

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TİBBİ BİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**STZ-NA İLE DİYABET OLUŞTURULAN SIÇANLARDA
CİNNAMON VE ŞEKER ÇAYI (BİTKİ KARIŞIMI)
EKSTRAKTLARININ DİYABET ÜZERİNE ETKİLERİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ÖZLEM SAĞLAM

DANIŐMAN:

Prof. Dr. İrfan DEĞİRMENCİ

TEMMUZ 2008

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**STZ-NA İLE DİYABET OLUŞTURULAN SIÇANLARDA
CİNNAMON VE ŞEKER ÇAYI (BİTKİ KARIŞIMI)
EKSTRAKTLARININ DİYABET ÜZERİNE ETKİLERİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ÖZLEM SAĞLAM

DANIŐMAN:

Prof. Dr. İrfan DEĞİRMENCİ

Proje No: 200711031

KABUL VE ONAY SAYFASI

Özlem SAĞLAM'ın Yüksek Lisans Tezi olarak hazırladığı 'STZ-NA ile Diyabet Oluşturulan Sıçanlarda Cinnamon ve Şeker Çayı (Bitki Karışımı) Ekstraktlarının Diyabet Üzerine Etkileri' başlıklı bu çalışma, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddesi uyarınca değerlendirilerek 'KABUL' edilmiştir.

Tarih: 16.07.2008

ÜYE: Prof.Dr. İrfan DEĞİRMENCI

ÜYE: Prof.Dr. Hasan Veysi GÜNEŞ

ÜYE: Doç.Dr. Aysen AKALIN

ÜYE: Yrd.Doç. Dr. Mahmut ÖZDEMİR

ÜYE: Yrd.Doç.Dr. Hülyam KURT

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Yönetim Kurulu'nun 04./08./2008. Tarih ve 712./3475 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof.Dr.Ferruh YÜCEL

Enstitü Müdürü

‘STZ-NA İLE DİYABET OLUŞTURULAN SIÇANLARDA CİNNAMON VE ŞEKER ÇAYI (BİTKİ KARIŞIMI) EKSTRAKTLARININ DİYABET ÜZERİNE ETKİLERİ’ başlıklı bu tez Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından **200711031** nolu proje olarak desteklenmiştir.

ÖZET

Diyabet hiperglisemi, hiperlipidemi ve hiperinsülinemi gibi birçok komplikasyona neden olan karbohidrat, lipid ve lipoprotein metabolizmasındaki bozukluklar ile karakterize sistemik bir hastalıktır. Hastalığın komplikasyonlarının patogenezinde oksidatif stres önemli bir rol oynamaktadır.

Bu çalışmanın amacı, STZ-NA ile tip II diyabet oluşturulan sıçanlarda, 'Tarçın' ve bitkisel bir karışım olan 'Şeker Çayı' nın trigliserit, kolesterol ve HbA_{1c} gibi biyokimyasal parametrelere, kan glukoz seviyelerine, oksidatif strese ve DNA'da meydana gelen hasarlara olan etkilerini belirlemektir. Bu çalışmada 2-3 aylık dişi Sprague-Dawley sıçanları kullanıldı. Sıçanlar, 4'ü kontrol, 6'sı deney grubu olmak üzere 10 gruba ayrıldı. Beş grupta, streptozotzin (STZ) ve nikotinamid'in (NA) sistemik olarak uygulanması ile diyabet uyarılırken, bir grupta da STZ ile diyabet uyarıldı. STZ uygulanmasından 9 hafta sonra deney gruplarına tedavi amacıyla ekstreler vermeye başlandı. Bir ay boyunca diyabetik gruplar Tarçın (250 mg/kg, 500 mg/kg), Şeker Çayı (8,5 ml/kg) ve Tarçın (250 mg/kg)+Şeker Çayı ile tedavi edildi. Deneyden sonra, eter anestezisi altında, karaciğer, pankreas ve böbrek dokuları, idrar ve kan örnekleri uygun teknikler kullanılarak toplandı.

Renal filtrasyondaki değişiklikler, idrar hacmi, serum kreatinin, idrar kreatinin ve kreatinin klerensi analiziyle belirlendi. Hücrel antioksidan savunma sistemindeki değişiklikler, glutatyon peroksidaz (GPx), süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (CAT) gibi antioksidan enzimlerin eritrosit hemolizati ve karaciğer doku homojenatında ölçülmesiyle belirlendi. Ayrıca nitrik oksit sentaz (NOS) ve lipid peroksidasyonunun bir göstergesi olarak da malondialdehit (MDA) seviyesi ölçüldü.

Sonuç olarak, diyabet tedavisi için kullanılan tarçın kabuğundan elde edilen ekstraktın, diyabetin neden olduğu böbrek fonksiyon bozukluğu, oksidatif stres, kan, serum parametreleri değişimi ve DNA hasarını belirli oranda düzelttiğini, bir bitki karışımı olan şeker çayının tip II diyabet tedavisinde tarçına oranla daha az etkili olduğunu ancak tarçın ile birlikte uygulanan grupta bazı parametreler üzerine daha etkili olduğunu göstermiştir.

Sonuçta, tarçımın diyabetik sıçanlara uygulanmasının pankreatik β - hücre bütünlüğünü koruyarak ve oksidatif stresi azaltarak koruyucu etkiye sahip olduğu söylenebilir.

Anahtar Kelimeler: DNA Hasarı, Oksidatif Stres, STZ-NA, Tarçım, Tip 2 Diyabet.

SUMMARY

Diabetes Mellitus (DM) is characterized by abnormalities in carbohydrate, lipid, and lipoprotein metabolisms which cause many complications, such as hyperglycaemia, hyperlipidemia and hyperinsulinemia. Oxidative stress in diabetes mellitus may play an important role in pathogenesis of complications.

The aim of the present study was to determine the effects of 'Cinnamon' and 'Sugar Tea (Herbal Mix)' on some biochemical parameters such as triglyceride, cholesterol and HbA_{1c}, blood glucose levels, oxidative stress and DNA damages. Female Sprague-Dawley rats of 2–3 months of age were used in this experiment. They were randomly divided into ten groups; four groups were control and six groups were experiment. In the five groups, diabetes was induced by systemic administration of nicotinamid (NA) and streptozotocine (STZ). In the one group diabetes was induced by STZ administration as experimental diabetic control group. Extracts were administered for treatment to experimental groups 9 weeks after administration of STZ. Diabetic groups were treated with Cinnamon (250 mg/kg, 500 mg/kg), Sugar Tea (8,5 ml/kg) and Sugar Tea + Cinnamon (250 mg/kg) during 30 days. After the experiments liver, pancreas and kidney tissue, urine and blood samples were collected from the rats using appropriate techniques under ether anaesthesia.

A change in renal filtration was determined by analysing urine volume, serum creatinine, urine creatinine and creatinine clearance. We determine the changes of cellular antioxidant defence system, antioxidant enzymes such as glutathione peroxidase (GPx), superoxide dismutase (SOD) and catalase (CAT) nitric oxide synthase (NOS) activities were measured in erythrocyte hemolyzate and liver tissue homogenate. In addition to, we measured nitric oxide synthase (NOS) activities and malondialdehyde (MDA) levels, a marker of lipid peroxidation.

We found that the extract of Cinnamon bark showed particularly beneficial effects on kidney function failure, oxidative stress, changes in blood and serum parameters and DNA damage caused of diabetes, Sugar Tea had some effect but this effect was less than Cinnamon on the other hand Sugar Tea + Cinnamon combination was more effective on some parameters.

Finally, cinnamon administration on diabetic rats that has protective effect in diabetes by decreasing oxidative stress and preservation of pancreatic β -cell integrity.

Key Words: Cinnamon, DNA Damage, Oxidative Stres, STZ-NA, Type 2 Diabetes.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET.....	vi
SUMMARY.....	viii
İÇİNDEKİLER.....	x
TABLO DİZİNİ.....	xii
ŞEKİL DİZİNİ.....	xv
SİMGE VE KISALTMALAR.....	xvii
1 GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2 GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Diyabetin Tarihçesi.....	5
2.2. Pankreasın Histoloji ve Fizyolojisi.....	6
2.2.1. İnsülinin Yapısı.....	7
2.3. Kan Glukoz Düzeyinin Korunması.....	12
2.3.1. Kana Glukoz Sağlanması.....	13
2.3.2. Kan Glukozunun Kullanılması.....	16
2.3.3. Kan Glukozunun Böbreklerden Atılması.....	16
2.4. Diyabetin Sınıflandırılması.....	17
2.4.1. Tip 2 Diyabet.....	20
2.5. Diyabetin Tanısı ve Tanı Kriterleri.....	24
2.6. Deney Hayvanlarında Diyabet Oluşturulması.....	25
2.6.1. Deneysel Tip 1 Diyabet Modelinin Oluşturulması.....	27
2.6.2. Deneysel Tip 2 Diyabet Modelinin Oluşturulması.....	28
2.7. Diyabetes Mellitus ve Oksidatif Stres.....	29
2.7.1. Serbest Radikaller.....	30
2.7.2. Comet Yöntemi ile DNA Hasarının Belirlenmesi.....	31
2.8. Cinnamon.....	32
2.9. Şeker Çayı.....	33
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	36
3.1. Gereç.....	36

3.1.1	Deney Hayvanları.....	36
3.1.2	Kimyasal Maddeler.....	36
3.1.3	Aygıtlar.....	38
3.1.4	Cam ve Diğer Malzemeler.....	39
3.2	Yöntem.....	40
3.2.1.	Doz ve Deney Grupları.....	40
3.2.2.	Deney Planı ve Uygulamalar.....	42
3.2.3.	İdrarda Yapılan İşlemler.....	43
3.2.4.	Kan Ölçümleri.....	46
3.2.5.	Hemolizat ve Homojenat Enzim Aktivitelerinin Ölçümü.....	49
3.2.6.	Comet Metodu İle DNA Hasarının Ölçümü.....	60
3.2.7.	İstatistiksel Analiz.....	63
4.	BULGULAR.....	64
4.1.	İdrar Değerleri.....	64
4.2.	Kan Değerleri.....	65
4.3.	Serum Değerleri.....	71
4.4.	Hemolizat ve Homojenat Enzim Aktiviteleri.....	76
5.	TARTIŞMA.....	87
5.1.	İlaç Olarak Verilen Maddelerin İdrar Kompozisyonları Üzerine Etkileri.....	87
5.2.	İlaç Olarak Verilen Maddelerin Kan Glukoz Değerlerine Etkileri.....	88
5.3.	İlaç Olarak Verilen Maddelerin Serum Değerleri Üzerine Etkileri.....	89
5.4.	İlaç Olarak Verilen Maddelerin Hemolizat ve Homojenat Enzim Aktivitelerine Etkisi.....	90
6.	SONUÇ.....	97
	KAYNAKLAR.....	98
	ÖZGEÇMİŞ.....	

TABLO DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
Tablo 3.1. Deney grupları ve deney gruplarına uygulanan maddeler	42
Tablo 3.2. Örneklerin optik dansiteleri ve hemoglobin g/dl değerleri	47
Tablo 3.3. Nitrat standardının hazırlanması.....	59
Tablo 4.1 Kontrol ve deney gruplarının kreatinin klerensi değerleri ve bunların istatistiksel değerlendirilmeleri	64
Tablo 4.2. Kontrol ve deney gruplarının açlık kan glukoz düzeyleri (mg/dl) ve bunların istatistiksel değerlendirilmeleri	69
Tablo 4.3. Kontrol ve deney gruplarının tokluk kan glukoz düzeyleri (mg/dl) ve bunların istatistiksel değerlendirilmeleri.....	70
Tablo 4.4. Kontrol ve deney gruplarının HbA _{1c} değerleri ve bunların istatistiksel değerlendirmeleri	72
Tablo 4.5. Kontrol ve deney gruplarının trigliserit değerleri ve bunların istatistiksel değerlendirilmeleri.....	73
Tablo 4.6. Kontrol ve deney gruplarının kolesterol değerleri ve bunların istatistiksel değerlendirilmeleri.....	74

Tablo 4.7. Kontrol ve deney gruplarının COMET değerleri ve bunların istatistiksel değerlendirilmeleri.....	75
Tablo 4.8. Kontrol ve deney gruplarının hemolizat SOD değerleri ve bunların istatistiksel değerlendirilmeleri.....	76
Tablo 4.9. Kontrol ve deney gruplarının homojenat SOD değerleri ve bunların istatistiksel değerlendirilmeleri.....	77
Tablo 4.10. Kontrol ve deney gruplarının hemolizat MDA değerleri ve bunların istatistiksel değerlendirilmeleri.....	78
Tablo 4.11. Kontrol ve deney gruplarının homojenat MDA değerleri ve bunların istatistiksel değerlendirilmeleri.....	79
Tablo 4.12. Kontrol ve deney gruplarının hemolizat katalaz değerleri ve bunların istatistiksel değerlendirilmeleri.....	80
Tablo 4.13. Kontrol ve deney gruplarının homojenat katalaz değerleri ve bunların istatistiksel değerlendirilmeleri.....	81
Tablo 4.14. Kontrol ve deney gruplarının hemolizat GPx aktivitesi ve bunların istatistiksel değerlendirilmeleri.....	82
Tablo 4.15. Kontrol ve deney gruplarının homojenat GPx aktivitesi ve bunların istatistiksel değerlendirilmeleri.....	83
Tablo 4.16. Kontrol ve deney gruplarının hemolizat NOS değerleri ve bunların istatistiksel değerlendirilmeleri.....	84

Tablo 4.17. Kontrol ve deney gruplarının homojenat NOS değerleri ve bunların
istatistiksel değerlendirilmeleri.....85

ŞEKİL DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1. İnsülinin glukoz metabolizması üzerindeki etki zincirleri	10
Şekil 2.2. İnsülinin protein sentezini uyarma etkisinin mekanizmaları	11
Şekil 2.3. Comet yöntemi ile DNA’da oluşan kırıkların kuyruk bölgesindeki görünümü.....	31
Şekil 3.1. MDA standart eğrisi	56
Şekil 4.1. Kontrol ve deney gruplarının kreatinin klerensi (ml/dk) düzeyleri	65
Şekil 4.2. Kontrol ve deney gruplarının açlık kan glukoz (mg/dl) düzeyleri	70
Şekil 4.3. Kontrol ve deney gruplarının tokluk kan glukoz (mg/dl) düzeyleri	71
Şekil 4.4. Kontrol ve deney gruplarının HbA _{1c} (mg/dl) düzeyleri	72
Şekil 4.5. Kontrol ve deney gruplarının trigliserit (mg/dl) düzeyleri.....	73
Şekil 4.6. Kontrol ve deney gruplarının kolesterol (mg/dl) düzeyleri	74
Şekil 4.7. Comet görüntüleri.....	75
Şekil 4.8. Kontrol ve deney gruplarının COMET değerleri	76
Şekil 4.9. Kontrol ve deney gruplarının hemolizat SOD (Ü/gHb) düzeyleri.....	77
Şekil 4.10. Kontrol ve deney gruplarının homojenat SOD (Ü/gHb) düzeyleri	78
Şekil 4.11. Kontrol ve deney gruplarının hemolizat MDA (Ü/gHb) düzeyleri	79
Şekil 4.12. Kontrol ve deney gruplarının homojenat MDA (Ü/gHb) düzeyleri	80

Şekil 4.13. Kontrol ve deney gruplarının hemolizat katalaz (Ü/l) düzeyleri.....	81
Şekil 4.14. Kontrol ve deney gruplarının homojenat katalaz (Ü/l) düzeyleri.....	82
Şekil 4.15. Kontrol ve deney gruplarının hemolizat GPx (mÜ/ml) düzeyleri	83
Şekil 4.16. Kontrol ve deney gruplarının homojenat GPx (mÜ/ml) düzeyleri.....	84
Şekil 4.17. Kontrol ve deney gruplarının Hemolizat NOS (μ M) düzeyleri.....	85
Şekil 4.18. Kontrol ve deney gruplarının Homojenat NOS (μ M) düzeyleri.....	86

SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

<u>Simgeler</u>	<u>Açıklama</u>
Abs.	Absorbans
CAT	Katalaz
Cbl	Casitas B-lineage lymphoma docking
DM	Diyabetes Mellitus
DNA	Deoksiribonükleik Asit
Gab1	Grb2-associated binding protein 1
GLUT	Kolaylaştırılmış Glukoz Taşıyıcıları
GPx	Glutatyon Peroksidaz
Grb2	Growh factor receptor-bound protein 2
IRS	İnsülin Reseptör Substrat
i.g.	İntra Gastrik
i.p.	İntra Peritoneal
i.v.	İntra Venöz
MAPK	Mitogen-Activated Protein Kinase
MDA	Malondialdehit
MEK	MAP/Erk kinase
NA	Nikotinamid

NO	Nitrik oksit
NOS	Nitrik oksit sentaz
Örn.	Örnek
PDK	Protein Bağımlı Kinaz
PI3K	Fosfoinositol 3 kinaz
PIP3	Fosfotidil inositol 3, 4,5 bifosfat
PKB	PI3-Kinaz tarafından aktive edilen Akt
PKC	Protein Kinaz C
Ras	Protooncogene G-binding protein
ROS	Reaktif oksijen türleri
SF	Serum Fizyolojik
Shc	Src homology-2 domain-containing protein
Shp-2	SH2-containing protein 2
SOD	Süperoksit Dismutaz
Std.	Standart
STZ	Streptozotozin
TBA	Tiyobarbitürik Asit

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabet hiperglisemi, hiperlipidemi, hiperaminoasidemi ve aterosklerosis gibi birçok komplikasyona neden olan karbohidrat, lipid ve protein metabolizmasındaki bozukluklar ile karakterize sistemik bir hastalıktır. Diyabetes Mellitus (DM) etiyolojisine bağılı olarak, insülin sekresyonunda azalma, plazma glukoz kullanımında azalma ve glukoz yapımında artma gibi faktörler hiperglisemiye katkıda bulunur (5, 7, 18, 23, 52, 73).

Diyabetin etiyolojisi ve patogenezinin giderek daha iyi anlaşılmasıyla, hastalığın sınıflaması da sürekli yenilenmektedir. DM'nin tüm tiplerinde temel özellik hiperglisemi olmakla birlikte, hiperglisemiye neden olan fizyopatolojik mekanizma farklıdır. Diyabetin bazı formlarında mutlak insülin eksikliği veya bozuk insülin salgılanmasına neden olan genetik bir kusur varken, diğere bazı tiplerinde temel özellik insüline karşı bir direnç olmasıdır (32, 73, 76).

DM tip 1 ve tip 2 olmak üzere iki ana gruba, Tip 1 DM'de Tip 1A DM ve Tip 1B DM olmak üzere iki alt gruba ayrılır. Tip1A DM otoimmün beta hücre yıkımı ve mutlak insülin eksikliği sonucu ortaya çıkan diyabet tipidir. Tip 1 B DM'de ise hem insülin yetersizliği hem de ketozise meyil söz konusudur (15, 41, 73).

Tip 2 DM heterojen bir hastalık grubu olup, genellikle değışik düzeylerde insülin direnci, insülin salgılanmasında azalma ve glukoz yapımında artma ile karakterize bozuklukları kapsar. Diyabet olgularının %90'ından fazlasını oluşturan metabolik bir hastalıktır. İnsülin etkisi veya salgılanmasındaki farklı genetik ve metabolik bozukluklar, ortak özelliğı hiperglisemi olan tip 2 DM'ye neden olur. Şişmanlık, yaş ve hareketsizlik tip 2 diyabetin gelişmesinin sebeplerindendir (15, 18, 22, 23, 37, 60, 61, 73, 92).

Deneysel diyabet modelleri çeşitli genetik, kimyasal ve cerrahi yöntemler kullanılarak uygulanmaktadır. Deneysel hayvanlarına, kuyruk veninden alloxan ve 65 mg/kg streptozotolin (STZ) enjekte edilerek tip I diyabet oluşturulması ve değişik dozlardaki STZ'nin yenidoğan sıçanlara intraperitoneal (i.p.) olarak enjekte edilerek tip II diyabet modeli oluşturulması kimyasal yöntemlerdendir. Her modelin avantaj ve dezavantajları vardır. Ancak yine de deneysel modellerin insan diyabetinin tam karşılığı olmadığı da unutulmamalıdır (74).

1998 yılında, P. MASIELLO ve arkadaşları insan tip 2 diyabete bir çok yönden benzer olan yeni bir sıçan tip 2 diyabet modeli tanımlamışlardır. Bu yeni modelde (nikotinamid + streptozotolin) çalışmalarda sıklıkla kullanılmaya başlamıştır (22, 23). Bu modelde; 60 mg/kg STZ (i.p) enjeksiyonundan 15 dk önce 290 mg/kg NA (i.p) enjekte edilir. STZ ve NA miktarları yapılan çalışmalarda farklılıklar göstermiştir. Diyabetin oluşturulmasından 3-5 hafta sonra deneye başlanabilir. Bu model insan tip 2 diyabetinin karakteristiklerini gerek histolojik ve gerekse metabolik olarak taklit etmektedir (22, 23, 69, 71, 72).

Diyabetojenik etkilerle birlikte, alloxan ve STZ gibi mutajenik nitroz ajanlara maruz kalma ile nöronlar, endotelial hücreler ve pankreatik β hücrelerindeki hasarlar indüklenir. STZ serbest oksijen radikallerinin artışına neden olarak DNA'da da kırıklara neden olmaktadır. Bu olaylar, hasarlı DNA tamiri için poli ADP riboz sentazın aktivasyonunu uyarır ve nikotinamid dinükleotidin (NAD) büyük miktarı bu onarım da tükenir. Boşalan NAD depoları dışarıdan nikotinamid (NA) alımıyla doldurulur. STZ-indüklü diyabet oluşturma, hücre hasarındaki diyabetik komplikasyonların çalışılması için oldukça uygun deneysel bir modeldir. Sonuç olarak bu modelin temel dayanağı streptozotolinin vücutta tükettiği nikotinamid depolarının doldurulması ve nikotinamidin beta hücrelerini korumasıdır (2, 34, 46, 69, 74, 100).

Oksidatif stresin artmasıyla oluşan metabolizmadaki anormallikler ve hiperglisemi sonucunda diyabet ve komplikasyonlarının oluştuğu kabul edilir. Serbest radikallerin aşırı üretimi, kronik hipergliseminin primer nedenidir. Serbest radikallerin anormal yüksek seviyeleri ve aynı anda antioksidan savunma mekanizmasının kötüye gitmesi; insülin rezistansının gelişimine, lipid peroksidasyonunun artmasına ve hücrel organellerin hasarına sebep olabilir. Serbest radikaller sadece lipid ve proteinlere zarar vermez aynı zamanda DNA'daki oksidatif hasarın da nedenidir (2, 5, 7, 10, 11, 25, 26, 52, 82).

