2020. tarihinde şahsım/tez danışmanım tarafından Prof. Dr. Semiha DEDE'nin .intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtreleme uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı % 16 (onaltı.) dir.</p> <p><u>Uygulanan filtreler aşağıda verilmiştir:</u></p> <ul style="list-style-type: none">- Kabul ve onay sayfası hariç,- Teşekkür hariç,- İçindekiler hariç,- Simge ve kısaltmalar hariç,- Gereç ve yöntemler hariç,- Kaynakça hariç,- Alıntılar hariç,- Tezden çıkan yayınlar hariç,- 7 kelimedenden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç (Limit match size to 7 words) <p>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.</p> <p>Gereğini bilgilerinize arz ederim.</p>	<p style="text-align: right;">Tarih: 04/02/2020</p> <p style="text-align: right;">Öğrencinin Adı Soyadı Siber ERFİDAN İmza</p>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Öğrencinin Adı Soyadı	Siber ERFİDAN
Anabilim Dalı	: Biyokimya
Öğrenci No	17930001021
Programı	: <input checked="" type="checkbox"/> Yüksek Lisans <input type="checkbox"/> Doktora
DANIŞMAN ONAYI UYGUNUR Prof. Dr. Semiha DEDE 	ENSTİTÜ ONAYI UYGUNUR Doç. Dr. H.Hakan ALP 