Son zamanlarda diyabet tedavisi için, tedavi edici ajanların (oral hipoglisemik ilaçlar) yan tesirlerinden dolayı bitkisel ilaçlara yönelişte artış söz konusudur. Geleneksel şifalı bitki ekstraktlarının birçoğu diyabet tedavisinde kullanılır. Bu bitkilerden biri olan Cinnamon (tarçın); Kore, Çin ve Rusya'da diyabet için kullanılan geleneksel bitkilerden biridir. Tarçın, Lauraceae ailesine ait olan *Cinnamomi cassiae* 'nın kabuğudur. Cinnamic aldehyde, cinnamic acid, tannin ve methylhydroxychalcone polymer (MHCP) ana bileşenleridir (55).

Son on yıldaki in vitro çalışmalar, tarçın ekstraktının insülin etkisini taklit ettiğini açığa çıkarmıştır. Bu etkiden, tarçından ekstrakte edilen MHCP'nin sorumlu olduğu düşünülmektedir. MHCP, hücrelerde glukoz kullanımının arttırılması ile insülin direncinin tedavisinde kullanılabilir (45, 53, 77, 83).

“Şeker çayı” olarak adlandırılan ve hipoglisemik etkileri olduğu düşünülen karışım zeytin yaprağı, ceviz yaprağı, biberiye, ökse otu, karabaş, oğulotu, acı yavşan ve böğürtlen gibi 8 çeşit bitki ihtiva etmektedir. İçeriğindeki bu bitkilerin tek başlarına olan hipoglisemik etkilerine birçok çalışmada yer verilmiş olmasına rağmen tek başına çok etkili hipoglisemik özellikte oldukları da açık olarak belirtilemiyor. Bir yörede halk arasında çok etkili olduğu belirtilen ve “Şeker Çayı” olarak isimlendirilen bu karışımı oluşturan bitki ekstraktlarının hepsinin bir arada olduğu bir çalışma şimdiye kadar yapılmamıştır.

Yapacağımız bu çalışmada, tarçın ve şeker ayı ekstraktlarının STZ-NA aracılığı ile diyabet oluşturulan sıçanlarda, diyabetin erken aşamalarında meydana gelen, trigliserit, kolesterol, kreatinin, HbA1c, SOD, MDA, Katalaz, NOS ve kan glukoz seviyelerine olan etkileri ile oksidatif strese ve DNA'da meydana gelen hasarlara olan etkilerini belirlemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

Diyabet, ortak özelliği hiperglisemi olan heterojen bir metabolizma bozukluğudur. Dünyada yaklaşık olarak 200 milyon insanı etkilemektedir ve yine yaklaşık olarak 300 milyon insanın da risk altında olduğu düşünülmektedir. Yalnızca hiperglisemi değil, aynı zamanda hiperlipidemi, hiperaminoasidemi ve aterosklerosis gibi birçok komplikasyona neden olan karbohidrat, lipid ve protein metabolizmasındaki bozukluklar ile karakterize sistemik bir hastalıktır. Diyabetes Mellitus (DM) etiyojisine bağlı olarak, insulin sekresyonunda azalma, plazma glukoz kullanımında azalma ve glukoz yapımında artma gibi faktörler hiperglisemiye katkıda bulunur (5, 7, 18, 23, 52, 73).

2.1. Diyabetin Tarihçesi

Tarihçesi çok eskilere dayanır. İsa'dan 1500 yıl önce Mısır Ebers Papiruslarında aşırı idrar yapan hastalık diye isimlendirilen, Çin literatüründe idrar yoluyla kaybolan şekerden bahsedilmektedir (Susruta ve Charaka 400 B.C). Nihayet İsa'dan 100 yıl sonra Kapadokya'lı (Cappadocia) Areteus hastalığa ilk defa DİABETES ismini vermiş, İbni Sina 1000'li yıllarda şeker hastalığının herediter karakterini, damar komplikasyonlarını ve idrarının bal tadında olduğunu söyleyerek şeker hastalığını günümüz tanımlamasına yakın bir şekilde tarif etmiştir. 1674'te Th. Willis idrarda şeker varlığını göstermiştir. 1860 da Langerhans pankreasta hormon salgılayan adacıkları tarif etmiş, 1875 de Claud Bernard "diabetik fonksiyon"denen arka beyin fonksiyonu ile glikozüri oluşumunu ortaya koymuştur (6).

1889 da V. Mering ve Minkowski'nin pankreatektomi ile köpekte diyabet oluşumu tariflerinden sonra 1908 G.L. Zuelzer'in pankreas ekstresi ile diyabet tedavisi ve 1918 yılında Romanya'dan J.Paulesco'nun pankreas ekstreleri ile diyabet tedavisine ait çalışmaları diyabete yeni yönler kazandırmış ve nihayet 1921 yılında Best ve Banting'in

pankreatektomize diabetik köpekte pankreas ekstresi ile kan şekerini düşürmeleri ve insülini bulmaları ile diyabet tedavisinde yeni bir çağı başlatmışlardır (6, 13).

2.2. Pankreasın Histoloji ve Fizyolojisi

Pankreas karma bir bez (hem endokrin hem ekzokrin) olup, insan pankreası 65-125 gram ağırlığında uzun ve sarı renkte bir organdır. Sıçan pankreası ise 5-15 gram ağırlığındadır. Pankreasın parankim dokusu, bir ekzokrin bez olarak salgısını duodenuma ve endokrin bez olarak salgısını kana veren karma bir bezdir. Endokrin bez olarak pankreas, pankreasa akan venöz sirkülasyon içindeki insülin, glukagon, somatostatin ve pankreatik polipeptid hormonlarının sentezi, depolanması ve salgılanmasını yapar. Pankreasın ekzokrin fonksiyonu ise sindirim enzimleri ve bikarbonattan zengin sıvıların sentezi, depolanması ve salgılanmasını yapmaktır (8, 9, 102).

Endokrin pankreasta salgılamayı yapan kısımdaki hücre topluluğu Langerhans adacıkları adını alır. Langerhans adacıkları pankreas ağırlığının % 1-3'ünü teşkil eder. İnsan pankreasında bir milyon kadar Langerhans adacığı bulunur. Sıçan pankreasının bir gramında 17105 Langerhans adacığı tespit edilmiş olup, tümünde bu sayı 85000-250000 arasındadır (8, 95, 102).

Langerhans adacıkları pankreasın kuyruk bölgesinde, diğer bölgelerine nazaran daha fazla oranda bulunur. Pankreasta hormonlar özelleşmiş hücre kümeleri tarafından üretilir. Her bir adacık hücre tipi tek bir hormon üretir: alfa (α) hücreleri glukagon, beta (β) hücreleri insülin ve delta (D) hücreleri somatostatin üretir. % 1 kadar olan pankreatik polipeptid (PP veya F) hücreleri ise, pankreatik polipeptid hormonu salgılar. Bu hormonlar karbohidrat ve diğer yapıtaşlarının metabolizmasının düzenlenmesinde görev yapar (8, 88, 102).

- α -hücreleri; glukagon salgırlar. Glukagon kan glukozu düştüğü zaman salgılanır ve kan glukozunun yükselmesini sağlar.

- β hücreleri; insülin hormonu salgırlar ve insülin hormonu da kan glukozunun düşürülmesini sağlar.

- D hücreleri; somatostatin salgırlar. Somatostatin, büyüme hormonu salgılanmasını inhibe ettiği gibi glukagon ve insülin salgılanmasını da inhibe eder

- PP hücreleri; pankreatik polipeptid hormonu salgırlar. Bu hormonun adacıktan salgılanan diğer hormonların karşılıklı etkileşiminde rol oynadıkları düşünülr (8, 88, 102).

2.2.1. İnsülinin Yapısı

İnsülin'in 1920'lerde bulunuşu, diyabet tedavisinde bir kilometre taşı olmuş ve o tarihten beri bu alanda kullanılabilecek ve insülinin yerini tutabilecek daha iyi bir tedavi aracı ortaya çıkmamıştır. İlk yıllarda hayvan pankreaslarından direkt ekstraksiyon yoluyla elde edilen insülin son 10 yılda rekombinant DNA teknolojisıyla *Escherischia coli* ve ekmek mayası gibi kolay üreyen mikroorganizmaların genetik materyaline insan insülinini kodlayan genlerin sokulmasıyla daha bol, ucuz ve saf olarak üreilmekteyse de insülin halen pahalı bir tedavi aracıdır (6).

1921 yılında Banting ve Best tarafından insülinin pankreastan ekstre edilmesi ve 1922 yılında diyabetik ketoasidoz komasında olan Leonard Thompson isimli bir hastaya verilmesi ile ilk defa diyabet tedavisinde kullanılması çok önemli bir keşif olarak dünya tarihinde yerini almıştır (70, 73).

İnsülin, pankreasın Langerhans adacıkları β -hücreleri tarafından üretilen, iki sülfid bağıyla (disülfid bağı) birleşmiş A ve B polipeptid zincirinden oluşan 51 aminoasitlik bir proteindir (6, 16, 21, 38, 41, 96).

İnsülin, pankreasta inaktif tek zincirli preproinsülin şeklinde sentezlenir. Preproinsülinin amino ucunda bulunan “sinyal dizisi” preproinsülinin salgı veziküllerine geçişini yönlendirir. Sinyal dizisinin proteolitik olarak uzaklaştırılması ve üç disülfid bağının oluşumuyla proinsülin meydana gelir ve pankreatik hücrelerdeki salgı granüllerinde depolanır. Artmış kan glukozu insülin salgılanmasını tetiklediği zaman, proinsülin özgül proteazlarla aktif insüline dönüştürülür. Proteazlar olgun insülin molekülünü oluşturmak için iki peptid bağı parçalar. İnsülin karaciğerde ve az miktarda böbreklerde bulunan insülinaz enzimi ile yıkılır. İnsülinin plazma yarı ömrü yaklaşık 6 dakikadır. Bu kısa etki süresi, hormonun dolaşımdaki düzeylerinde hızlı değişikliklere olanak sağlar (13, 21, 41, 70).

Tüm doku hücrelerinin plazma zarlarında insülin reseptörleri bulunur. İnsülin reseptörü, birbirine eş iki alfa zinciri ve yine birbirine eş iki beta zincirinden oluşan bir heterotetramer protein şeklindedir. Alfa zincirleri birbirlerine disülfid molekülleri ile bağlanmıştır. Her alfa zinciri de birer beta zincirine disülfid molekülleri ile bağlıdır; yalnız beta zincirleri plazma zarına bağlı ve bir bölümü sitoplazma içerisindedir. İnsülin, hücre içerisine girmeden alfa zincirlerine bağlanınca, beta zincirlerinin hücre sitoplazmasına ulaşan kısımlarındaki tirozin moleküllerinin bazılarına bağlı fosfat moleküllerinin yer değiştirmesi (trans otofosforilasyon) sonucu reseptörün ‘kinaz’ görevi uyarılır. Bu özelliğinden ötürü insülin reseptörü ‘reseptör tirozin kinaz’ sınıfı bir molekül sayılır. İnsülinin bağlanması ile uyarılan reseptör, hücre içerisinde bulunan bir takım proteinlerdeki tirozinlere fosfat bağlanmasına yol açar (38, 41, 70, 73).

İnsülin hücre içerisindeki etkilerini oluşturmak için dört önemli proteindeki tirozin fosforilasyon olayını kullanır (73). Bu dört kilit protein şunlardır:

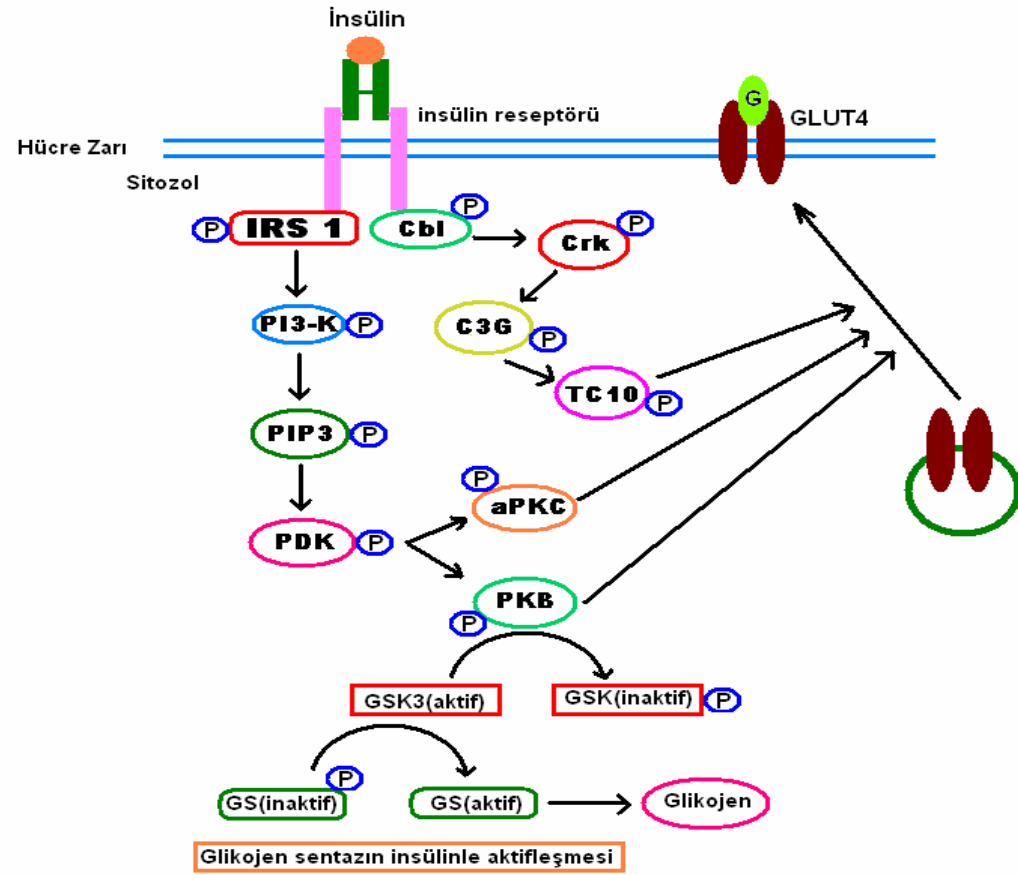
- 1) İnsülin reseptör substrat proteinleri IRS1, IRS2, IRS3 ve IRS4,
- 2) Cbl (Casitas B-lineage lymphoma docking, transcription protein),
- 3) Gab1 (Grb2-associated binding protein 1),
- 4) Shc (Src homology-2 domain-containing protein).

Tirozin fosforilasyon olayı ile uyarılan bu proteinler, Src homology 2 (SH2) molekülleri taşıyan başka özel proteinlerle bağlantı kurup onların tirozin fosforilasyonuna yol açar ve insülinin etkisinin ortaya çıkmasını sağlarlar. İnsülin etkisini bu proteinleri kullanarak 2 farklı yolda oluşturur. Bu önemli yollardan biri insülinin glukoz metabolizması üzerindeki etkilerini oluşturan yol; diğeri ise MAP kinazın uyarılması ile gerçekleşen yoldur (14, 70, 73).

Metabolik yol; insülinin bağlanması ile uyarılan reseptörün, IRS proteinleri ile ilişki kuran 'phosphatidylinositol-3 kinase (PI3-K)' proteinini uyarması ile gerçekleşen olayları içermektedir. PI3-K, hücre zarında bulunan fosfoinozidit lipidlere daha fazla fosfat bağlanmasını sağlayarak, 'phosphatidylinositol 3,4,5-triphosphate (PIP₃)' gelişmesine yol açar. PIP₃, 'protein kinase B' veya Akt olarak tanınan (Akt/PKB) bir kinazı ve protein kinaz C isoformlarından oluşan bir protein kinaz zincirini uyarır. Akt/PKB ve aPKC, glukozun metabolizması, glikojen sentezi, lipid sentezi ve protein sentezi ile sonuçlanan insülin etkilerini geliştirir ve bu mekanizmalarla ilgili genlerin uyarılmasına yol açar. Bu yönün karaciğer dokusu içerisindeki etkisi, glukozun glikojene çevrilerek depolanması,

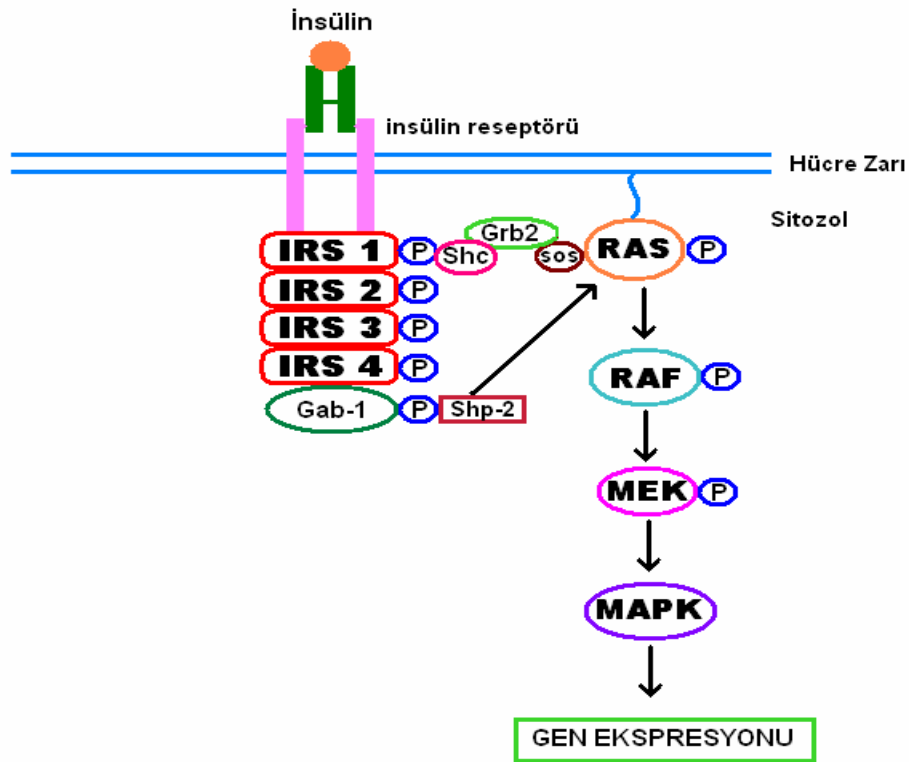
glikojenolizin ve glukoneojenezisin engellenmesi ve sonuçta glukozun kana karışmasının azalmasıdır (Şekil 2.1.)(49, 70, 73).

Diğer yandan yine, IRS yönünde uyarılan Akt/PKB ve aPKC ve Cbl yönünde uyarılan proteinler, birlikte GLUT4'ü (glukoz taşıyıcısı) hücre içerisinden hücre zarına taşıyarak GLUT4'ün glukozu hücre dışından hücre içerisine taşımamı sağlarlar (Şekil 2.1.) (73).



Şekil 2.1. İnsülinin glukoz metabolizması üzerindeki etki zincirleri (44 ve 73'ten modifiye edilerek hazırlanmıştır). **IRS1**: İnsülin reseptör substrat 1, **PI3-K**: Fosfoinositol 3 kinaz, **PIP3**: Fosfotidil inositol 3, 4,5 bifosfat, **PDK**: Protein bağımlı kinaz, **PKB**: Protein kinaz B, **PKC**: Protein kinaz C, **GSK**: Glikojen sentaz kinaz, **GS**: Glikojen sentaz, **Cbl**: Casitas B-lineage lymphoma docking, transkripsiyon protein, **GLUT4**: Glukoz taşıyıcı.

Diğer yol olan MAP kinazın uyarıldığı yol; yine insülinin bağlanması ile uyarılan reseptörün, IRS proteinleri ile ilişki kuran Gab1 ve Shc yönlerini içermektedir. Aktifleşen IRS'ler Gab-1 ve Grb2 (growth factor receptor-bound protein 2) proteinlerinin aktifleşmesini sağlarlar. Aktifleşen Gab-1 proteini, Shp-2 (SH2-bölgesi taşıyan protein) aracılığı ile; Grb2 proteini ise SOS aracılığı ile RAS'ı aktifleştirirler. Aktifleşen RAS (protooncogene G-binding protein); RAF, MEK (MAP/Erk kinase), MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinase) yolağını kullanarak metabolizma ile ilgili olan genlerin uyarılmasına böylelikle değişik dokularda bir takım proteinlerin bileşimine yol açarlar (Şekil 2.2.) (38, 49, 70, 73).



Şekil 2.2. İnsülin hormonunun, protein sentezini uyarın moleküler mekanizmaları (44 ve 73'ten modifiye edilerek hazırlanmıştır). **IRS:** İnsülin reseptör substrat, **Gab-1:** Grb2-associated binding protein 1, **Shp-2:** SH2-bölgesi taşıyan protein, **Grb2:** Growth factor receptor-bound protein 2, **Shc:** Src homology-2 domain-containing protein, **RAS:** Protooncogene G-binding protein, **MAPK:** Mitogen-Activated Protein Kinase, **MEK:** MAP/Erk kinaz

Sonuç olarak, karbohidrat metabolizması ve beslenme homeostazında insülin en etkin ve önemli hormondur. Bunun salgılanması ve hedef organların buna cevabı ve cevabın algılanmasındaki bozukluklar diyabetik durumu ortaya çıkarmaktadır. Yine zıt yönde düzenleyici etkisi olan hormonlarda görülen bir takım aksaklıklar sekonder olarak etki yapıp, metabolik bozukluğun oluşumunu hazırlar ve hızlandırır (6).

2.3. Kan Glukoz Düzeyinin Korunması

Normal bir insanda, 8-12 saatlik bir açlık evresinden sonra kan plazma glukoz değeri 70-110 mg/dl arasında ölçülür. Açlık değerleri, daha uzun sürelerde çok az miktara düşebilir. Bu denge gıda alımları sonrası da korunmakta olup, normalde gıda alınımından sonra kan plazma glukoz seviyesi en fazla 160-170 mg/dl'ye kadar yükselebilir (102).

Glukoz dengesini sağlayan başlıca hormonlar insülin, glukagon, epinefrin, somatotropin ve kortizoldür. Plazma glukoz düzeyini düşürebilen ana hormon insülin dir. İnsülin, bu etkisini hem endojen glukoz yapımını engelleyerek (glükoneogenezi ve glikolizi arttırmak, glikogenolizi ve glukoneogenezi azaltmak), hem de başlıca kas ve yağ dokularına glukozun girmesini arttırarak sağlar (73).

Glukagon, epinefrin ve somatotropin, plazma glukoz düzeyini yükseltebilen ve bundan ötürü insülinin etkisine karşı çalışan (counter-regulation) hormonlardır. Bunlar arasında en önemlisi pankreas adacık alfa hücrelerinden salgılanan glukagondur. Epinefrin ve somatotropin, genellikle etkilerini plazma glukoz düzeyi normal hudutların altına düştüğünde gösterirken, glukagon her durumda karaciğerde glukoneogenezi ve glikogenoliz olaylarını doğrudan doğruya arttırmak yeteneğindedir (73).

Glukoz, karbohidrattan zengin bir yemek yedikten sonra ince bağırsaktan kan dolaşımına girdiği zaman, kan glukozunda artış olması insülin salgılanmasının artmasına ve

glukagon salgılanmasının azalmasına yol açar. İnsülin, glukozun glukoz 6-fosfata dönüştürüldüğü kas dokusu tarafından alınımını stimüle eder. İnsülin aynı zamanda glikojen sentazı aktiveleştirirken glikojen fosforilazı inaktifleştirir, böylece glukoz 6-fosfatın çok büyük bir kısmını glikojen oluşumuna yönlendirir. Kandan glukoz alınmasının artması sonucunda pankreastan insülin salgılanması yavaşlar ve kan glukoz derişimi normal düzeye düşer. İnsülin salgılanma hızı ve kan glukoz derişimi arasında çok sıkı düzenlenmiş bir feedback (geri beslemeli) düzenleme vardır, bu sayede beslenmedeki değişikliklere rağmen kan glukoz değişimi sabit kalır (70).

Kanın glukoz düzeyini sağlayan mekanizmalar ortaklaşa bir düzen içinde çalışırlar. Bu mekanizmalar:

- Kana glukoz sağlanması
- Kan glukozunun kullanılması
- Bazı hallerde kan glukozunun böbrekler yolu ile atılmasıdır (102).

2.3.1. Kana Glukoz Sağlanması

Kana glukoz 3 yolla sağlanır;

- Sindirim yoluyla
- Karaciğer glikojen depolarından glikojenoliz yoluyla
- Karaciğerde serbest yağ asitleri, aminoasit ve laktik asitten glukoz yapımı olan glikoneogenez (neoglikojenez) yoluyla sağlanır (102).

2.3.1. 1. Sindirim Yoluyla Kana Glukoz Sağlanması

Sindirim yolu ile kana glukoz sağlanması olayında karbohidratlar baş rolü oynarlar. Karbohidratların kana geçmesi olayı sindirmle başlar (102).

2.3.1.1.1. Karbohidrat Sindirimi

Karbohidratların sindirilmesi ağızda başlar. Tükürük bezlerinden salgılanan pityalin (amilaz) nişasta ve dekstrini maltoza çevirir. Lokmanın ağızda kalış süresine bağlı olarak, polisakkaridlerin sindirilen miktarı değişiktir. Lokma mideye gelince midenin asit ortamında pityalinin etkisi biter. Midede asit etkisiyle hidrolize olan karbohidratların bir kısmı da polisakkarit ve monosakkaritlere kadar parçalanabilir (102).

İnce barsakta, pankreasta salgılanan amilazın etkisiyle, ağız ve midede sindirilmemiş nişasta kısa zamanda maltoz haline döner. Pankreasın amilazı pityalinden farklı olarak pişmemiş nişastayı da sindirir (102).

Pankreas amilazı hafif alkali, nötr ve hafif asit ortamda (6.3-7.2) etkilidir. Pankreas amilazının aktivitesi için bazı iyonlara özellikle klor iyonuna ihtiyacı vardır. İnce barsak salgısı eser miktarda amilaz ihtiva eder. Buna karşın tüm disakkaridleri parçalayan enzimler ince barsak salgısında bulunur. Parçaladıkları disakkaridlere göre isimlendirilen barsak enzimleri maltaz, sakkaraz (sakraz) ve laktazdır. Bunlar sırasıyla maltoz, sakkaroz ve laktozu monosakkaritlere parçalarlar. Bu nedenle, ince barsaklarda bütün karbohidratlar monosakkarit yapısına dönüşüp, emilmeye hazır duruma gelirler (102).

2.3.1.1.2. Karbohidrat Emilmesi

Karbohidratlar, ince barsaklarda monosakkarit halinde emilir. Monosakkaritler, ince barsakta, kolaylaştırılmış difüzyon ve sekonder aktif transport olmak üzere iki şekilde emilir (102).

Vücutta emilen glukozun büyük bir kısmı yıkıldığı halde, az bir kısmının ileride kullanılmak üzere saklanması gerekir. Fakat glukoz gibi ufak moleküllerin organizma sıvılarında toplanması osmotik basınç bozukluklarına neden olabileceğinden, bunlar dokularda glikojen halinde depolanır. Gerekliğinde glikojenden glukoz meydana gelebilir (102).

Karbohidratlar, organizmada glikojen yapısında ve en çok karaciğerde depolanır. Bu nedenle karaciğerde, karaciğer ağırlığının % 5-6'sı oranında glikojen bulunur. Çizgili, düz ve kalp kasının glikojen miktarı % 0.7 dir. Kas glikojeni kas kasılmasında kullanılır, karaciğer glikojeni ise organizmayı hipoglisemiden korur (102).

2.3.1.2. Glikojenoliz Yoluyla Kana Glukoz Sağlanması

Glikojenoliz olayında büyük glikojen molekülündeki glukoz molekülleri glikozit bağlarından parçalanarak glukoz-1-fosfat molekülüne daha sonra bu da glukoz-6-fosfata dönüşür. Meydana gelen glukoz-6-fosfat hücreden dışarı çıkamaz. Karaciğer hücrelerinde bulunan özel bir fosfataz glukoz-6-fosfat esterini yıkarak glukozu serbestleştirir. Karaciğer hücrelerinde bu şekilde serbest hale gelen glukoz kana verilir. Kaslarda glukoz-6-fosfotaz enzimi olmadığı için glukoz-6-fosfat kas hücrelerinde kalır, kana geçmez (102).

2.3.1.3. Karaciğer ve Dokularda Glukoz Yapımı (glikoneojenez)

Karbohidrat olmayan bileşiklerden de glikojen yapılır. Bunların başlıcaları; amino asitler, glikoliz olayının laktik ve pürivik asitler gibi ara maddeleri, lipidlerden ayrılan gliserol vb'dir. Bütün bu maddeler önce glukoz haline çevrilir, daha sonra glikojen oluşumunda kullanılır. Glikoneojenez göre normal şartlarda daha az, daha ufak çapta meydana gelen bu olaya glikoneojenez adı verilir. Yeteri kadar karbohidrat alınırsa, alınan karbohidratlardan glikojen yapılır, fakat gittikçe artan karbohidrat öğün aralarında ve büyük açlıklarda glikoneojenez yolu işler ve o zaman glikojenin hemen hepsi aminoasitlerden yapılır. İhtiyaç durumuna göre çeşitli maddelerden glikoneojenez yolu ile meydana gelen glukoz, glikojene dönüşerek karaciğerde depolanır. Bu olay glikojen depolarının tükendiği

aşırı stres, enerji harcanması, ketoasidodik yıkım, açlık gibi durumlarda geliştiği için, glukoz genellikle glikojene dönüşmeden tüketilmek üzere kana verilir ve bu yolla kan glukoz seviyesi dengede tutulmaya çalışılır (102).

2.3.2. Kan Glukozunun Kullanılması

Organizma, kanda bulunan glukozu önce enerji temin etmek için kullanır, fazlasını ise karaciğer ve kaslarda glikojen şeklinde depolayarak veya lipogenez yolu ile karaciğerde ve yağ dokusunda yağ asitlerine çevirerek kullanır (102).

Kan şekeri normalde 60-110 mg/dl düzeyinde tutulmaya çalışılır. Aşırı gıda alımında kandaki fazla glukoz dolaşımdan dokulara geçerek kan şekeri düzeyi normal sınırlar içinde tutulur (102).

2.3.3. Kan Glukozunun, Böbreklerden Atılması

Glukozun böbreklerden atılması, normal şartlarda patolojik bir olayın habercisidir. Çünkü normal hallerde idrara glukoz geçmez, böbrek glukoz eşiği olan 170-180 mg/dl sınırı geçilmezse glukozüri görülmez. Kan şekeri normal hallerde bu sınırları aşmaz. Normalde, böbrek glomerüllerinden tubuluslara geçen glukozun tamamı tubuluslardan gerisin geriye emilir ve kana verilir (102).

Tubuluslardaki glukozun hepsi, tubulus epitel hücrelerine geçtikten sonra fosforlandığı için enerji ve ATP harcanarak kana geri verilir. Bazı hallerde kan glukoz seviyesi 170-180 mg/dl üstüne çıkmadığı hallerde, böbrek eşiğinin düşük olması nedeni ile geri emilim azalır ve idrara glukoz geçebilir (102).

2.4. Diyabetin Sınıflandırılması

Diyabetin birçok değişik tipi olup, bu tiplerin oluşmasında genetik, çevresel faktörler ve hayat tarzının rolü vardır. Diyabetin etiyolojisi ve patogenezinin giderek daha iyi anlaşılmasıyla, hastalığın sınıflanması da sürekli yenilenmektedir. Diyabetin tüm tiplerinde temel özellik hiperglisemi olmakla birlikte, hiperglisemiye neden olan fizyopatolojik mekanizma farklıdır. Hastalığın gelişmesinde ana neden pankreatik β -hücrelerinden, insülin salgılanma fonksiyonundaki bozukluktur. Diyabetin bazı formlarında mutlak insülin eksikliği veya bozuk insülin salgılanmasına neden olan genetik bir kusur varken, diğer bazı tiplerinde temel özellik insüline karşı bir direnç olmasıdır (32, 73, 76).

1875 de A.Bouchardat diyabeti, diabete maigre(zayıf diyabet), diabete gras(şişman diyabet) diye sınıflarken, 1910 yıllarında “Juvenil Onset-Genç yaşı” ve “Maturity Onset-Erişkin yaşı” diyabet diye başlangıç yaşına göre bir sınıflama yapılmıştır. 1936 da Himsword insülin tedavisine cevaplarına göre “Insulin Resistant” ve “Insulin Sensitive” diye bir ayırım tarif etmiştir. 1976 da A.Gudworth Tip I ve Tip II olarak isimlendirmenin daha uygun olacağını ileri sürmüştü fakat WHO bu kadar çeşitli sınıflama kavramların anlaşmazlıklara neden olacağını düşünerek 1980 yılında Dünya Diabet Federasyonu (IDF) ile birlikte oluşturduğu eksperler komitesince şeker hastalığının sınıflamasını şu şekilde yapmış ve bütün dünya ülkelerine bildirmiştir (6).

Diyabetes Mellitusda WHO Sınıflaması

A-Klinik Sınıflama

I-Diyabetes Mellitus (DM)

- 1- Tip 1, İnsülin gereksinmesi olan diyabet (IDDM)
- 2- Tip 2, İnsülin gereksinmesi olmayan diyabet (NIDDM)
 - a) Şişman olmayan
 - b) Şişman
- 3- Malnütrisyon Diyabeti
- 4- Gebelik Diyabeti (gestasyonel diabet)
- 5- Diğer tip diyabetler (Pankreatit, Cushing, Akromegali seyrinde veya iyatrojenik bir nedene bağlı, genetik bazı sendromlarla beraber olan diabet, insülin reseptör anomalileri ile olan diyabet).

II- Glikoz Tolerans Bozukluğu (IGT)

- a) Şişman olmayan
- b) Şişman

B-İstatistiksel Risk Grupları

- Glukoz toleransı daha önce bozuk olanlar
- Glukoz toleransında potansiyel bozukluk olanlar (6).

Günümüzde DM sınıflaması, önceki diyabet sınıflamalarından bazı farklılıklar gösterir. Birincisi, insülin bağımlı diyabetes mellitus (IDDM) ve insülin bağımlı olmayan diyabetes mellitus (NIDDM) terimlerinin kullanımı artık önerilmemektedir. Bu terimler tip 1 diyabetli hastalarda mutlak insülin ihtiyacı olması, buna karşılık tip 2 diyabetlilerde buna gerek olmayışı esasına dayanılarak kullanılmakta idi. Ancak, birçok tip 2 DM'li hastada glisemi kontrol altına almak için eninde sonunda insülin kullanmak gerektiğinden, insüline bağımlı olmayan kavramı sorun oluşturmaktadır (73).

Yeni sınıflamada ikinci bir farklılık, hasta yaşının artık sınıflamada bir ölçüt olarak kullanılmamasıdır. Her ne kadar tip 1 diyabet çoğunlukla 30 yaşın altında ortaya çıkarsa da,

otoimmün beta hücre harabiyeti herhangi bir yaşta oluşabilmektedir. Aslında, 30 yaşından sonra diyabet gelişen hastaların %5-10'unda tip 1A diyabet bulunduğu tahmin edilmektedir. Benzer şekilde, tip 2 diyabet genellikle ileri yaşta ortaya çıkmakla birlikte, özellikle obezlerde olmak üzere, çocukluk döneminde oluşabilmektedir. Bu nedenlerle, 1997 IDF Kongresinde WHO ve ADA yeni bir sınıflandırma önermişlerdir (6).

1997 IDF Kongresinde, WHO ve ADA'nın vardıkları yeni sınıflandırmaya göre;

1. Tip 1 Diyabet: İnsülin salgılanmasında belirgin azalma ile karakterize diyabet tipidir. Tip 1 diyabet, tüm diyabet vakalarının yaklaşık %7-10 kadarını kapsar ve yaşamın her döneminde görülebilir. Ağır olarak 30 yaşın altında ortaya çıkar, 10-15 yaş grubunda görülme oranı daha yüksektir Hastalığın ilk döneminden itibaren insülin azlığı veya yokluğu kendini gösterir. Bu hastalarda insülin yokluğuna bağlı olarak dolaşımda aşırı miktarda glukoz ve yağ asidi birikir. Glukoz ve yağ asitleri hiperozmolalite ve hiperketonemiye neden olur. İnsülin eksikliğinin şiddeti ve ortaya çıkış hızı hastalığın şiddetini belirler. Kanda artan glukoz glomerüler reabsorbsiyon sınırını geçtiğinden idrarla atılmaya başlar (glukozüri). Glukoz ozmatik etkiyle beraberinde sıvı çıkışını arttırır (poliüri). Aşırı susama ve çok su içme (polidipsi) meydana gelir. İştahın normal olması ve aşırı yemeye (polifaji) rağmen kilo kaybı meydana gelir (6, 73).

2. Tip 2 Diyabet: Tip 2 DM heterojen bir hastalık grubu olup, genellikle değişik düzeylerde insulin direnci, insulin salgılanmasında azalma ve glukoz yapımında artma ile karakterize bozuklukları kapsar (73). (2.4.1'de ayrıntılı olarak anlatılacaktır)

3. Glukoz Tolerans Bozukluğu (IGT): Oral glukoz yükleme testinde normalden farklı cevap veren kimselerdir. Bunların % 10-30'u 5-10 yıl içerisinde hakiki diyabete dönüşür (6).

4. Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM): Gebelik sırasında glukoz intoleransı oluşabilir veya var olan bozukluk, ilk defa gebelikte kendini gösterebilir. Gebeliğin geç döneminde oluşan metabolik değişiklikler insülin direnci yaptığından insülin ihtiyacı artabilir, hiperglisemi veya glukoz tolerans bozukluğu meydana gelebilir. ABD'de

gebeliklerin %4'ünde GDM görülür, bunların çoğu doğumdan sonra normale döner. GDM oluşan kadınlarda yaşam boyu DM gelişme riski %30-60 gibi oldukça yüksek düzeydedir (73).

5. Fibro Kalküloz Pankreopati Diyabeti (FKPD): Gelişmekte olan ülkelerde genç insanlarda görülen diyabet tipidir. Geçmişte malnütrisyon (yanlış beslenme) bağlı DM olarak adlandırılan (MRDM) bu diyabet tipi azalmış yağsız doku kitlesi, göreceli insülin direnci ve beslenmeye ilişkin bozukluklar ile belirlenir. Protein eksikliğine bağlı pankreatik diyabette pankreasta kalsifikasyon olabilir (94).

6. Gençlerin Erişkin Tipi Diyabeti (MODY): Sıklıkla 25 yaşından önce hiperglisemi gelişmesi ve insülin etkisinde defekt olmadan bozulmuş salınım ile karakterizedir. MODY, Tip 2 DM'in temel özelliği olan insülin etkisinde defekt bulunmaması ve etiopatogenezinde genetik defekt olması nedeniyle, son sınıflamada ayrı bir gruba dahil edilmiştir (94).

7. İlaçların ve Kimyasal Maddelerin Neden Olduğu Diyabet (6).

2.4.1. Tip 2 Diyabet

Tip 2 diyabetes mellitus, karaciğerde glukoz yapımında artma, bozulmuş insülin sekresyonu ve insülin direnci, hiperinsülinemi ile seyreden ve diyabet olgularının %90'ından fazlasını oluşturan metabolik bir hastalıktır. Glukoza cevaptaki zayıflık reseptör bozukluğuna bağlı olarak glukozu tanıma veya algılamadaki bozukluktan kaynaklanmaktadır. Buna "Defect in Glucorecognition" denir, hiperglisemi oluşmasının da önemli bir nedenidir. Diğer taraftan da insülin direncinin sonucu gelişen hiperglisemi, hastalığın patojenik tablosudur (15, 18, 22, 23, 37, 60, 61, 73, 92).

İnsülin rezistansı çeşitli araştırmalar ile ortaya konmuştur. Bunlar:

- 1- İnsülinin hücre plazma zarındaki reseptöre bağlanma defekti vardır (obez diabetiklerde reseptör sayısında azalma vardır).
- 2- Post Reseptör defekt vardır. Bu intrasellüler bölgede sinyal iletim bozukluğu veya post-binding-post reseptör bağlanma defektine ait olduğu düşünülmektedir.

3- Hiperinsülinemiyi arttıran bir diğer neden de karaciğer glukoz yapımındaki artmadır.

Özetlersek: Aşırı yeme (obezite), hiperglisemi, insülin direnci, reseptör ve post reseptör defekt ve karaciğer glukoz yapımı artması tip 2 diyabetin etyopatogenetik nedenleridir (73).

Tip 2 diyabet çoğunlukla belirtisiz ve bulgusuz uzun yıllarca tanı konmadan süregelmekte ve bu gizli süre içerisinde metabolik bozukluklar değişik dokuları yıpratmaktadır. Bu yüzden, tip 2 diyabetin erken tanısı ve olanaklı ise daha tam gelişmeden önlenmesi yönünde yapılan ve plazma glukoz düzeyine dayanan taramalar sonucu, tip 2 diyabetin ön aşaması olarak "bozulmuş açlık glukozu" (impaired fasting glucose, IFG) ve "glukoz tolerans bozukluğu" (impaired glucose tolerance, IGT) tanımlanmıştır (24, 73).

2.4.1.1 Tip 2 Diyabetten Üç Faktör Sorumlu Tutulabilir

2.4.1.1.1 Bozulmuş İnsülin Salgılanması

Tip 2 diyabette, insülin salgılanması değerleri bozulmuştur. (60, 61, 92)

İnsülin direnci nedeniyle kullanılmayan glukozun sürekli uyarısı sonucunda başlangıçta artmış olan insülin yanıtı (hiperinsülinemi), beta hücre yorgunluğu arttıkça azalmaya başlar. Klinikte glukoz yüklemesine erken faz insülin yanıtı azalması şeklinde başlayan bozukluk (bozulmuş glukoz toleransı = IGT dönemi, sadece postprandiyal plazma glukozu yükselmesi), sonraları erken ve geç insülin yanıtlarının azalması ile (klinik diyabet dönemi, açlık ve postprandiyal plazma glukozunun yükselmesi) sürer. Obezitenin azaltılması, fiziksel aktivitenin artırılması ve beslenme alışkanlıklarının değiştirilmesi ile insülin direnci azaltılabilir ve IGT'si olanların hemen hemen %50-60'ında diyabet gelişmesi önenebilir (92).

2.4.1.1.2. İnsülin Direnci

Tip 2 diyabette insülin etkisizliğine neden olan ve onun yetersizliğine ait patolojik olayların nedenlerinden biri insülin direncidir. Periferik insülin direncinde reseptör ve postreseptör düzeydeki defektler rol oynamaktadır (60, 61, 92, 101).

Genetik alt yapısı olanlarda fiziksel inaktivite ve gıda alımının artması ile gelişen obezite, genetik olarak belirlenmiş insülin direncinin artmasında önemli bir etkindir. Obezlerde diyabet prevalansı artar ve diyabetlilerin büyük kısmı da obezdir (92).

İnsülin direncinin çeşitli tipleri vardır. Bu tipleri sıralarsak;

- 1) Obezitenin yol açtığı direnç,
- 2) İnsülin reseptörlerinin antikorlarla veya diğer nedenlerle tutularak devre dışı bırakılması,
- 3) Anormal proinsülin, insülin veya bağlayıcı peptid sentezi,
- 4) İnsülin geni bozukluğuna bağlı anormal insülin sentezi,
- 5) Humoral insülin baskılanması (kortizon, adrenalin, büyüme hormonu) ile oluşan insülin direnci,
- 6) İnsülin antikorları (hayvan ve insan ile sentetik insülinlere karşı antikor) oluşması veya insülin reseptörlerine karşı antikor oluşması,
- 7) Post reseptör alanda transmembran glukoz taşınmasında oluşan bozukluk ile meydana gelen direnç,
- 8) Aşırı glukoz salgılanması ile oluşan direnç (101).

İnsülin direncinin ve reseptörlerin etkilenmesiyle aşağıdaki sonuçlara varırız (101).

Salgılanan insülin, portal sistem yoluyla karaciğere gelir. % 50-70'i hepatositlerce tutulur, geri kalanı periferde etkinlik gösterir. Peptid C, karaciğerde tutulmadığından metabolik etkisi yoktur. İnsülin etki mekanizmasında ilk evre reseptöre bağlanmadır. Yağ hücresi, kas hücresi ve hepatosit gibi hedef hücrelerin zarında bulunan reseptörler,

immunoglobulinlere benzeyen glikoprotein yapısındadır. Reseptörlerle birleşme, fizyolojik veya fizyolojik olmayan bazı koşullarda değişebilen affinite ile gerçekleşir. Genelde tüm reseptörler insülinle doymazlar. Metabolik etkinin en fazla olması için yaklaşık % 10 oranında bir alımın yeterlidir. Reseptör sayısı azaldığında, maksimal metabolik etkiyi elde etmek için daha fazla insüline gerek duyulur. Bu durumda insüline relatif direnç vardır (101).

Eğer reseptör sayısı normal sayının % 10'undan azsa maksimum etkiye hiçbir zaman ulaşılmaz, gerçek insülin direnci söz konusudur. İnsüline direnç reseptör affinitesinde azalmayla da gelişebilir. Daha sonra insülin reseptörüyle bağlanması sonucu oluşan kompleks hücre içine girer. Bunun sonucunda, hücre zarının glukoza karşı geçirgenliği artar. Muhtemelen zarın iç yüzünde bulunan ikinci bir haberci aracılığıyla her değişik hücre tipine özgü enzimatik reaksiyonlar başlar (101).

İnsülinin periferik dokulardaki reseptörüne bağlanması ile insülin reseptör substrat 1 (IRS-1), ardından fosfotidil inozitol 3 kinaz (PI-3 kinase) ve mitojen aktive eden protein kinaz (MAPK) uyarılır, protein kinaz C aktive olur, glukoz taşıyıcılar (GLUT) uyarılır ve glukoz hücre içerisine alınır (bknz şekil 2.1.). Diğer yolların aktive olması ile de protein sentezi ve hücre çoğalması uyarılır. İnsülinin reseptörüne bağlandıktan sonraki basamaklarda gelişen anomaliler (post-reseptör anomaliler), insülinin etkinliğini azaltarak insüline direnç oluştururlar. Post-reseptör anomali varlığında, insülin miktarı ve doymuş reseptör değerleri ne olursa olsun insülin maksimum etkisini gösteremez. Böylelikle insüline direnç oluşturan üç olay; reseptör sayısının azalması insüline afinitenin azalması ve post-reseptör bozukluk olarak sıralanabilir (92, 101).

2.4.1.1.3. Karaciğerden Bazal Şartlarda Aşırı Glukoz Yapımı ve Salgılanması

Diyabetlilerde karaciğerden bazal şartlarda aşırı glukoz yapımı ve glukozun serbest bırakılması olmaktadır (60, 61, 92, 101).

2.5. Diyabetin Tanısı ve Tanı Kriterleri

Diyabet, kronik kan şekeri yükselmesi ile (hiperglisemi) aşırı su içme (polidipsi), fazla idrar yapma (poliüri), fazla yeme (polifaji) (PPP), kilo kaybı, daha ileri dönemde koma ile seyreden bir hastalık olarak tarif edilmektedir (6).

I-Diyabet; Diyabetin tanısı, klinik olarak değerlendirildiğinde:

Tanı yukarıda belirtilen bulgular yanında kan şekeri tayinleri ile konulur.

1- Açlık Kan Şekeri

Venöz kan	> 120 mg/dl (6.7 m.mol/l)
Kapiler kan	> 120 mg/dl (6.7 m.mol/l)
Venöz plazma	> 140 mg/dl (7.8 m.mol/l)
Kapiler plazma	> 140 mg/dl (7.8 m.mol/l)

2- Oral Glukoz yüklemde ikinci saat kan şekeri (75 g glukoz)

Açlık kan şekeri düşük fakat, herhangi bir nedenle 1/2-1.15 saat kan şekeri ve Oral Glukoz Tolerans Testinde (OGTT) 2 ci saat değeri aşağıdaki miktarlardan fazla ise diyabetik kabul edilir.

Venöz kan	> 180 mg/dl (10.0 m.mol/l)
Kapiler kan	> 200 mg/dl (11.1 m.mol/l)
Venöz plazma	> 200 mg/dl (11.1 m.mol/l)
Kapiler plazma	> 200 mg/dl (11.1 m.mol/l)

3-Glikozile Hemoglobin (HbA_{1C}) - 5-7.5 mg/dl

4-C-Peptid tayini - 0.4-4 mg/ml

5-ICA (adacık hücre antikoru) - JDF ünitesi < 20 normal

6-AIA (anti insulin antikoru)

7-HLA (histo-kompatibilite antijenleri) (HLA-B8-B15-DR3-DR4-DQ1) pozitifliği

**8-ICA pozitif vakalarda IVGTT (İntravenöz Glukoz Tolerans Testi) de
birinci faz insülin sekresyon bozukluğu (6).**

II-Bozulmuş Glukoz Toleransı (IGT)

Açlık kan şekeri değerleri diyabet kriterlerinin altında olup, OGTT değerleri normal ile diyabetik değerler arasında olan vakalardır.

1- Açlık Kan Şekeri

Venöz kan	< 120 mg/dl (6.7 m.mol/l)
Kapiler kan	< 120 mg/dl (6.7 m.mol/l)
Venöz plazma	< 140 mg/dl (7.8 m.mol/l)
Kapiler plazma	< 140 mg/dl (7.8 m.mol/l)

2- Oral Glukoz yüklemde 2 ci saat kan şekeri (75 g glukoz ile)

Venöz kan	< 120-180 mg/dl (6.7-10.0 m.mol/l)
Kapiler kan	< 140-200 mg/dl (7.8-11.1 m.mol/l)
Venöz plazma	< 140-200 mg/dl (7.8-11.1 m.mol/l)
Kapiler plazma	< 140-220 mg/dl (8.9-12.2 m.mol/l) (6).

2.6. Deneysel Hayvanlarında Diyabet Oluşturulması

Deneysel diyabet modelleri genetik, kimyasal ve cerrahi olarak yapılmaktadır. Her modelin avantaj ve dezavantajları vardır. Ancak yine de deneysel modellerin insan diyabetinin tam karşılığı olmadığı da unutulmamalıdır (74).

Deneysel çalışmalarda, deney hayvanlarına kuyruk veninden alloxan veya 65 mg/kg streptozotolin enjekte edilerek tip 1 diyabet oluşturulduğu bilinmektedir. Tip II diyabet

modeli ise, değişik dozlardaki STZ'nin yenidoğan sıçanlara intraperitoneal olarak enjekte edilmesiyle oluşturulmaktadır (29, 30, 74).

1998 yılında, P. Masiello ve arkadaşları insan tip II diyabete birçok yönden benzer olan yeni bir sıçan tip 2 diyabet modeli tanımlamışlardır. Bu yeni model de (nikotinamid + streptozotozin) çalışmalarda sıklıkla kullanılmaya başlamıştır (22, 23, 74).

Deneysel diyabet modelleri şu şekilde sınıflandırılabilir;

a. Genetik Diyabetik Suşlar

- Obez hiperglisemik-insülin rezistan ob/ob fare
- Spontan diyabetik BB/ Edinburg sıçan

b. Kimyasal

- Streptozotozin (STZ) (65 mg/ kg, iv, ip)
- Alloksan (100 mg/kg, iv)
- Neonatal STZ (65 mg/kg, i.p.)
- NA (Niacinamid, nikotinamid) (290 mg/kg)+STZ (60 mg/kg)

c. Cerrahi

- Total/ parsiyal pankreasın çıkarılması (74).

2.6.1. Deneysel Tip 1 Diyabet Modelinin Oluşturulması

Tek doz streptozotozinin (STZ) (60-80 mg/kg) intraperitoneal veya intra venöz yolla uygulanmasıyla gerçekleştirilen diyabettir. Hayvanlar 3 gün gibi kısa bir sürede diyabet olmalarına rağmen vasküler bozuklukların görülebilmesi için 2-12 hafta beklenilmesi gerekmektedir. 2-12 haftada görülen vasküler bozukluklar arasında fark olmadığını gösteren çalışmalar mevcuttur (74).

STZ, ilk kez 1960 yılında *Streptomyces achromogenes* adlı bir mantardan elde edilmiş olup, antibiyotik olarak kullanılırken diyabetojenik özelliği ortaya çıkmıştır. STZ insülin salgılayan β hücrelerine toksik etkisi nedeniyle diyabet modelleri oluşturmak amacıyla araştırmalarda kullanılan kimyasal bir ajandır. Diyabetojenik bir madde olan STZ farklı dozlarda ve uygulama biçimlerinde kullanılarak değişik diyabet modelleri oluşturulmaktadır. 2-deoxy-D-glucose'un N-nitroso-N-methylurea türevi olan STZ'nin molekül ağırlığı 265, kapalı formülü $C_8H_{15}N_3O_7$ olup, pankreas beta hücreleri için sitotoksik özellikte olduğu bilinmektedir (25, 95, 96).

2.6.2. Deneysel Tip 2 Diyabet Modelinin Olusturulması

- Neonatal STZ (65 mg/kg, i.p.)
- NA (Niacinamid, nikotinamid) (290 mg/kg)+STZ (60 mg/kg)
- Pankreasın parsiyal olarak çıkarılması (74, 88).

2.6.2.1. Tip 2 Diyabetin Yeni Sıçan Modeli

Yakın zamana kadar Tip 2 diyabet, deney hayvanlarında fizyopatolojisi taklit edilerek oluşturulabilmekteydi. Bu amaçla deney hayvanlarına yüksek doz sukroz ya da fruktoz içeren diyetler verilerek, tip 2 diyabette izlenen insülin direnci oluşturulmakta idi (96).

Ancak son birkaç yıldır, P. Masiello (1998) ve arkadaşlarının ortaya koyduğu yeni model (STZ+NA), deneysel çalışmalarda sıklıkla kullanılmaya başlamıştır. Bu modelde; 60 mg/kg STZ (i.p) enjeksiyonundan 15 dk önce 290 mg/kg NA (i.p) enjekte edilir. STZ ve NA miktarları yapılan çalışmalarda farklılıklar göstermiştir. Diyabetin oluşturulmasından 3-5 hafta sonra deneye başlanabilir (22, 23, 69, 71, 72, 88).

Diyabetin kimyasal indükleyicisi olan STZ, vücutta özellikle de pankreatik β hücrelerinde serbest radikal oluşumuna bağlı olarak DNA kırıklarına, pankreatik β hücre fonksiyonunun bozulmasına ve sonuçta nekroz ile β hücre yıkımına neden olmaktadır. Bu olaylar, hasarlı DNA tamiri için poli ADP riboz sentazın aktivasyonunu uyarır ve nikotinamid dinükleotidin (NAD) büyük miktarı bu onarım da tükenir. Boşalan NAD depoları dışarıdan nikotinamid (NA) alımıyla doldurulur. Sonuç olarak bu modelin temel dayanağı streptozotinin vücutta tükettiği nikotinamid depolarını yerine konması ve nikotinamidin beta hücrelerini korumasıdır (69).

Nikotinamid (niacinamid olarak da bilinir), vitamin B3'ün bir formudur, temel NAD⁺ (nikotinamid adenin dinükleotid) metaboliti aracılığıyla; enerji üretimi, besin metabolizması, sinyal uyumu ve genom bütünlüğünün sağlanmasını da içeren biyolojik oluşumların geniş bir kısmı ile ilgilidir. Nikotinamidin, diyabet önleyici (anti-diyabetojenik) özelliği bilinir ancak etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir, bu özelliği STZ uygulanmış bazı tip I diyabetli hayvan modellerinde de tanımlanmıştır. Anti-diyabetojenik mekanizmasının etkisi ile ilgili olarak, serbest radikalleri temizlediği ya da β -hücrelerindeki immün hasarı azalttığı gibi birkaç hipotez saptanmıştır (28, 78).

STZ ve nikotinamidin kısmi koruyucu dozu ile kombine bir enjeksiyonu sayesinde yetişkin sıçanlarda geliştirilen bu model, β -hücre kütleindeki %40'luk azalma ile karakterizedir. Stabil ve makul hiperglisemi ve glukoz intoleransı (tolere etmeme), değişmiş olmasına rağmen, önemli düzeyde olan glukozun uyardığı insülin salgılanmasının olması söz konusudur. Bu modelde β -hücreleri hala fonksiyoneldir ve böylece insan tip II diyabeti ile birçok yönden benzerdir (23, 71, 72).

2.7. Diyabetes Mellitus ve Oksidatif Stres

Son yıllarda yapılan çalışmalar, artmış serbest oksijen radikallerinin ve lipid peroksidasyonunun, birçok hastalığın patogenezinde rol aldığını göstermektedir. Miyokard enfarktüsü gibi kardiyolojik hastalıklar, nörolojik hastalıklar, astım, diyabetes mellitus, romatoid artrit gibi romatolojik hastalıklar, kanser ve yaşlanma dahil birçok hastalığın oksidatif stres ile ilişkisi gösterilmiştir (2, 5, 7).

Diyabetes mellitus, günümüz insanının yaşam şartlarından dolayı tüm dünyada hızla yayılan, yüksek mortalite ve morbidite riski taşıyan bir hastalıktır. Yapılan çalışmalarda deneysel olarak diyabet oluşturulan sıçanlarda ve diyabetik hastalarda serbest oksijen radikallerini ve lipid peroksidasyonun önemli derecede arttığı ve oksidatif stresin diyabet etiyolojisinde ve ilerlemesinde rolü olduğu bildirilmiştir. Bunlara ilave olarak, uzamış oksidatif stresin ve antioksidan kapasitede görülen değişikliklerin, diyabetin kronik

komplasyonlarının ortaya çıkışı ile de ilişkili olabileceği araştırmacılar tarafından vurgulanmaktadır (2, 7, 52).

2.7.1 Serbest Radikaller

Serbest radikaller için birçok tanım yapılmasına rağmen otoritelerin üzerinde birleştiği tanım ; bir serbest radikalın moleküler ya da atomik yörüngesinde bulunan ve genelde çok reaktif olan çiftleşmemiş elektron bulunduran bir kimyasal ürün olduğu şeklinedir. Serbest radikaller hücrelerin lipid, protein, DNA, karbohidratlar gibi tüm önemli bileşiklerine etki ederler ve de yapılarının bozulmalarına neden olurlar (2, 11).

Organizmada serbest radikallerin oluşum hızı ile bunların ortadan kaldırılma hızı bir denge içerisindedir ve bu durum oksidatif denge olarak adlandırılır. Oksidatif stres olarak adlandırılan durum ise, serbest radikal oluşumu ile antioksidan savunma mekanizması arasındaki ciddi dengesizliği göstermekte olup, sonuçta doku hasarına yol açmaktadır. Diyabetin birçok dokuda patolojik değişimlere neden olduğu ve bu değişimlerde de oksidatif stresin rol oynadığı dūřünölmektedir (2, 5, 10, 25, 26, 52, 82).

Hiperglisemi ile oksidatif stres arasında yakın ilişki olduğu görüşü in vivo çalışmalar ile de desteklenmiştir. Deneysel hayvan çalışmalarında insanlardakine benzer diyabet oluşturmak için kullanılan N-nitroso türevi D-glukozamin yapısındaki streptozozin, oksidan maddeler meydana getirerek Langerhans adacıklarını selektif olarak tahrip etmekte ve uygun olmayan NO cevapları vererek diyabeti başlattığı dūřünölmektedir (2, 46, 100).

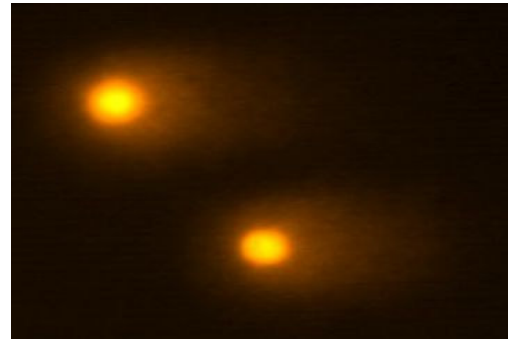
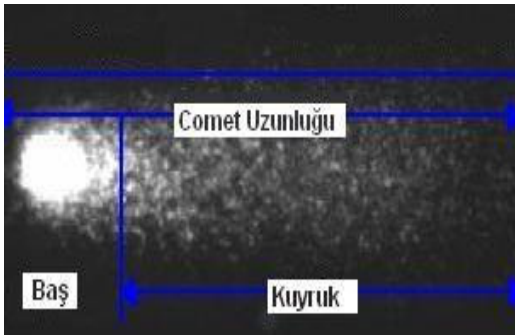
STZ tarafından uyarılan diyabet, tamir kapasitesi ve hücrenel hasar bakımından diyabetik komplasyonların çalışılması için oldukça uygun deneysel bir modeldir (34).

2.7.2. COMET Yöntemi İle DNA Hasarının Belirlenmesi

COMET yöntemi olarak da bilinen tek hücre jel elektroforez yöntemi (Single Cell Gell Electrophoresis ; SCGE), hücresel seviyede DNA hasarını belirlemek için ucuz, hızlı ve basit bir metoddur (4, 59).

İlk defa 1978 yılında Rydberg ve Johanson tarafından DNA sarmal kırıklarının ölçülmesi amacıyla kurulan, daha sonra 1984 yılında Östling ve Johanson tarafından geliştirilen teknik, nötral pH'daki lizing şartlarında uygulanarak DNA çift sarmal kırıklarını tayin etmekte idi. 1988 yılında Singh ve arkadaşları tarafından DNA tek dal kırıklarını belirleyebilmek için protokolde bir takım değişiklikler yapılarak yöntem alkali lizing koşullarında uygulanmıştır. Nötral ve alkalin koşullar altında genetik materyalin göçünün, nükleusdan (comet başı) kuyruğa (comet tail) doğru arttığı düşünülür (**Şekil 2.3.**) (4, 33, 36, 43, 65, 99).

Comet yönteminde hücreler izole edildikten sonra, agar içine gömülerek mikroskobik lamlara yayılır, lizis aşamasından sonra elektroforeze bırakılıp floresan boya ile boyanmak suretiyle değerlendirilir. Comet tekniği ile DNA hasarının kantitatif olarak tayin edilmesinde, kuyruk uzunluğu, kuyruk momentü ve kuyruktaki DNA yüzdesi en yaygın kullanılan parametrelerdir (4, 11, 33, 36, 40, 43, 99)



Şekil 2.3. Comet yöntemi ile DNA'da oluşan kırıkların kuyruk bölgesindeki görünümü (91).

2.8. Cinnamon

Bazı bitkisel ürünler, diyabetli hastalarda hipoglisemik etkileri ile glukoz metabolizmasını, aynı zamanda lipid metabolizmasını ve antioksidant durumu düzenleyebilirler. Bu ürünlerden biri de cinnamon (tarçın) dur (79).

Cinnamon (tarçın), Kore, Çin ve Rusya'da diyabet için kullanılan geleneksel bitkilerden biridir. Tarçın, Lauraceae ailesine ait olan *Cinnamomi cassiae* 'nın kabuğudur. Cinnamic aldehide, cinnamic acid, tannin ve methylhydroxychalcone polymer (MHCP) ana bileşenleridir (55).

Bitkisel ilaçların en eskilerinden biri olarak, Çin eserlerinde sözü geçmiştir. Tarçın ekstraktının diyare ve artiritin tedavisinden başka, vazodilatif, anti-inflamatuar, antitrombotik, antispastik, anti-ülser ve anti-alerjik etkilerinin olduğu rapor edilmiştir (51, 56, 77).

Son on yıldaki in vitro çalışmalar, tarçın ekstraktının insülin etkisini taklit ettiği açığa çıkarılmıştır. Bu etkiden, tarçından ekstrakte edilen MHCP'nin sorumlu olduğu düşünülmektedir. MHCP, hücrelerde glukoz kullanımının artırılması ile insülin direncinin tedavisinde kullanılabilir (45, 53, 62, 77, 83).

Tarçının bileşimde bulunan, suda çözünebilir MHCP olarak adlandırılan polifenol bileşiği insülin gibi davranır, insülin reseptörlerini aktive eder ve hücrelerde insülinle birlikte sinerjetik olarak çalışır (42, 62).

Tarçında bulunan MHCP'nin glukoz metabolizmasına bağlı insülini, in vitro olarak yaklaşık olarak 20 kat arttırdığı da rapor edilmiştir (3, 79).

Tip 2 diyabetli insanlarda, insülin fonksiyonu üzerine tarçının in vitro etkisi doğrulanmıştır. Hipoglisemik etkisinin yanında hipolipidemik etkisinden de bahsedilmiştir. Her gün alınan, tarçının bir gram kadar az miktarı ile kan glukozunun %18-29, total

kolesterolün %12-26 ve LDL kolesterolün %7-27 oranında düzenlendiği bildirilmiştir (68, 86).

Tarçının sulu ekstraktının, insülin reseptörünün fosforilasyonunu ve glikojen sentezi ile birlikte glukoz oksidasyonu ve glukoz alımının artışında etkili olduğu gözlenmiş ve bütün bu parametrelerin diyabetik durumu düzenlediği belirtilmiştir (54, 97).

2.9. Seker Çayı

Kullanıldığı bölgede (Kütahya) “Şeker çayı” olarak adlandırılan ve hipoglisemik etkileri olduğu düşünülen bu bitkisel karışım, zeytin yaprağı (*Olea europaea*), ceviz yaprağı (*Juglans regia L.*), biberiye (*Rosmarinus officinalis*), ökse otu (*Viscum album*), karabaş (*Lavandula stoechas*), oğulotu (*Melissa officinalis*), acı yavşan (*Arthemisia absinthium*) ve böğürtlen (*Rubus fruticosus*) gibi 8 çeşit bitki ihtiva etmektedir. İçeriğindeki bu bitkilerin tek başlarına olan hipoglisemik etkilerine birçok çalışmada yer verilmiş olmasına rağmen tek başına çok etkili hipoglisemik özellikte oldukları da açık olarak belirtilemiyor. Bitkilerin halk arasında tedavi amaçlı kullanımını konu alan bilimsel nitelikteki çalışma sayısı da son derece azdır.

Bugüne kadar karışım içinde bulunan bitkilerin antidiyabetik özelliklerine yönelik çalışmalar yapılmış olup, bu konuda literatür de mevcuttur. Ayrıca içeriğindeki bitkilerin çoğu bizim karışımımızın içindeki bitkiler ile aynı olan (böğürtlen, acı yavşan, zeytin yaprağı gibi), antidiyabetik ve antioksidant etkileri olduğu düşünülen bitki çayları ile yapılmış çalışmalara da rastlanılmaktadır (18, 31, 35, 80, 84, 89, 90).

Zeytin ağacı, bilimsel olarak *Olea europaea* şeklinde adlandırılır ve ürünleri fenolik içeriğinden dolayı sağlıklı beslenmenin önemli bir parçası olarak bilinir (1). Ayrıca bu bitkinin, İspanya, İtalya, Fransa, Yunanistan, İsrail, Fas, Tunus, Türkiye gibi ülkelerde halk arasında diüretik, hipotansif, hipoglisemik ya da ateş düşürücü ilaç olarak kullanıldığı belirtilmiştir (84).

Oleuropein ve oleacein, zeytin yaprak ekstraktında bulunan aktif birer bileşendir. Oleuropeinin hidrolizi üzerine, elenolik asid ve 3, 4-dihidroxy-phenylethanol

(hydroxytyrosol) olarak isimlendirilen metabolitler oluşabilir. Oleuropein, geniş bir farmakolojik aralığa sahiptir ve anti-aritmik, spazmolitik, immun-uyarıcı, hipotensif ve anti-inflamatuar etkileri yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Önceleri, oleuropeinin diyabetik sıçanlarda antihiperglisemik etkiye sahip olduğu rapor edilmiştir. Ayrıca, oleuropeinin antioksidan özelliğine ilişkin, diyabette oksidatif stresi hafifletmek gibi bazı yararlı özelliklerinin olduğu da bilinmektedir. Dört bitkinin kombinasyonu ile yapılmış olan bir çalışmada zeytin yaprağının antidiyabetik özelliğinden bahsedilmiştir. (1, 80, 84).

Karışım içinde bulunan, bir diğer bitki olan *Viscum album* (Ökse otu) ise Loranthaceae ailesinin bir üyesidir. Kan basıncını düşürme, kalp atışını yavaşlatma, immun sistemi stimüle etme, spazmları gevşetme, sakinleştirme, diüretik ve anti-kanser gibi tıbbi özelliklerinin olduğu rapor edilmiştir. Yapraklarından hazırlanmış çayın Batı Hindistan'da geleneksel olarak diyabet tedavisinde kullanıldığı da bilinir. Streptozotoin ile diyabet oluşturulmuş farelere ökse otu yapraklarından hazırlanan ekstrakt verildiğinde polidipsi, polifaji ve kilo kaybı gibi hiperglisemik semptomların hafiflediği gözlenmiştir (31, 35).

Ceviz (*Juglans regia L.*), Akdeniz ülkelerinin beslenmesinde önemli bir besin kaynağıdır. Geniş çapta tüm dünyaya yayılmış olup bu gibi meyvelerin düzenli olarak alınmasının, koroner kalp hastalığı riskini azalttığı rapor edilmiştir. Cevizin, sağlığa faydaları, genellikle kimyasal kompozisyonlarından kaynaklanmaktadır. Ceviz, iyi bir yağ asidi ve tokoferol kaynağıdır. En önemli yağ asidi linoleik asiddir, sonrasında oleik, linolenik, palkmitik ve stearik asid gelmektedir. Bütün bunlara ek olarak, sağlığa faydalı olan bitki proteini, melatonin, bitki sterolleri, folat, tanninler ve polifenoller gibi bileşikler de içerebilir (17, 75).

Alman Komisyonunun raporuna göre, ceviz içi preparasyonları deri hastalıklarında, apselerde, göz inflamasyonlarında, diyabet kombinasyonlarında, gastritte, kan zehirlenmesi ve anemide kullanılır. Birkaç bitkinin kombinasyonu ile yapılmış olan bir çalışmada, ceviz yaprağının antidiyabetik özelliği bildirilmiştir (12, 80).

Biberiye (*Rosmarinus officinalis*) (Labiatae), her daim yeşildir ve dünyanın çeşitli yerlerinde yetişir. Diyabet, solunum hastalıkları, mide problemleri ve inflamatuvar

hastalıklarda tedavi edici özelliğe sahip olduğu rapor edilmiştir. Ancak, deney hayvanlarında diyabet ile oksidatif stres ilişkisinde biberiyenin etkisini anlatan detaylı bir çalışma yapılmamıştır (7).

Oğul otu (*Melissa officinalis*) (Labiatae), her zaman yenebilir doğal bir bitkidir. Antimikrobiyal, antiviral ve antioksidatif özelliklerinin olduğu söylenmiştir. Yaprakları aromatik özelliklerinden dolayı, gastrointestinal rahatsızlıklarda, sindirim ve uyku bozukluklarında, bitkisel çay olarak kullanılır. İçeriğindeki maddeler dolayısıyla, kanser hücrelerinde protein biyosentezini inhibe ettiği rapor edilmiştir (19, 58, 64).

Böğürtlen (*Rubus fruticosus*), Rosaceae ailesine aittir. Kırmızı-siyahımsı meyveleri vardır ve polifenol içerir. Bulundurduğu polifenollerini nedeniyle çok sayıda biyolojik aktiviteye sahiptir ve özellikle anti-inflamatuvar aktivitesi tanımlanmıştır. Anadolu'da halk arasında bitkilerin kullanılış amaçları üzerine yapılmış olan bir çalışmada böğürtlen meyvesinin dekoksasyonu ile diyabet tedavisinde kullanıldığı bildirilmiştir. Yapılmış olan başka bir çalışmada, içlerinde böğürtlenin de olduğu 10 kadar bitkinin karıştırılması ile hazırlanmış bazı bitki çaylarının antidiyabetik özellikleri araştırılmıştır. (18, 63, 89).

Karabaş (*Lavandula stoechas*), Lamiaceae ailesine ait endemik bir bitkidir. İçeriğinden dolayı, çeşitli merkezi sinir sistemi (epilepsi, migren) hastalıklarında geleneksel olarak kullanılmaktadır (90).

Acı yavşan (*Artemisia absinthium*), acı pelin, ak pelin ve pelin otu olarak da isimlendirilir. Compositae ailesine ait olan *Artemisia* genusunun, yaklaşık olarak 300 türü, Türkiye florasında ise 22 türü bulunur. Antipiretik, analjezik, antiseptik, antihelmintic, diüretik olarak kullanılmaktadır. Yapılmış olan bir çalışmada, içlerinde acı yavşanın da olduğu 10 kadar bitkinin karıştırılması ile hazırlanmış bazı bitki çaylarının antidiyabetik özelliklerine değinilmiştir. Anadolu'da halk arasında bitkilerin kullanılış amaçları üzerine yapılmış olan bir çalışmada ise, acı yavşanın diyabet tedavisinde kullanıldığı belirtilmiştir. (18, 20, 89)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

3.1.1. Deneş Hayvanları

Çalışmamızda, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Cerrahi Araştırma Merkez (TICAM)'inde yetiştirilen, 3 aylık 200-250 g ağırlığında dişi Sprague-Dawley türü sıçanlar kullanılmıştır. Sıçanlar, deneş başlangıcından kesime kadarki süre boyunca Anabilim Dalımız hayvan laboratuvarında havalandırma ve diğere temizlik kurallarına dikkat edilerek bakıldı. Hayvanlar pellet fare yemi ile (Oğuzlar Yem Sanayi) ad libidum beslendi ve her gün taze çeşme suyu verildi.

3.1.2. Kimyasal Maddeler

- % 10 Nötral formalin
- Absölü Alkol (Riedel-de Haen)
- Amonyum molibdat (Sigma)
- Amonyum sülfat (Merck)
- DMSO (Merck)
- EDTA (Bio Basic Inc)
- Eter
- Etidyum Bromid (Sigma)
- Fosforik asit (H_2PO_4) (Merck)
- HCl (Merck)

- Hidrojen peroksit (H_2O_2) (%30'luk)(Sigma)
- Hücresel Glutasyon Peroksidaz Ölçüm Kiti (Cayman)
- KCl (Merck)
- KH_2PO_4 (Merck)
- LMPA (Low Melting Point Agarose) (Sigma)
- Na_2HPO_4 (Merck)
- NaCl (Riedel-de Haen)
- NaOH (Riedel-de Haen)
- n-Bütanol (Sigma)
- Nikotinamid (Sigma)
- Nitrik Oksit Sentaz Ölçüm Kiti (Calbiochem)
- NMPA (Normal Melting Point Agarose) (Sigma)
- PBS (Biological Industries)
- Serum fizyolojik
- Sodyum karbonat (Na_2CO_3) (Merck)
- Streptozozin (Sigma)
- Superoksit Dismutaz Ölçüm Kiti (Fluka)
- TBA (tiyobarbitürik asit) (Merck)
- Total Protein Ölçüm Kiti (Sigma)

- Tris (Amresco)
- Triton X -100 (Sigma)
- Trizma Base (Sigma)

3.1.3. Aygıtlar

- Buz makinesi (Hoshizaki FM-120DE)
- Buzdolabı (+4) (Arçelik)
- Derin Dondurucu (-85C°) (New Brunswick Scientific- U410 premium)
- Derin dondurucu (Arçelik)
- Distile su cihazı
- Elektroforez (Bio-Rad)
- Elisa Reader (Labsystems multiscan EX)
- Flouresan Mikroskop (Olympus BX51)
- Glukometre (IME - DC)
- Hassas terazi (Precisa-125A)
- Manyetik karıştırıcı (Nüve)
- Otomatik Analizör(Boehringer-Mannheim 911 Hitachi Otomatik Analyzer)
- pH metre (İno Lab)
- Roche Diagnostic Modular System
- Sıcak Su Banyosu (Nüve)

- Soğutmalı santrifüj (Heraeus Biofuge Stratos)
- Spektrofotometre (Shimadzu UV-1601)
- Vorteks mikser (Restch)

3.1.4. Cam ve Diğer Malzemeler

- Bistüri ucu
- Cam fanus
- Cam kalemi
- Balon joje (100ml, 500ml)
- Enjektör (10 ml, 5 ml)
- Hayvan kafesi
- Hematokrit pipeti (20 µl'lik)
- Lam
- Lamel
- Mezür (50 ml, 100 ml, 500 ml, 1000 ml)
- Operasyon takımı
- Otomatik pipetler
- Pamuk
- Parafilm
- Pipet (10 ml, 5 ml)

- Pipet uçları (1000 ve 100 µl)
- Plastik idrar kabı
- Santrifüj tüpleri
- Tüp
- Tüplük
- Vial (1,5 ml)
- Yatay ve dikey şale

3.2.Yöntem

3.2.1.Doz ve Deney Grupları

Çalışmada 88 adet dişi Sprague-Dawley 3 aylık 200-250g ağırlığında sıçan kullanıldı. Sıçanlar, kontrol gruplarında 7, diyabet gruplarında 10 adet olacak şekilde 10 gruba ayrıldı. Çalışmanın ilk gününde kuyruk veninden alınan kandan açlık kan glukoz seviyeleri belirlendi ve kaydedildi.

DeneySEL Tip 2 diyabet modeli oluşturmak için serum fizyolojikte çözülmüş streptozotolin (STZ) (60mg/kg, i.p.) ve nikotinamid (NA) (290mg/kg, i.p.) enjeksiyonu yapıldı. Diyabetin indüklenmesi için 9 hafta beklendi ve bu süre içinde açlık ve tokluk kan glukoz seviyelerinin takibine devam edildi.

Tedavi amacıyla vermeyi düşündüğümüz Cinnamon ekstresi aşağıdaki gibi hazırlandı.

Cinnamon ekstresinin hazırlanışı: Kurutulup toz haline getirilen kabuk tarçın 10 gr tartılıp 100 ml distile suda çözündürüldü. Daha sonra su banyosunda 60 C°de 2 saat bekletilip filtre edildi (50, 51). Bu ekstrakt su ile dilue (1:10) edilip, 250 mg/kg ve 500 mg/kg dozlarının ml cinsinden karşılığı hesaplanıp, diyabetin indüklenmesinden 9 hafta sonra 1 ay boyunca her gün, deney hayvanlarına gavajla intragastrik (i.g.) olarak uygulandı.

Yine tedavi amacıyla vermeyi düşündüğümüz ikinci bitki ekstresi de aşağıdaki gibi hazırlandı.

Şeker çayının hazırlanışı: Zeytin yaprağı, biberiye, ökse otu, karabaş, oğul otu, ceviz yaprağı, böğürtlen ve acı yavşan bitkilerinin her birinden 10'ar gram alınmasıyla oluşturulan karışımdan 1 gram (1 çay kaşığı) alınıp 200ml (1 su bardağı) kaynamış suda 5 dakika bekletildi. Daha sonra filtre edilip, diyabetin indüklenmesinden 9 hafta sonra 1 ay boyunca her gün, deney hayvanlarına gavajla 8,5 ml/kg dozunda intragastrik (i.g.) olarak uygulandı.

Deney grupları, deney gruplarına uygulanan maddeler, miktarları ve uygulama şekilleri **Tablo 3.1**'deki gibidir.

Tablo 3.1. Deney grupları ve deney gruplarına uygulanan maddeler

Gruplar	Uygulanan Maddeler
1	Kontrol (Su+Yem)
2	Cinnamon Ekstresi (250 mg/kg) + Su + Yem
3	Cinnamon Ekstresi (500 mg/kg) + Su + Yem
4	Şeker Çayı (8.5 ml/kg) + Su + Yem
5	Diyabet Kontrol (60 mg/kg STZ+290 mg/kg NA i.p.) + Su + Yem
6	60 mg/kg STZ + 290 mg/kg NA + Cinnamon Ekst.(250 mg/kg) + Su + Yem
7	60 mg/kg STZ + 290 mg/kg NA + Cinnamon Ekst.(500 mg/kg) + Su + Yem
8	60 mg/kg STZ + 290 mg/kg NA + Şeker Çayı + Su + Yem
9	60 mg/kg STZ+290 mg/kg NA + Cinnamon (250mg/kg) + Şeker Çayı + Su + Yem
10	Diyabet Kontrol (60mg/kg STZ) + Su + Yem

3.2.2. Deney Planı ve Uygulamalar

13 haftalık deney süresince, deneyin başlangıcından itibaren sıçanlar bir gece önceden aç bırakılarak kuyruk veninden alınacak kandan açlık ve tokluk kan glukoz değerleri, deney başlangıcında ve uygulamadan sonraki haftalarda belirlendi. Deney başlangıcında, diyabet gruplarındaki her bir sıçanın açlık glukoz değerleri belirlendikten sonra ağırlıklarına göre,

serum fizyolojikte çözüldürülmüş olan STZ (60 mg/kg) ve 15 dakika sonra da NA (290 mg/kg) intraperitoneal olarak verildi. Bu işlemin takibindeki 2. günde sıçanların açlık kan glukoz değerleri belirlenerek diyabetin indüklenip indüklenmediği kontrol edildi.

Tedavi aşamasına kadar ve tedavi süresince de rutin olarak her hafta sıçanların kan glukoz değerleri belirlendi. Diyabetin oluşmasına bakılarak tedavi aşamasına geçildi. Tedavi aşamasında hazırlanan tarçın ve şeker çayı ekstraktları her gün gavaj yolu ile verilmesi planlanan gruplara uygulandı. Tarçın ekstraktı 250 mg/kg ve 500 mg/kg olmak üzere iki doz olarak verildi. Şeker çayı ekstraktı ise, 8.5 ml/kg olacak şekilde günde bir kere yine gavaj yolu ile verildi. Tedaviye kontrollü bir şekilde yaklaşık 4 hafta devam edildi.

Deney sonunda, tüm sıçanlar idrar toplama kafeslerine alınarak 24 saatlik idrarları toplandı ve daha sonra sıçanlardan eter anestezisi altında kalp kanı ile karaciğer, pankreas ve böbrek dokuları alındı. Toplanan 24 saatlik idrarda; idrar hacmi ve idrar kreatinin düzeyi ölçüldü. Sıçanlardan normal tüpe alınan kan örneklerinde serum kreatinin, trigliserit, kolesterol ve hemoglobin A1c düzeyleri belirlendi. EDTA'lı tüplere alınan kan örneklerinden hazırlanan hemolizatlarda ve alınan karaciğer dokularından hazırlanan homojenatta GPx, SOD, katalaz, MDA ve NOS aktivitesi belirlendi. %10 DMSO içeren RPMI 1640'ın içine alınan kan örneklerinde, COMET metodu ile DNA hasarı belirlendi.

3.2.3. İdrarda Yapılan İşlemler

3.2.3.1. İdrarın Toplanması

Deney sonu olan 13. hafta sonunda sıçanların hepsi, idrar toplama kafeslerine alınarak 24 saatlik idrarları toplandı. İdrar toplama süresince sıçanlara yem verilmedi, fakat yeterince su içmeleri sağlandı.

3.2.3.2. İdrar Örneklerinin Saklanması ve Ölçümlerin Yapılması

24 saat sonra etiketli küçük renkli şişelerde toplanan idrarlar ayrı ayrı santrifüj tüplerine aktararak 2000 rpm de 5 dakika santrifüj edildi. Tortu dışında kalan idrar

hacimleri ölçüldü. İdrar şişelerine koruyucu olarak bir kaç timol kristali atılarak ölçüm yapılmaya kadar buzdolabında bekletildi.

İdrarda Kreatinin Düzeyinin Ölçümü

İdrar kreatinin düzeyleri, kreatinin'in alkali ortamda pikrik asiti pikramik aside çevirmesi (Jaffe reaksiyonu) sonucu oluşan turuncu rengin kolorimetrik olarak ölçümü esas alan alkalın pikrat yöntemi ile belirlendi (88, 95).

a. Çözeltiler

1) Pikrik asit çözeltisi: 9.16 g pikrik asit, distile su ile mekanik karıştırıcıda eritilerek 1000 ml ye tamamlandı ve filtre edildi.

2) Sodyum hidroksit çözeltisi: 3 g NaOH, distile su ile mekanik karıştırıcıda eritilerek 1000 ml ye tamamlandı ve filtre edildi.

3) Hidroklorik asit solüsyonu: 18 ml HCl, distile su ile 2000 ml'ye tamamlandı.

4) Stok kreatinin standart çözeltisi: 1.131 g kreatinin, 3. maddedeki HCl solüsyonun 1000 ml sinde çözündürülerek stok kreatinin standart çözeltisi hazırlandı. Kullanıma kadar +4°C saklandı.

b. Spektrofotometrede Okuma

1) Stok kreatinin standart çözeltisinin 1 ml si distile su ile 100 ml ye tamamlandı.

2) Kontrol idrarın 1 ml si distile su ile 100 ml ye tamamlandı.

3) Örnek idrarın 1 ml si distile su ile 100 ml ye tamamlandı.

4) Kör (blank) tüpüne 3 ml distile su, standart tüpüne 3 ml seyreltilmiş standart çözelti, numaralandırılmış örnek tüplerine 3 ml seyreltilmiş idrar örnekleri pipetlendi.

5) Bütün tüplere sırayla 1 ml pikrik asit çözeltisi pipetlendi.

- 6) Bütün tüplere sırayla 1 ml NaOH çözeltisi pipetlendi.
- 7) Tüpler votekste karıştırılıp oda ısısında 15 dak inkübe edildi.
- 8) Spektrofotometrede 500 nm de distile su ile sıfırlandıktan sonra bütün tüplerin absorbanları okundu. Okuma işlemi iki kez yapıldı.

c. Sonuçların Hesaplanması

$$\text{Kreatinin (mg/dl)} = \frac{\text{Abs. Örn.} - \text{Abs.Bl.}}{\text{Abs. Std.} - \text{Abs.Bl.}} \times 10 = (\text{mmol/l}) \times 113.12 / 10$$

Abs. Örn.: Örnek absorbanı; **Abs. Bl. :** Blank absorbanı; **Abs. Std. :** Standart absorbanı

Serum Kreatinin Düzeyinin Ölçümü

Kuru tüpe alınan kandan elde edilen serumda kreatinin düzeyinin mg/dl olarak ölçümü, Roche Diagnostic Modular System ile yapıldı.

Kreatinin Klerensi

Kreatinin klerensi, idrar ve serum kreatinin değerlerinin belirlendikten sonra bu değerler kullanılarak her bir örnek için aşağıdaki formüle göre hesaplandı.

$$\text{Kreatinin Klerensi} = \frac{U \times V}{P} = \text{ml/dak}$$

U: İdrar kreatinin (mg/dl)

V: 24 saatlik idrarın dakikadaki hacmi (ml/dak)

P = Serum kreatinin (mg / dl)

3.2.4. Kan Ölçümleri

Hemoglobin Düzeyinin Ölçülmesi

Tanyer G. “Hematoloji ve Laboratuar -1985” kitabında oksihemoglobin metodu yöntemi ile ölçüldü (88, 95).

a. Çözeltiler

% 0.1’lik Sodyum karbonat çözeltisi: 100 mg sodyum karbonat cam mezura konarak 100 ml ye tamamlandı.

b. Spektrofotometrede Okuma

- 1) Hemoglobin pipetine 20 µl kan çekildi.
- 2) Örnek sayısı kadar tüpe 3.5 ml sodyum karbonat çözeltisi kondu ve üzerine 20 µl kan eklendi.
- 3) Örnekler, distile suya karşılık 540 nm’de spektrometrede okundu.

c. Sonuçların Hesaplanması

Okunan değerler, Tanyer G. tarafından **Tablo 3.2.** de verilen “optik dansiteler ve hemoglobin g/dl ” tablosundan g/dl olarak belirlendi (88, 95).

Tablo 3.2. Örneklerin optik dansiteleri ve hemoglobin g/dl değerleri (88, 95)

Numune O.D	Hb g/dl	Numune O.D	Hb g/dl	Numune O.D	Hb g/dl	Numune O.D	Hb g/dl
0,05	2,0	0,18	7,4	0,38	15,4	0,58	23,6
0,10	4,0	0,19	7,8	0,39	15,9	0,59	24,1
0,11	4,4	0,20	8,2	0,43	17,5	0,60	24,5
0,12	4,9	0,21	8,6	0,50	20,4	0,61	24,9
0,13	5,4	0,22	9,0	0,51	20,8	0,62	25,3
0,14	5,7	0,23	9,4	0,54	22,0	0,63	25,7
0,15	6,1	0,24	9,8	0,55	22,4	0,64	26,2
0,16	6,5	0,25	10,2	0,56	22,8	0,65	26,6
0,17	7,0	0,26	10,6	0,57	23,2	0,66	27,0

Kan Glukoz Değerlerinin Ölçümü

12 haftalık deney süresince her hafta açlık ve iki haftada bir tokluk glukoz değerleri kuyruk veninden alınan kan ile IME-DC marka glukometrede strip ile ölçüldü.

HbA_{1c}

Kuru tüpe alınan kandan elde edilen serumda HbA_{1c} düzeyinin mg/dl olarak ölçümü, Boehringer-Mannheim 911 Hitachi Otomatik Analyzer ile yapıldı.

Trigliserit

Kuru tüpe alınan kandan elde edilen serumda trigliserit düzeyinin mg/dl olarak ölçümü, Roche Diagnostic Modular System ile yapıldı.

Kolesterol

Kuru tüpe alınan kandan elde edilen serumda kolesterol düzeyinin mg/dl olarak ölçümü, Roche Diagnostic Modular System ile yapıldı.

Eritrosit Hemolizatlarının Hazırlanması

Eritrosit hemolizati hazırlanması için Yi-Sun, Larry, W. Oberley ve Ying Li, 1988 metodu kullanıldı (88, 95).

- 1) 2 ml lik EDTA'lı CBC tüpüne 2 ml kan alındı.
- 2) +4°C de 3000 rpm de 10 dakika santrifüj edildi.
- 3) Plazma ve lökosit ayrıldı. Tüpte eritrosit peleti bırakıldı.
- 4) Eritrosit peleti kadar serum fizyolojik eklendi.
- 5) +4°C de 3000 rpm de 10 dakika santrifüj edildi.
- 6) Supernatant atıldı.
- 7) Geride kalan pelet hacmi kadar serum fizyolojik eklendi.
- 8) +4°C de 3000 rpm de 10 dakika santrifüj edildi.
- 9) Supernatant atıldı.
- 10) Geride kalan pelet hacmi kadar serum fizyolojik eklendi.
- 11) +4°C de 3000 rpm de 10 dakika santrifüj edildi.
- 12) Supernatant atıldı.
- 13) Geride kalan pelet hacmi kadar distile su eklendi.
- 14) +4°C de 5000 rpm de 15 dakika santrifüj edildi.
- 15) Supernatant alındı ve SOD, MDA, katalaz ölçümü yapılanaya kadar -85 °C de muhafaza edildi.

Total Protein Ölçümü

Doku homojenatlarındaki total protein miktarları Bradford yöntemini temel alan Sigma Total Protein Kit, Micro (Ürün kodu: TP0100) ile belirlendi.

Ölçüm Yöntemi:

- 1) Blank, standart ve test tüpleri hazırlandı.
- 2) Her bir tüpe 2.5 ml protein assay solüsyonundan eklendi.
- 3) Blank tüpüne sodyum klorid solüsyonundan 50µl eklendi. Standart tüpüne protein standart solüsyonundan 50µl eklendi. Test tüpüne 50µl örnek eklendi. Her bir tüp iyice karıştırıldı.
- 4) Yaklaşık 2 dk sonra solüsyonlar küvetlere aktarılıp 595 nm’de standart ve test tüpleri blanka karşı okundu.
- 5) Örneklerin total protein konsantrasyonları şu şekilde hesaplandı;

Protein konsantrasyonu (mg/ml) = [(A_{test}) x Standart konsantrasyonu] / (A_{standart})

3.2.5. Hemolizat ve Homojenat Enzim Aktivitelerinin Ölçümü

SOD Aktivitesi Ölçümü

SOD aktivitesi, Dojindo’nun geliştirdiği WST (water-soluble tetrazolium salt) reaksiyonuna dayanan “FLUKA SOD Determination Kit (Cat. No:19160)” ile belirlendi.

Homojenat Hazırlanması:

- 1) Örnek sayısı kadar tüp alındı ve numaralandı.
- 2) Her hayvandan ortalama 1 g kadar karaciğer dokusu alındı.
- 3) Alınan doku parçası 0.16 mg/ml heparin içeren %0.9 NaCl solüsyonunda yıkandı.

- 4) Alınan doku miktarı kadar serum fizyolojik ilave edildi.
- 5) Tüpler buz dolu bir kap içinde homojenizatör cihazında 8000 devirde 10 vuru da homojenize edildi.
- 6) Homojenizasyon sonrası 3000xg'de 10 dakika santrifüj edildi.
- 7) Santrifüj sonrası süpernatant ayrıldı.
- 8) Ayrı bir test tüpüne süpernatant'ın 250 µl'si ve buzda soğutulmuş ekstraksiyon reagent'mın 400 µl'si ilave edildi.
- 9) 30 saniye vortekslendi.
- 10) +4°C'de 3000xg'de 10 dakika santrifüj edildi.
- 11) Üstte toplanan süpernatant bir vial e alındı. Aynı gün içinde ölçüm yapılacaksa +4 °C'de, daha sonra ölçüm yapılacaksa –85 °C derin dondurucuda saklandı.

Ölçüm Yöntemi:

- 1) 20 µl örnek, tüm örnek ve blank 2 kuyucuklarına eklendi ve 20 µl ddH₂O blank 1 ve blank 3 kuyucuklarına eklendi.
- 2) 200 µl WST solüsyonu tüm kuyucuklara eklendi ve karıştırıldı.
- 3) 20 µl Dilüsyon Buffer tüm blank 2 ve blank 3'lere eklendi.
- 4) 20 µl Enzim Çalışma Solüsyonu tüm blank 1'lere eklendi ve karıştırıldı.
- 5) 37 °C'de 20 dk. inkübe edildi.
- 6) 450nm'de ELIZA ile absorbans değerleri okundu.
- 7) SOD aktivitesi aşağıdaki denklem kullanılarak hesaplandı.

SOD aktivitesi
(% inhibisyon oranı) = $\frac{[(A_{\text{blank 1}} - A_{\text{blank 3}}) - (A_{\text{örnek}} - A_{\text{blank 2}})]}{(A_{\text{blank 1}} - A_{\text{blank 3}})}$

Katalaz (KAT) Aktivitesi Ölçümü

Katalaz aktivitesi, amonyum molibdatla stabil bir kompleks oluşturan hidrojen peroksitin spektrofotometrik olarak değerlendirilmesi temeline dayanılarak ölçümler gerçekleştirildi (88, 95).

Homojenat Hazırlanması:

- 1) Örnek sayısı kadar tüp alınarak numaralandı.
- 2) Yaklaşık 0.4 g ağırlığında karaciğer doku örnekleri alındı.
- 3) Alınan örnekler SF ile yıkandı.
- 4) Buz dolu bir kap içinde tüpe geçirildi.
- 5) Daha sonra tüp içindeki örnekler, sodyum-potasyum-fosfat tamponu ile homojenize edildi.

Sodyum-Potasyum-Fosfat Tamponu:

- a) KH_2PO_4 'den 9.08 g alındı ve 1 litre distile su içinde çözüldü (A).
- b) Na_2HPO_4 'den 11.88 g alındı ve 1 litre distile su içinde çözüldü (B).
- c) Daha sonra 3.3 ml A çözeltilisinden alınarak B çözeltilisi ile 100 ml'ye tamamlandı ve pH = 8 olacak şekilde pH metrede ayarlandı.
- 6) Buz dolu bir kap içindeki tüpte bulunan örnek, homojenizatör cihazında 8000 devirde 10 vuru da homojenize edildi.
- 7) Daha sonra soğutmalı santrifüjde $+4^\circ\text{C}$ 'de 4000 rpm'de 15 dakika santrifüj edildi.

- 8) Üstte toplanan süpernatant ayrı bir vialle alınarak ölçümde kullanıldı. Aynı gün içinde ölçüm yapılacaksa +4 °C'de, daha sonra ölçüm yapılacaksa –85 °C derin dondurucuda saklandı.

Ölçüm Yöntemi:

- 1) Substrat solüsyonu: %30 H₂O₂ den 8.11 ml alınıp, fosfat tamponu ile 1000 ml ye tamamlanıp pH 7.4 ayarlandı.
- 2) 32.4 mmol/l amonyum molibdat ((NH₄)₆Mo₇O₂₄ 4H₂O) çözeltisi: Bunun için, 8 g amonyum molibdat 200 ml distile suda çözülerek hazırlandı. Her zaman taze olarak kullanıldı ve kısa süreli beklemelede çökelti oluşmuşsa vorteksten geçirildi.
- 3) Tampon çözeltisi:
 - A) 4.08 g KH₂PO₄ alınarak 500 ml distile suda çözüldü.
 - B) 8.04 g Na₂HPO₄ alınarak 500 ml distile suda çözüldü.

Daha sonra (A) çözeltisinden 3.3 ml alınarak (B) çözeltisi ile 100 ml ye tamamlandı ve pH=7.4'e ayarlandı.

Spektrofotometrede Okuma

- 1) Her bir örnek tüpü için bir kör tüpü (blank 1, B1) hazırlandı ve tüpler numaralandırıldı.
- 2) Kör (B1) tüplerine; 37 °C de su banyosu içinde 1 ml substrat ve 0.2 ml hemolizat ilave edilerek başlatılan reaksiyon, anında 1 ml amonyum molibdat çözeltisi ilavesiyle reaksiyon durduruldu.

- 3) Örnek tüplerine ise; 1 ml substrat ve 0.2 ml hemolizat konarak, 37 °C de 60 saniyelik inkübasyon süresince devam eden reaksiyon yine 1 ml amonyum molibdat çözeltisi ilavesiyle durduruldu.
- 4) Örnek tüplerinin inkübasyonu için 60 saniyelik bekleme süresi içinde blank 2 (B2) ve blank 3 (B3) tüpleri hazırlandı.
- 5) Blank 2 tüpüne; 1 ml substrat, 1 ml molibdat ve 0.2 ml tampon ilave edildi.
- 6) Blank 3 tüpüne; 1 ml tampon, 1 ml molibdat ve 0.2 ml tampon, ilave edildi.
- 7) Spektrofotometrede 405 nm de distile suya karşı B2 ve B3 tüplerindeki solüsyonun değerleri okundu, sonra kör (blank 1, B1) tüpleri ve arkasından örnek tüpleri okundu.

Sonucun Hesaplanması

Spektrofotometrede okunan değerler, aşağıdaki formüle uygulandı ve sonuçlar;

$$\text{Katalaz aktivitesi} = \frac{\text{Örnek} - \text{Blank 1 (B}_1\text{)}}{\text{Blank 2 (B}_2\text{)} - \text{Blank 3 (B}_3\text{)}} \times 271 = \text{KÜ/l olarak}$$

bulundu.

Malondialdehit (MDA) Düzeyi Ölçümü

Yöntemin amacı; lipid peroksidasyonu son ürünlerinden bir tanesi olan MDA'nın tiyobarbitürik asit (TBA) ile verdiği renk reaksiyonuna dayanmaktadır (88, 95).

Homojenat Hazırlanması:

- 1) Örnek sayısı kadar tüp alınarak numaralandı.
- 2) Ölçüm işlemine kadar -85°C 'lik derin dondurucuda saklanan karaciğer doku örneklerinden, yaklaşık 0.4 g alındı.
- 3) Alınan örnekler SF ile yıkandı.
- 4) Buz dolu bir kap içinde tüpe geçirildi.
- 5) Tüp içindeki örnekler daha sonra %1 KCl çözeltisi kullanılarak homojenize edildi.
- 6) Buz dolu bir kap içindeki tüpte bulunan örnek, ultrasonik homojenizatör cihazında 8000 devirde 10 vuru da homojenize edildi.
- 7) Daha sonra soğutmalı santrifüjde $+4^{\circ}\text{C}$ 'de 4000 rpm'de 15 dakika santrifüj edildi.
- 8) Üstte toplanan süpernatant kısmı ayrı bir vial e alınarak ölçümde kullanıldı. Aynı gün içinde ölçüm yapılacaksa $+4^{\circ}\text{C}$ 'de, daha sonra ölçüm yapılacak ise -85°C 'de derin dondurucuda saklandı.

a. Çözeltiler

- 1) % 1 Fosforik asit çözeltisi: 1 ml fosforik asit, distile su ile 100 ml ye tamamlandı.
- 2) % 0.6 TBA (Tiyobarbitürik Asit) çözeltisi: 6 g TBA 1000 ml suda çözündürüldü.

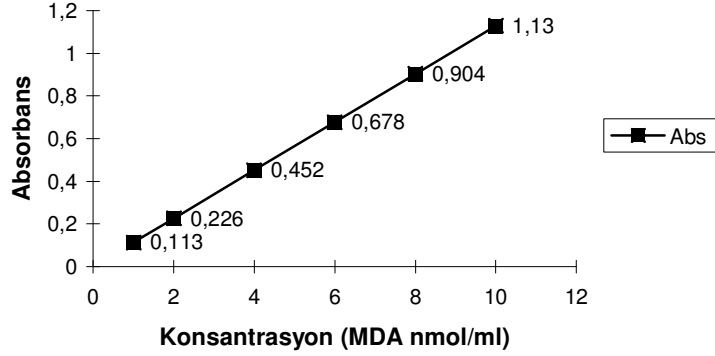
b. Spektrofotometrede Okuma

- 1) Her ölçümde bir kör ve örnek tüpleri hazırlandı.
- 2) Kör tüpüne; 0.5 ml distile su, 3 ml fosforik asit çözeltisi, 1 ml TBA çözeltisi, örnek tüpüne; 0.5 ml hemolizat, 3 ml fosforik asit çözeltisi, 1 ml TBA çözeltisi ilave edildi.

- 3) K r ve örnek tüpleri bir beherde su içinde 45 dakika kaynatıldı.
- 4) Tüpler soğuduktan sonra ilerine 4 ml butanol ilave edildi.
- 5) 3500 rpm'de 10 dak santrifüj edildi.
- 6)  lim için süpernatant alındı
- 7) Spektrofotometre 532 nm'de distile su ile sıfırlandıktan sonra k r ve örnek tüplerinin absorpsanları okundu.

c. Sonucun Hesaplanması

- 1- Konsantrasyonların belirlenebilmesi için; lipit peroksit standard (1.1.3.3. tetraetoksipropan) 1, 2, 4, 6, 8, 10 nmol/ml de hazırlandı.
- 2- Standart eğrisinin hazırlanması:
 - K r tüpüne; 0.5 ml distile su, 3 ml fosforik asit ozeltisi, 1 ml TBA ozeltisi konuldu.
 - Standart tüplerine; 0.5 ml farklı konsantrasyonlarda standart, 3 ml fosforik asit ozeltisi, 1 ml TBA ozeltisi ilave edildi ve absorpsanlar okundu. Okunan absorpsanlarla, konsantrasyon değerleri milimetrik kağıt üzerinde karşılaştırılarak standart eğrisi çizildi (**Şekil 3.1**). Standart eğrisinde, spektrofotometreden okunan absorpsan değerine karşılık gelen konsantrasyon değerleri okundu.



Şekil 3.1. MDA standart eğrisi

Birimi nmol/ml olan MDA konsantrasyonu, Tanyer G. tarafından **Tablo 3.2.** de verilen “optik dansiteler ve hemoglobin g/dl ” tablosundan belirlenen hemoglobin (g/dl) değerine göre MDA değeri nmol/g Hb olarak bulundu.

Glutatyon Peroksidaz (GPx) Aktivitesi Ölçümü

Hücrel glutatyon peroksidaz aktivite ölçümü için Cayman (Katalog No:703102) kiti kullanıldı.

Homojenat Hazırlanması:

- 1) Örnek sayısı kadar tüp alındı ve numaralandı.
- 2) Her hayvandan ortalama 1 g kadar karaciğer dokusu alındı.
- 3) Alınan doku parçası 0.16 mg/ml heparin içeren % 0.9 NaCl solüsyonunda yıkanarak kırmızı kan hücreleri ve pıhtıdan uzaklaştırıldı.
- 4) 4 ml’lik soğuk buffer ilave edilen tüp içindeki doku, buz dolu bir kap içinde homojenizatör cihazında 8000 devirde 10 vuru da homojenize edildi.
- 5) Homojenizasyon sonrası 3000xg’de 10 dakika santrifüj edildi.
- 6) Üstteki kısım alındı.

- 7) +4 °C'de 10000xg'de 20 dakika santrifüj edildi.
- 8) Toplanan süpernatant kısmı ölçümde kullanıldı.
- 9) Aynı gün içinde ölçüm yapılacaksa +4 °C'de, daha sonra ölçüm yapılacaksa – 86°C derin dondurucuda saklandı.

Ölçüm Yöntemi:

- 1) **Non-enzimatik kuyucuklar** - 3 kuyucuğa 120 µl Assay Buffer ve 50 µl ko-substrat karışımı eklendi.
- 2) **Pozitif kontrol kuyucukları**- 3 kuyucuğa 100 µl assay Buffer, 50 µl ko-substrat karışımı ve 20 µl dilue edilmiş GPx (kontrol) eklendi.
- 3) **Örnek kuyucukları**- 100 µl Assay Buffer, 50 µl ko-substrat karışımı ve 20 µl örnek diğer kuyucuklara eklendi.
- 4) Reaksiyonu başlatmak için her bir kuyucuğa 20 µl kümen hidroperoksid eklendi.
- 5) Pleyt dikkatlice birkaç saniye çalkalandı.
- 6) Son olarak, pleyt 340 nm'de 1 dakika aralıklarla 5 defa okundu.

$$\Delta A_{340}/\text{min.} = \frac{A_{340}(\text{Time 2}) - A_{340}(\text{Time 1})}{\text{Time 2 (min.)} - \text{Time 1 (min.)}}$$

$$\text{GPx Activity} = \frac{\Delta A_{340}/\text{min.}}{0,00373 \mu\text{M}^{-1}} \times \frac{0,19 \text{ ml}}{0,02 \text{ ml}} \times \text{Sample dilution} = \text{nmol/min/ml}$$

NOS Aktivitesi Ölçümü

NOS aktivitesi, CALBIOCHEM® Nitric Oxide Synthase Assay Kit ile hemolizat ve homojenat örneklerinde belirlendi.

Homojenat Hazırlanması:

- 1) Örnek sayısı kadar tüp alındı ve numaralandı.
- 2) Her hayvandan ortalama 1 g kadar karaciğer dokusu alındı.
- 3) Alınan doku parçası 0.16 mg/ml heparin içeren % 0.9 NaCl solüsyonunda yıkanarak kırmızı kan hücreleri ve pıhtıdan uzaklaştırıldı.
- 4) 4 ml'lik soğuk buffer ilave edilen tüp içindeki doku, buz dolu bir kap içinde homojenizatör cihazında 8000 devirde 10 vuru da homojenize edildi.
- 5) Homojenizasyon sonrası 3000xg'de 10 dakika santrifüj edildi.
- 6) Üstteki kısım alındı.
- 7) +4 °C'de 10000xg'de 20 dakika santrifüj edildi.
- 8) Toplanan süpernatant kısmı ölçümde kullanıldı.
- 9) Aynı gün içinde ölçüm yapılacaksa +4 °C'de, daha sonra ölçüm yapılacaksa – 85°C derin dondurucuda saklandı.

Ölçüm Yöntemi:

- 1) 200µl Assay Buffer veya su pleytteki 2 kuyucuğa blank olması amacıyla eklendi.
- 2) Örnek kuyucuklarına 60 µl (plazma, serum veya doku homojenatı ise 40 µl) örnek eklendi. Plazma, serum ve doku homojenatları 20 µl Assay Buffer ile 60 µl'ye tamamlandı.
- 3) Taze hazırlanmış 1mM NADPH solüsyonundan 10 µl her kuyucuğa eklendi.

- 4) 10 µl Nitrat Redüktaz Solüsyonu her kuyucuğa eklendi.
- 5) Oda ısısında 40 dk. (plazma, serum ve doku homojenatları için 60 dk.) inkübe edildi.
- 6) 10 µl ko-faktör solüsyonu ve 10 µl Laktat dehidrogenaz solüsyonu tüm kuyucuklara eklendi.
- 7) Oda ısısında 20 dk inkübe edildi.
- 8) Tüm kuyucuklara 50 µl Griess Reagent 1 eklendi.
- 9) Tüm kuyucuklara 50 µl Griess Reagent 2 eklendi.
- 10) Oda ısısında 10 dk renk oluşumu beklendi.
- 11) 540 nm'de ELIZA'da absorbans değerleri okundu.

Nitrat standartları **Tablo 3.3.** belirtildiği şekilde hazırlandı.

Tablo 3.3. Nitrat standardının hazırlanması

Kuyucuk no:	µl Nitrat standart	µl Assay Buffer	Konsantrasyon (nmol/mL)
1	0	60	0
2	5	55	5
3	10	50	10
4	15	45	15
5	20	40	20
6	25	35	25

Örnek Aktivitesinin Hesaplanması

NOS aktivitesi 540 nm'deki örnek absorbansları ve standart eğrinin eğimi ve y-düzlemi kullanılarak aşağıdaki denklem ile hesaplandı.

$$\text{NOS aktivitesi } (\mu\text{M}) = [(\Delta 540 - b) / m] \times (200 / \text{VS}) \times \text{dilüsyon}$$

A540: Örneğin 540 nm'deki absorbansı

b: y- düzlemi (standart eğrinin linear regresyonu)

m: eğim

200 : 200µl son hacim

VS: eklenen örnek hacmi

3.2.6. Comet Metodu İle DNA Hasarının Ölçümü

A. Çözeltilerin Hazırlanması

1) PBS Solüsyonu (Ca^{+2} ve Mg^{+2} 'siz): 1 paket Dubelco'nun PBS'inden alınır, 990 ml distile su konur, pH=7,4'e ayarlanır.

2) Lizis Solüsyonu:

146,1 gr NaCl tartılır, bu 2,5 M NaCl'ye karşılık gelir.

37,2 gr EDTA tartılır, bu 100 mM EDTA'ya karşılık gelir.

1,2 gr Trizma Base tartılır, bu 10 mM Trizma Base'a karşılık gelir.

Üzerine 700 ml distile su konur, 8 gr NaOH ilave edilir ve yaklaşık 20 dakika çözünmesi için karıştırılır. pH=10'a ayarlanır. 190 ml distile su konur. Oda sıcaklığında

saklanır, kullanılmadan önce 10 ml Triton X-100 ve 100 ml DMSO konur. Preparata ilave edilmeden önce en az 30 dk buzdolabında bekletilir.

3) Elektroforez Buffer'ı: 300 mM NaOH / 1 mM EDTA

Stok solüsyonu için; 200gr NaOH tartılır, 500 ml distile su konur

14,89 gr EDTA tartılır, 200 ml distile su konur.

(pH 10 olmalı)

Oda sıcaklığında saklanır. 2 haftada bir stok solüsyonu hazırlanmalıdır.

1X buffer için; (Elektroforez yapılmadan önce taze olarak hazırlanmalıdır)

30 ml NaOH, 5 ml EDTA konur, 1000 ml'ye distile su ile tamamlanır ve karıştırılır (pH>13 olmalıdır).

4) Nötralizasyon Buffer: 48,5 gr Tris tartılır, 800 ml distile su konur ve pH 7,5'e ayarlanır. 200 ml distile su ile toplam 1000 ml'ye tamamlanmış olur. Oda sıcaklığında depo edilir.

5) Boyama Solüsyonu (10x stok): 10 mg Etidyum bromid tartılır, 50 ml distile su konur ve oda sıcaklığında depo edilir.

1X stok için; Bu karışımdan 1 ml alınır ve 9 ml distile su konur.

B) Preparatların Hazırlanması

1) % 1'lik 500 mg LMPA(Low Melting Agarose) tartılır, 50 ml PBS konur.

% 0,5'lik 250 mg LMPA tartılır, 50 ml PBS konur.

% 1'lik 500 mg NMPA(Normal Melting Agarose) tartılır, 50 ml 1XTBE konur.

2) Preparata bir damla metanol damlatılır. Alev ve ısı ile lam yağ ve tozdan temizlenir.

3) NMPA agaroz sıcakken lamın üçte birine yayılır ve yavaşça lam kaldırılarak jelin iyice yayılması sağlanır. Agarozu uzaklaştırmak için preparatın altı silinir ve kuru bir tablaya konur. Preparatlar havada ya da hızlı olarak 50 °C'lik etüvde kurutulur. Preparatlar genellikle kullanılmadan 1 gün önce hazırlanır ve oda sıcaklığında saklanır.

4) %0,5'lik olarak hazırlanan LMPA ile lenfosit karıştırılıp bir gece önceden hazırlanan preparatların üzerine yayılır.

5) Preparatlar 10 dakika kadar buz üzerinde bekletilerek, agarozun katılaşması sağlanır.

6) Buzda bekletme süresi dolduktan sonra %1'lik LMPA preparatların üzerine yayılır ve tekrar 10 dakika buzda bekletilir.

7) Donan preparatlar şaleye yerleştirilip üzerine lizis solüsyonu dökülür ve 1 gece buz dolabında +4 °C 'de bekletilir.

8) 1 gece sonunda dolaptan çıkarılan preparatlar elektroforez tankına (-)'den (+)'ya doğru yerleştirilip üzerine 1X elektroforez buffer koyulur ve buzdolabında 20 dakika bekletilir.

9) Daha sonra preparatlar, 30 dakika 24 V ve 300 mili amperde yine buzdolabında yürütülür.

10) Preparatlar havada kurutulduktan sonra üzerleri nötralizasyon buffer ile örtülür ve en az 5 dakika bekletilir. Bu işlem bir kaç defa uygulanır.

11) Son olarak, preparatlar 1XEtidyum bromid (80µl) ile boyanır, 5 dakika bekletilir. Sonra fazla boyayı almak için soğuk distile suya daldırılır. Preparatlar kurulanıp üzerleri lamel ile kapatılır ve floresan mikroskop altında hemen değerlendirilir.

12) 10x, 20x ve 40x'lık görüntüleri alınan preparatlardaki hücrelerin ölçümleri OSIRIS isimli programda yapıldı (36,99).

3.2.7. İstatistiksel Analiz

Çalışmamız sonucunda elde edilen bulgulardan kreatinin klerensi, HbA1c, trigliserit, kolesterol, Comet, hemolizat ve homojenat SOD, MDA, Katalaz, GPx ve NOS aktiviteleri ANOVA, Tukey (SPSS 13.0) ile, açlık ve tokluk kan glukoz değerleri ise t-testi ile değerlendirildi. Önemlilik için $p < 0,05$ düzeyi kullanıldı.

4. BULGULAR

"STZ - NA" ve "STZ" ile diyabet oluşturulan sıçanlarda yapılan bu çalışmada, diyabete Cinnamon (tarçın) ve Şeker Çayı'nın etkileri araştırılmış olup, bulgular sırayla aşağıda verilmiştir.

4.1. İdrar Değerleri

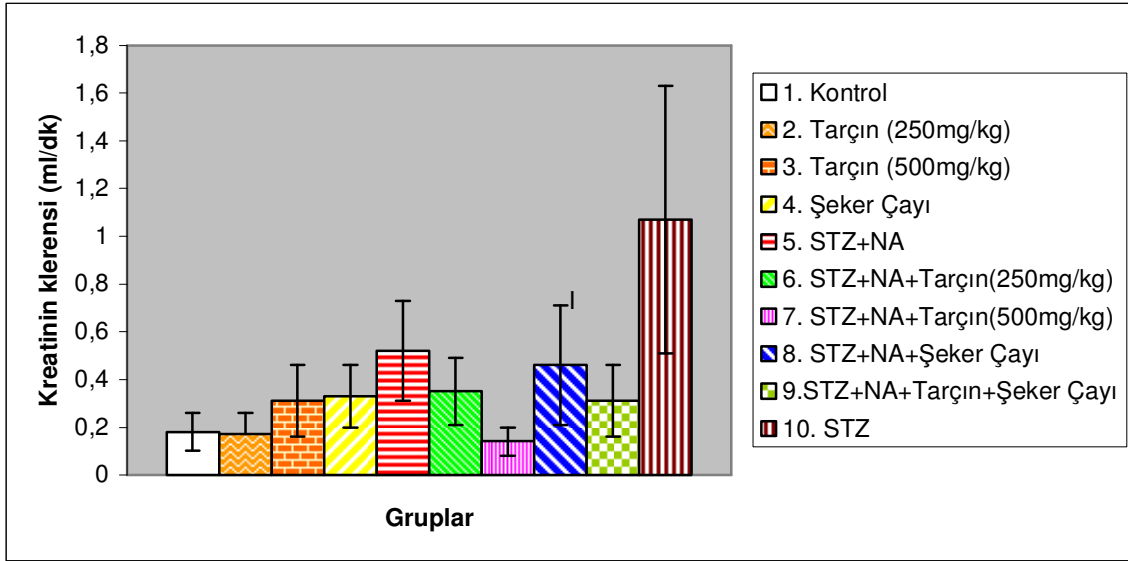
Kreatinin Klerensi

Kreatinin klerensi değerleri, kontrol grubuna göre 10. grupta istatistiksel olarak ileri derecede önemli düzeyde ($P<0.001$), 5. grupta ise önemli derecede yüksek bulundu. Diğer gruplarda istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmadı ($P>0.05$), (Tablo 4.1, Şekil 4.1).

Tablo 4.1. Kontrol ve deney gruplarının kreatinin klerensi değerleri ve bunların istatistiksel değerlendirilmeleri

Gruplar	n	Kreatinin Klerensi (ml/dk)	İstatistiksel Değerlendirme									
			1. Grup	2. Grup	3. Grup	4. Grup	5. Grup	6. Grup	7. Grup	8. Grup	9. Grup	10. Grup
1. Kontrol	7	0,18±0,08		ns	ns	ns	*	ns	ns	ns	ns	***
2. Tarçın Kontrol (250 mg/kg)	7	0,17±0,09	ns		ns	ns	*	ns	ns	ns	ns	***
3. Tarçın Kontrol (500 mg/kg)	7	0,31±0,15	ns	ns		ns	ns	ns	ns	ns	ns	***
4. Şeker Çayı Kontrol	7	0,33±0,13	ns	ns	ns		ns	ns	ns	ns	ns	***
5. Diyabet Kontrol	7	0,61±0,08	*	*	ns	ns		ns	**	ns	ns	*
6. Diyabet + Tarçın (250 mg/kg)	7	0,35±0,14	ns	ns	ns	ns	ns		ns	ns	ns	***
7. Diyabet + Tarçın (500 mg/kg)	7	0,14±0,06	ns	ns	ns	ns	**	ns		ns	ns	***
8. Diyabet + Şeker Çayı	7	0,46±0,25	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns		ns	***
9. Diyabet + Şeker Çayı + Tarçın	7	0,31±0,15	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns		***
10. Tip I Diyabet	7	1,07±0,56	***	***	***	***	*	***	***	***	***	

ns $P>0.05$ * $P<0.05$ ** $P<0.01$ *** $P<0.001$



Şekil 4.1. Kontrol ve deney gruplarının kreatinin klerensi (ml/dk) düzeyleri

4.2. Kan Değerleri

Deneyin başlangıcında (1. gün) ve deney süresince 3. günde, 1., 2., 3., 4., 5., 6., 7., 8., 9., 11. ve 13. haftalarda deney hayvanlarının açlık ve 1., 3., 5., 7., 9. ve 11. haftalarda da tokluk kan glukoz düzeyleri ölçülmüş olup, belirttiğimiz tüm zamanlardaki kan glukoz düzeyleri kontrol grubuna göre karşılaştırılmıştır. Yalnızca STZ uyguladığımız grubun (10. grup) kan glukoz düzeyleri 3. günden deney sonuna kadar oldukça yüksek seyirde gözlenmiştir.

Açlık kan glukoz düzeyleri 1. gün, kontrol grubuna göre 6. grupta istatistiksel olarak çok önemli düzeyde ($P<0.01$); 5. ve 8. gruplarda ise önemli derecede ($P<0.05$) yüksek bulundu. Kontrol grubu ile diğer gruplar arasında ise istatistiksel olarak fark bulunmadı ($P>0.05$) (**Tablo 4.2., Şekil 4.2.**).

Açlık kan glukoz düzeyleri 3. gün, kontrol grubuna göre, 5. ve 10. gruplarda istatistiksel olarak ileri derecede önemli düzeyde ($P<0.001$); 8. grupta çok önemli düzeyde ($P<0.01$); 6., 7. ve 9. gruplarda ise de önemli derecede ($P<0.05$) yüksek bulundu. Kontrol grubu ile diğer gruplar arasında ise istatistiksel olarak fark bulunmadı ($P>0.05$) (**Tablo 4.2., Şekil 4.2.**).

Birinci haftada, açlık kan glukoz düzeyleri, kontrol grubuna göre, 10. grupta istatistiksel olarak ileri derecede önemli düzeyde ($P<0.001$); 7. ve 9. gruplarda çok önemli düzeyde ($P<0.01$); 5., 6. ve 8. gruplarda ise önemli düzeyde ($P<0.05$) yüksek bulundu. Kontrol grubu ile diğer gruplar arasında ise istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmadı ($P>0.05$) (**Tablo 4.2., Şekil 4.2.**).

Birinci haftada, tokluk kan glukoz düzeyleri, kontrol grubuna göre 7. ve 10. gruplarda istatistiksel olarak ileri derecede önemli düzeyde ($P<0.001$); 6. grupta çok önemli düzeyde ($P<0.01$); 4., 5., 8. ve 9. gruplarda ise önemli düzeyde ($P<0.05$) yüksek bulundu. Kontrol grubu ile 1., 2. ve 3. gruplar arasında istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmadı ($P>0.05$) (**Tablo 4.3., Şekil 4.3.**).

İkinci haftada, açlık kan glukoz düzeyleri, kontrol grubuna göre 10. grupta istatistiksel olarak ileri derecede önemli düzeyde ($P<0.001$); 6. grupta çok önemli düzeyde ($P<0.01$); 5. ve 7. gruplarda ise önemli düzeyde ($P<0.05$) yüksek bulundu. Kontrol grubu ile diğer gruplar arasında ise istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmadı ($P>0.05$) (**Tablo 4.2., Şekil 4.2.**).

Üçüncü haftada, açlık kan glukoz düzeyleri, kontrol grubuna göre, 10. grupta istatistiksel olarak ileri derecede önemli düzeyde ($P<0.001$); 5. ve 8. gruplarda çok önemli düzeyde ($P<0.01$); 7. ve 9. gruplarda ise önemli düzeyde ($P<0.05$) yüksek bulundu. Kontrol grubu ile diğer gruplar arasında ise istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmadı ($P>0.05$) (**Tablo 4.2., Şekil 4.2.**).

Üçüncü haftada, tokluk kan glukoz düzeyleri, kontrol grubuna göre, 10. grupta istatistiksel olarak ileri derecede önemli düzeyde ($P<0.001$) yüksek bulundu. Kontrol grubu ile diğer gruplar arasında ise istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmadı ($P>0.05$) (**Tablo 4.3., Şekil 4.3.**).

Dördüncü haftada, açlık kan glukoz düzeyleri, kontrol grubuna göre, 10. grupta istatistiksel olarak ileri derecede önemli düzeyde ($P<0.001$) yüksek bulunurken; 4. grupta istatistiksel olarak ileri derecede önemli düzeyde ($P<0.001$) düşük bulundu. Kontrol grubu ile

diğer gruplar arasında ise istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmadı ($P>0.05$) (**Tablo 4.2., Şekil 4.2.**).

Beşinci haftada, açlık kan glukoz düzeyleri, kontrol grubuna göre 10. grupta istatistiksel olarak ileri derecede önemli düzeyde ($P<0.001$) yüksek bulunurken; 4. grupta çok önemli düzeyde ($P<0.01$), 3. grupta ise önemli düzeyde ($P<0.05$) düşük bulundu. Kontrol grubu ile diğer gruplar arasında ise istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmadı ($P>0.05$) (**Tablo 4.2., Şekil 4.2.**).

Beşinci haftada, tokluk kan glukoz düzeyleri, kontrol grubuna göre 10. grupta istatistiksel olarak ileri derecede önemli düzeyde ($P<0.001$) yüksek; 4. grupta ise çok önemli düzeyde ($P<0.01$) düşük bulundu. Kontrol grubu ile diğer gruplar arasında ise istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmadı ($P>0.05$) (**Tablo 4.3., Şekil 4.3.**).

Altıncı haftada, açlık kan glukoz düzeyleri, kontrol grubuna göre 10. grupta istatistiksel olarak ileri derecede önemli düzeyde ($P<0.001$) yüksek bulundu. Kontrol grubu ile diğer gruplar arasında ise istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmadı ($P>0.05$) (**Tablo 4.2., Şekil 4.2.**).

Yedinci haftada, açlık kan glukoz düzeyleri, kontrol grubuna göre 10. grupta istatistiksel olarak ileri derecede önemli düzeyde ($P<0.001$), 6. ve 9. gruplarda çok önemli düzeyde ($P<0.01$), 3. grupta ise önemli düzeyde ($P<0.05$) yüksek bulundu (**Tablo 4.2., Şekil 4.2.**).

Yedinci haftada, tokluk kan glukoz düzeyleri, kontrol grubuna göre 10. grupta istatistiksel olarak ileri derecede önemli düzeyde ($P<0.001$), 8. grupta çok önemli düzeyde ($P<0.01$) yüksek bulunurken; 4. grupta ise çok önemli düzeyde ($P<0.01$) düşük bulundu (**Tablo 4.3., Şekil 4.3.**).

Sekizinci haftada, açlık kan glukoz düzeyleri, kontrol grubuna göre, 9. ve 10. gruplarda istatistiksel olarak ileri derecede önemli düzeyde ($P<0.001$); 2. grupta çok önemli düzeyde

($P<0.01$); 3. 5., 7. ve 8. gruplarda ise önemli düzeyde ($P<0.05$) yüksek bulundu (**Tablo 4.2., Şekil 4.2.**).

Dokuzuncu haftada, açlık kan glukoz düzeyleri, kontrol grubuna göre, 5. ve 10. gruplarda istatistiksel olarak ileri derecede önemli düzeyde ($P<0.001$); 8. grupta çok önemli düzeyde ($P<0.01$); 2., 3., 6., 7. ve 9. gruplarda ise önemli düzeyde ($P<0.05$) yüksek bulundu (**Tablo 4.2., Şekil 4.2.**).

Dokuzuncu haftada, tokluk kan glukoz düzeyleri, kontrol grubuna göre 10. grupta istatistiksel olarak ileri derecede önemli düzeyde ($P<0.001$); 8. grupta çok önemli düzeyde ($P<0.01$); 5. grupta ise önemli düzeyde ($P<0.05$) yüksek bulundu (**Tablo 4.3., Şekil 4.3.**).

Onbirinci haftada, açlık kan glukoz düzeyleri, kontrol grubuna göre 10. grupta istatistiksel olarak ileri derecede önemli düzeyde ($P<0.001$); 8. ve 9. gruplarda ise önemli düzeyde ($P<0.05$) yüksek bulundu (**Tablo 4.2., Şekil 4.2.**).

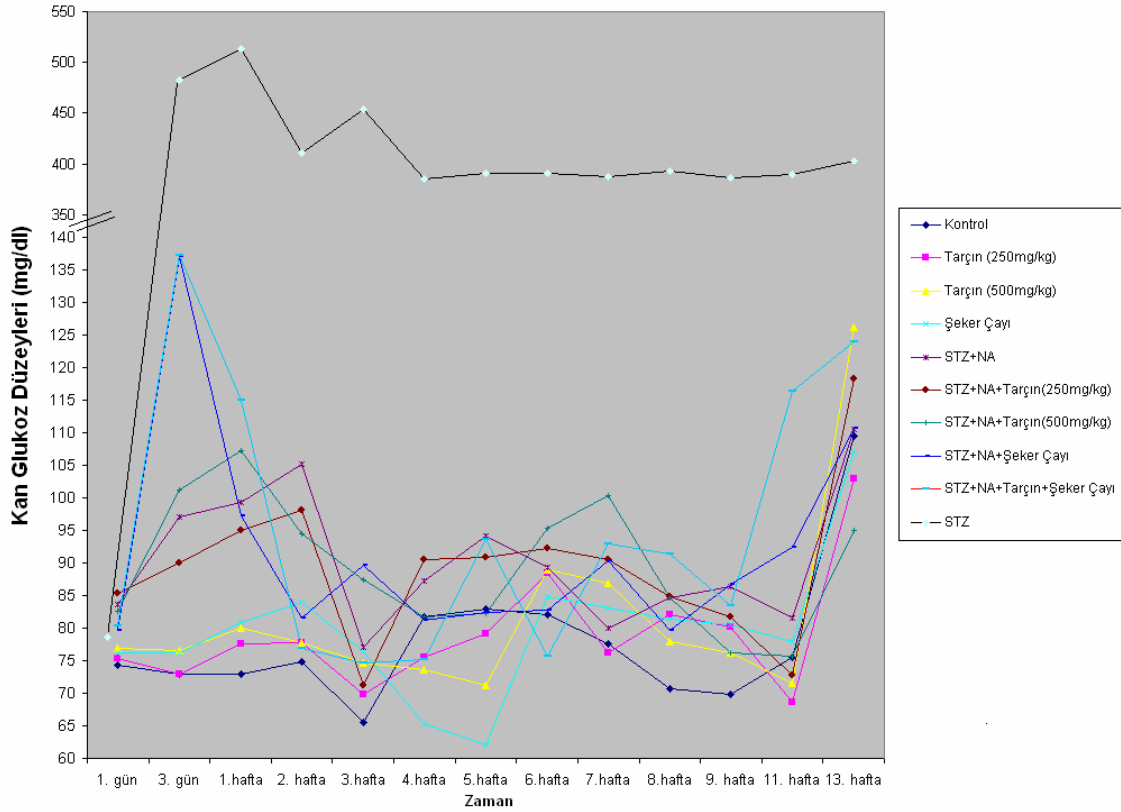
Onbirinci haftada, tokluk kan glukoz düzeyleri, kontrol grubuna göre, 10. grupta istatistiksel olarak ileri derecede önemli düzeyde ($P<0.001$); 5. grupta ise çok önemli düzeyde ($P<0.01$) yüksek bulundu (**Tablo 4.3., Şekil 4.3.**).

Onüçüncü haftada, açlık kan glukoz düzeyleri, kontrol grubuna göre, 10. grupta istatistiksel olarak ileri derecede önemli düzeyde ($P<0.001$) yüksek bulundu. Kontrol grubu ile diğer gruplar arasında ise istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmadı ($P>0.05$) (**Tablo 4.2., Şekil 4.2.**).

Tablo 4.2. Kontrol ve deney gruplarının açlık kan glukoz düzeyleri (mg/dl) ve bunların istatistiksel değerlendirilmeleri

	1. grup	2. grup	3. grup	4. grup	5. grup	6. grup	7. grup	8. grup	9. grup	10. grup
1.gün	74,28±6,89	75,28±6,29	76,85±4,88	76,14±6,66	83,57±6,63*	85,42±7,11**	82,57±7,65	79,57±3,15*	80,42±13,60	77,85±10,88
3.gün	73,00±7,11	73,00±4,04	76,57±5,19	76,14±6,17	97,14±10,65***	90,00±9,81*	101,28±22,23*	137,14±27,61**	137,28±50,75*	482,71±44,54***
1.hafta	73,00±11,83	77,57±11,47	80,00±11,38	80,85±11,36	99,28±13,12*	95,00±8,40*	107,28±16,90**	97,28±16,35*	115,00±15,56**	513,42±57,92***
2.hafta	74,85±10,12	77,71±11,32	77,71±10,43	84,00±12,68	105,14±23,42*	98,14±3,97**	94,42±9,99*	81,57±8,08	76,85±9,92	410,71±81,05***
3.hafta	65,57±4,72	69,85±6,36	74,71±13,72	76,42±12,66	77,14±3,97**	71,28±7,13	87,42±17,93*	89,71±9,89**	74,57±4,79*	454,00±128,03***
4.hafta	81,71±6,87	75,57±10,47	73,57±7,56	65,42±4,27***	87,28±7,47	90,57±11,31	81,71±6,99	81,14±11,39	75,14±4,81	385,57±115,14***
5.hafta	83,00±11,81	79,14±7,66	71,28±5,90*	62,00±8,32**	94,14±16,55	90,85±11,69	82,28±7,34	82,42±7,09	93,57±15,14	391,14±101,96***
6.hafta	82,14±12,19	88,42±15,66	89,00±17,17	84,85±5,52	89,28±7,38	92,28±16,80	95,42±22,22	82,71±12,17	75,71±6,55	391,00±92,11***
7.hafta	77,57±3,78	76,14±9,33	86,85±10,46*	83,14±3,33	80,00±5,94	90,57±8,46**	100,42±33,72	90,42±12,56	92,85±7,75**	387,28±88,62***
8.hafta	70,71±5,34	82,14±6,25**	78,00±5,50*	81,42±10,72	84,57±8,84*	84,85±13,55	84,71±12,24*	79,57±5,68*	91,42±4,19***	392,57±95,09***
9.hafta	69,85±4,84	80,14±7,71*	76,28±5,28*	80,57±10,34	86,42±8,73***	81,71±7,99*	76,28±5,55*	86,71±10,14**	83,42±6,72*	385,71±84,74***
11.hafta	75,57±8,08	68,57±8,63	71,57±12,04	78,00±8,28	81,57±7,43	72,71±7,13	75,71±15,08	92,42±15,21*	116,42±42,70*	389,71±87,94***
13.hafta	109,42±20,40	103,00±13,21	126,14±11,59	107,14±17,14	110,57±11,47	118,28±28,30	95,00±25,31	110,71±14,44	124,00±14,23	402,71±96,00***

* P<0.05 ** P<0.01 *** P<0.001

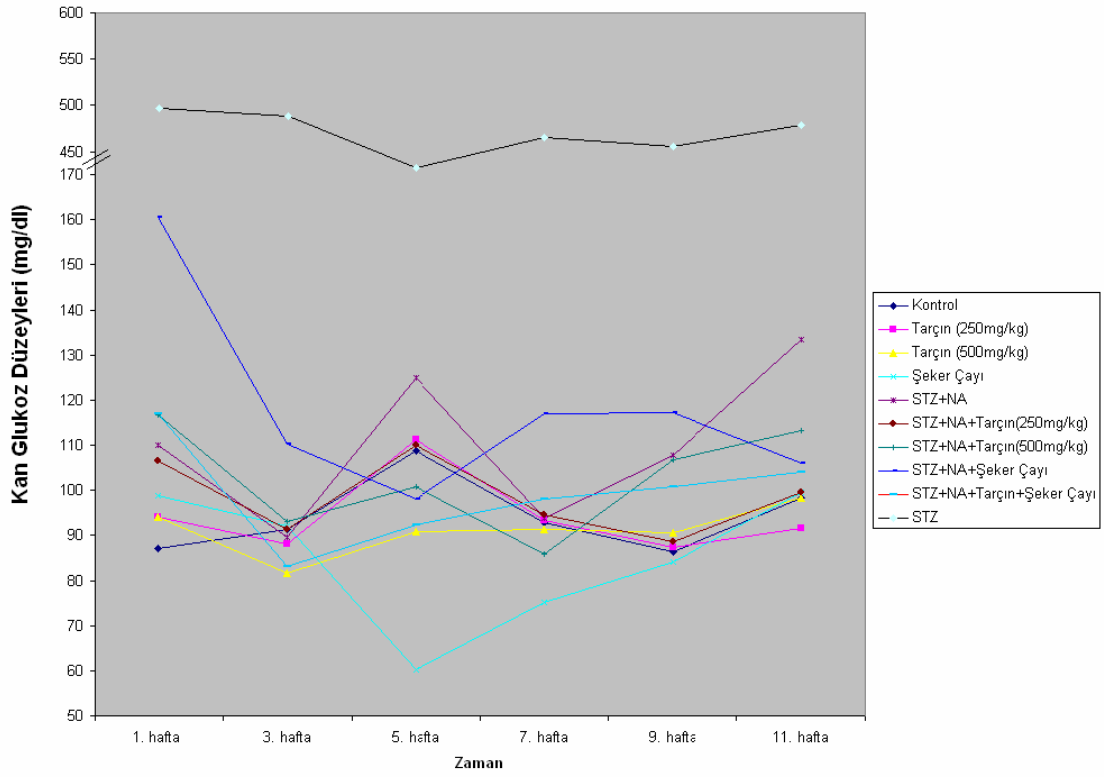


Şekil 4.2. Kontrol ve deney gruplarının açlık kan glukoz düzeyleri (mg/dl)

Tablo 4.3. Kontrol ve deney gruplarının tokluk kan glukoz düzeyleri (mg/dl) ve bunların istatistiksel değerlendirilmeleri

	1.hafta	3.hafta	5.hafta	7.hafta	9.hafta	11.hafta
1. grup	87,00±8,66	91,28±11,85	108,71±21,45	92,85±8,27	86,42±17,31	98,42±16,24
2. grup	94,14±5,08	88,14±11,96	111,14±23,57	93,42±10,75	87,28±10,04	91,57±4,54
3. grup	94,14±17,36	81,57±16,96	90,71±11,55	91,42±6,18	90,57±7,99	98,42±18,67
4. grup	98,71±3,86*	92,14±7,90	60,28±10,19**	75,14±4,01**	84,14±8,82	99,57±14,94
5. grup	110,00±15,19*	89,57±5,82	125,00±26,31	93,71±12,18	107,85±8,27*	133,42±16,80**
6. grup	106,57±6,50**	91,28±15,41	110,00±8,64	94,57±10,37	88,57±13,38	99,42±19,58
7. grup	116,71±12,98***	93,14±10,91	100,71±13,35	85,85±10,46	106,85±28,17	113,28±13,16
8. grup	160,42±70,12*	110,28±26,47	98,00±14,03	117,00±11,22**	117,28±9,94**	106,00±14,35
9. grup	117,00±19,28*	83,14±3,18	92,42±7,16	98,14±18,16	100,71±13,36	104,14±15,91
10. grup	497,00±62,78***	488,28±78,30***	432,42±70,15***	465,71±70,03***	455,57±70,55***	479,00±59,41***

* P<0.05 ** P<0.01 *** P<0.001



Şekil 4.3. Kontrol ve deney gruplarının tokluk kan glukoz düzeyleri (mg/dl)

4.3. Serum Değerleri

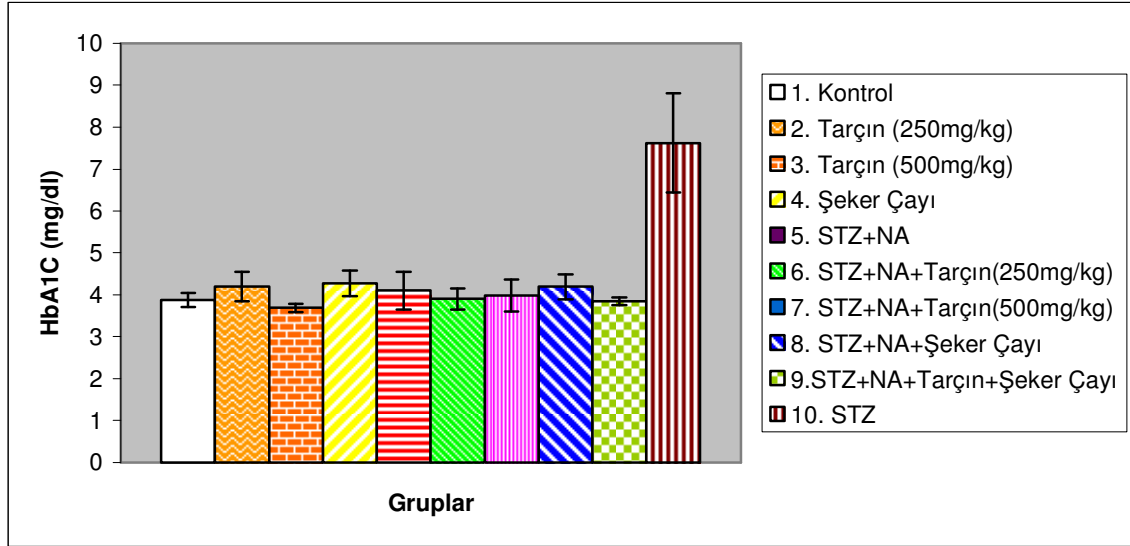
HbA_{1c}

HbA_{1c} düzeyleri, kontrol grubuna göre, 10. grupta istatistiksel olarak ileri derecede önemli düzeyde ($P < 0.001$) yüksek bulundu. HbA_{1c} bakımından, kontrol grubuna göre, diğer gruplarda istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmadı ($P > 0.05$). (Tablo 4.4., Şekil 4.4.).

Tablo 4.4. Kontrol ve deney gruplarının HbA_{1c} değerleri ve bunların istatistiksel değerlendirmeleri

Gruplar	n	HbA _{1c} (mg/dl)	İstatistiksel Değerlendirme										
			1. Grup	2. Grup	3. Grup	4. Grup	5. Grup	6. Grup	7. Grup	8. Grup	9. Grup	10. Grup	
1. Kontrol	7	3,88±0,17		ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	***
2. Tarçın Kontrol (250 mg/kg)	7	4,19±0,35	ns		ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	***
3. Tarçın Kontrol (500 mg/kg)	7	3,69±0,10	ns	ns		ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	***
4. Şeker Çayı Kontrol	7	4,27±0,30	ns	ns	ns		ns	ns	ns	ns	ns	ns	***
5. Diyabet Kontrol	7	4,10±0,45	ns	ns	ns	ns		ns	ns	ns	ns	ns	***
6. Diyabet + Tarçın (250 mg/kg)	7	3,90±0,25	ns	ns	ns	ns	ns		ns	ns	ns	ns	***
7. Diyabet + Tarçın (500 mg/kg)	7	3,98±0,38	ns	ns	ns	ns	ns	ns		ns	ns	ns	***
8. Diyabet + Şeker Çayı	7	4,19±0,30	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns		ns	ns	***
9. Diyabet + Şeker Çayı + Tarçın	7	3,85±0,09	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns		ns	***
10. Tip I Diyabet	7	7,62±1,19	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***

ns P>0.05 * P<0.05 ** P<0.01 *** P<0.001



Şekil 4.4. Kontrol ve deney gruplarının HbA_{1c} düzeyleri (mg/dl)

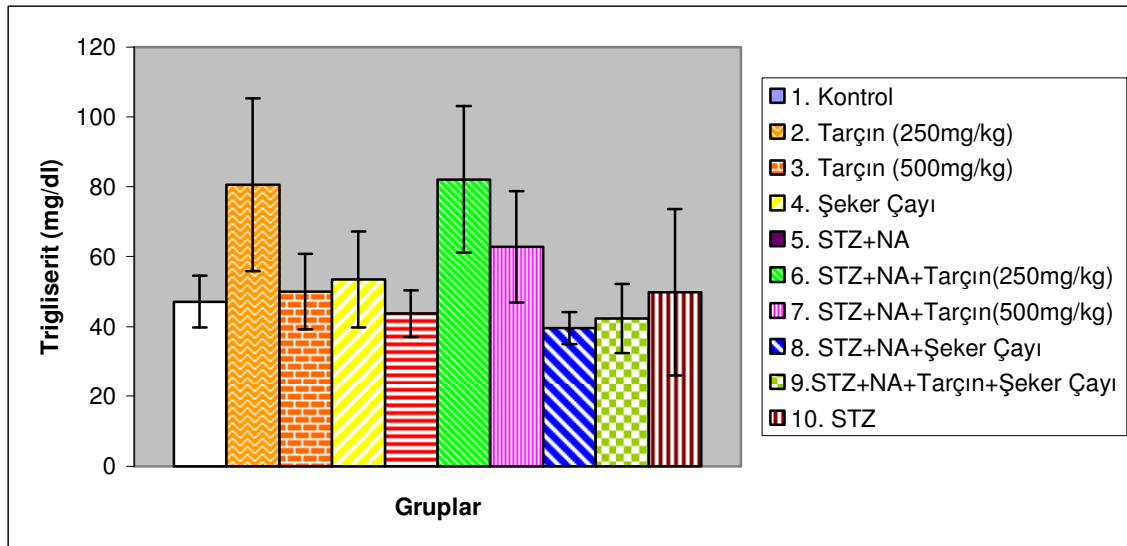
Trigliserit

Trigliserit düzeyleri, kontrol grubuna göre, 2. ve 6. gruplarda istatistiksel olarak çok önemli düzeyde ($P<0.01$) yüksek bulundu. Kontrol grubu ile diğer gruplar arasında ise istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmadı ($P>0.05$) (Tablo 4.5, Şekil 4.5).

Tablo 4.5. Kontrol ve deney gruplarının trigliserit değerleri ve bunların istatistiksel değerlendirilmeleri

Gruplar	n	Trigliserit (mg/dl)	İstatistiksel Değerlendirme										
			1. Grup	2. Grup	3. Grup	4. Grup	5. Grup	6. Grup	7. Grup	8. Grup	9. Grup	10. Grup	
1. Kontrol	7	47,14±7,40		**	ns	ns	ns	ns	**	ns	ns	ns	ns
2. Tarçın Kontrol (250 mg/kg)	7	80,57±24,82	**		*	ns	**	ns	ns	***	**	*	
3. Tarçın Kontrol (500 mg/kg)	7	50,00±10,75	ns	*		ns	ns	**	ns	ns	ns	ns	ns
4. Şeker Çayı Kontrol	7	53,42±13,74	ns	ns	ns		ns	*	ns	ns	ns	ns	ns
5. Diyabet Kontrol	7	43,71±6,70	ns	**	ns	ns		**	ns	ns	ns	ns	ns
6. Diyabet + Tarçın (250 mg/kg)	7	82,14±21,07	**	ns	**	*	**		ns	***	***	**	
7. Diyabet + Tarçın (500 mg/kg)	7	62,85±15,97	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns		ns	ns	ns
8. Diyabet + Şeker Çayı	7	39,57±4,50	ns	***	ns	ns	ns	ns	***	ns		ns	ns
9. Diyabet + Şeker Çayı + Tarçın	7	42,28±9,84	ns	**	ns	ns	ns	ns	***	ns	ns		ns
10. Tip I Diyabet	7	49,85±23,75	ns	*	ns	ns	ns	ns	**	ns	ns	ns	

ns $P>0.05$ * $P<0.05$ ** $P<0.01$ *** $P<0.001$



Şekil 4.5. Kontrol ve deney gruplarının trigliserit düzeyleri (mg/dl)

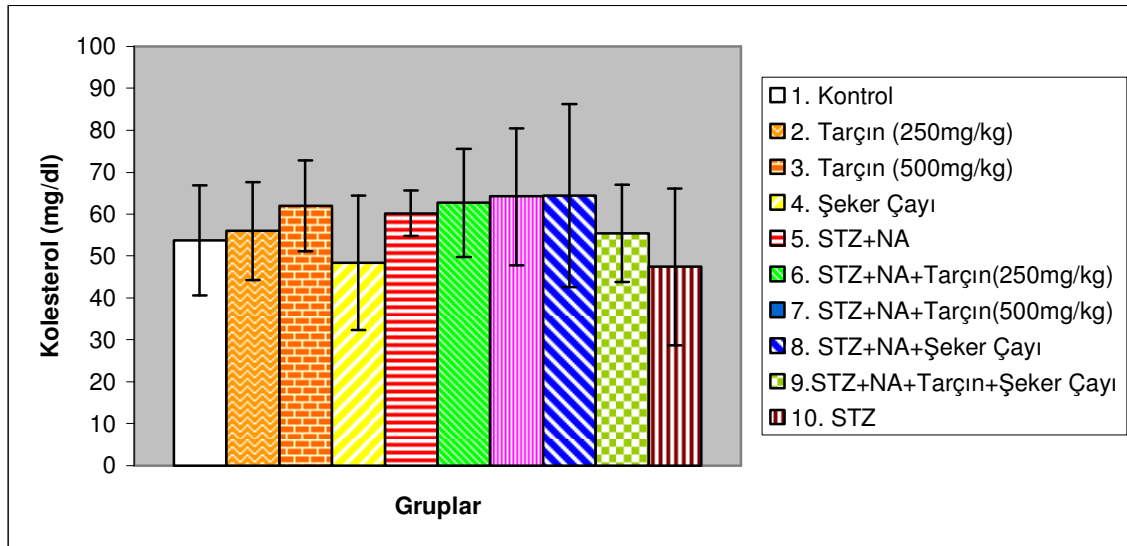
Kolesterol

Kolesterol düzeyleri bakımından, kontrol grubu ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmadı ($P>0.05$) (Tablo 4.6, Şekil 4.6).

Tablo 4.6. Kontrol ve deney gruplarının kolesterol değerleri ve bunların istatistiksel değerlendirilmeleri

Gruplar	n	Kolesterol (mg/dl)	İstatistiksel Değerlendirme										
			1. Grup	2. Grup	3. Grup	4. Grup	5. Grup	6. Grup	7. Grup	8. Grup	9. Grup	10. Grup	
1. Kontrol	7	53,71±13,19		ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
2. Tarçın Kontrol (250 mg/kg)	7	56,00±11,71	ns		ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
3. Tarçın Kontrol (500 mg/kg)	7	62,00±10,84	ns	ns		ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
4. Şeker Çayı Kontrol	7	48,42±16,02	ns	ns	ns		ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
5. Diyabet Kontrol	7	60,14±5,45	ns	ns	ns	ns		ns	ns	ns	ns	ns	ns
6. Diyabet + Tarçın (250 mg/kg)	7	62,71±12,93	ns	ns	ns	ns	ns		ns	ns	ns	ns	ns
7. Diyabet + Tarçın (500 mg/kg)	7	64,14±16,35	ns	ns	ns	ns	ns	ns		ns	ns	ns	ns
8. Diyabet + Şeker Çayı	7	64,42±21,79	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns		ns	ns	ns
9. Diyabet + Şeker Çayı + Tarçın	7	55,42±11,67	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns		ns	ns
10. Tip I Diyabet	7	47,42±18,69	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns		ns

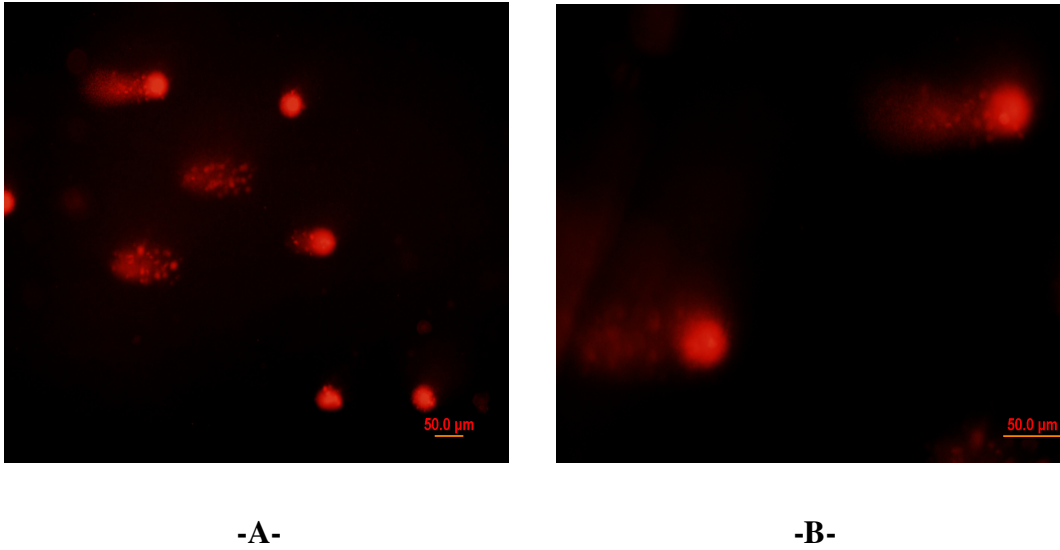
ns $P>0.05$ * $P<0.05$ ** $P<0.01$ *** $P<0.001$



Şekil 4.6. Kontrol ve deney gruplarının kolesterol düzeyleri (mg/dl)

COMET

COMET değerleri, kontrol grubuna göre 10. grupta istatistiksel olarak çok önemli düzeyde ($P<0.01$) yüksek bulundu. Kontrol grubuna göre diğer gruplarda istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmadı ($P>0.05$) (Tablo 4.7, Şekil 4.8).

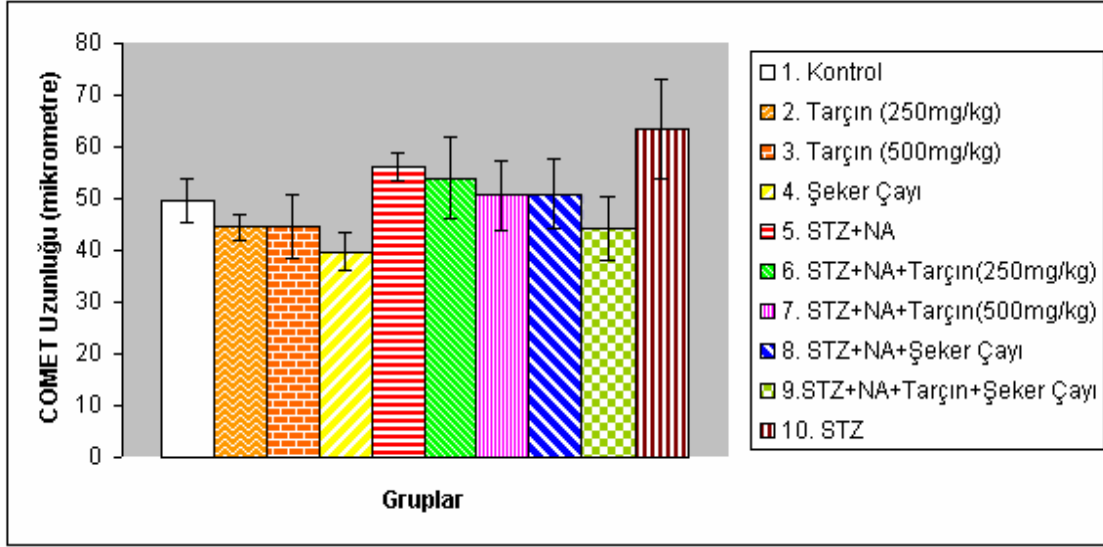


Şekil 4.7. (A) 20x'lik ve (B) 40x'lik Comet görüntüleri

Tablo 4.7. Kontrol ve deney gruplarının COMET değerleri ve bunların istatistiksel değerlendirilmeleri

Gruplar	n	Comet değerleri (µm)	İstatistiksel Değerlendirme										
			1. Grup	2. Grup	3. Grup	4. Grup	5. Grup	6. Grup	7. Grup	8. Grup	9. Grup	10. Grup	
1. Kontrol	7	49,68±4,20		ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	**
2. Tarçın Kontrol (250 mg/kg)	7	44,43±2,35	ns		ns	ns	*	ns	ns	ns	ns	ns	***
3. Tarçın Kontrol (500 mg/kg)	7	44,46±6,14	ns	ns		ns	*	ns	ns	ns	ns	ns	***
4. Şeker Çayı Kontrol	7	39,76±3,69	ns	ns	ns		***	**	*	*	ns	ns	***
5. Diyabet Kontrol	7	56,11±2,69	ns	*	*	***		ns	ns	ns	ns	*	ns
6. Diyabet + Tarçın (250 mg/kg)	7	53,98±7,82	ns	ns	ns	**	ns		ns	ns	ns	ns	ns
7. Diyabet + Tarçın (500 mg/kg)	7	50,73±6,77	ns	ns	ns	*	ns	ns		ns	ns	ns	**
8. Diyabet + Şeker Çayı	7	50,92±6,61	ns	ns	ns	*	ns	ns	ns		ns	ns	**
9. Diyabet + Şeker Çayı + Tarçın	7	44,15±6,10	ns	ns	ns	ns	*	ns	ns	ns	ns		***
10. Tip I Diyabet	7	63,59±9,56	**	***	***	***	ns	ns	**	**	***	***	

ns $P>0.05$ * $P<0.05$ ** $P<0.01$ *** $P<0.001$



Şekil 4.8. Kontrol ve deney gruplarının COMET değerleri (µm)

4.4 Hemolizat ve Homojenat Enzim Aktiviteleri

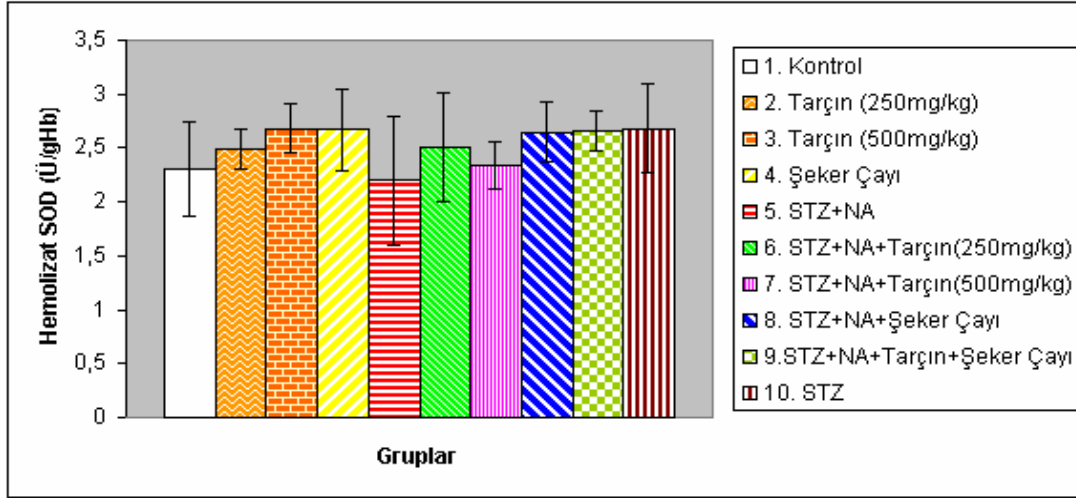
SOD

Hemolizat SOD düzeyleri bakımından, kontrol grubuna göre diğer gruplarda istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmadı ($P>0.05$) (Tablo 4.8., Şekil 4.9.).

Tablo 4.8. Kontrol ve deney gruplarının hemolizat SOD değerleri ve bunların istatistiksel değerlendirilmeleri

Gruplar	n	Hemolizat SOD (% İnhibisyon)	İstatistiksel Değerlendirme										
			1. Grup	2. Grup	3. Grup	4. Grup	5. Grup	6. Grup	7. Grup	8. Grup	9. Grup	10. Grup	
1. Kontrol	7	2,31 ± 0,44		ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
2. Tarçın Kontrol (250 mg/kg)	7	2,49 ± 0,19	ns		ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
3. Tarçın Kontrol (500 mg/kg)	7	2,68 ± 0,23	ns	ns		ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
4. Şeker Çayı Kontrol	7	2,67 ± 0,38	ns	ns	ns		ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
5. Diyabet Kontrol	7	2,20 ± 0,60	ns	ns	ns	ns		ns	ns	ns	ns	ns	ns
6. Diyabet + Tarçın (250 mg/kg)	7	2,51 ± 0,50	ns	ns	ns	ns	ns		ns	ns	ns	ns	ns
7. Diyabet + Tarçın (500 mg/kg)	7	2,34 ± 0,22	ns	ns	ns	ns	ns	ns		ns	ns	ns	ns
8. Diyabet + Şeker Çayı	7	2,65 ± 0,27	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns		ns	ns	ns
9. Diyabet + Şeker Çayı + Tarçın	7	2,66 ± 0,18	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns		ns	ns
10. Tip I Diyabet	7	2,68 ± 0,41	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns		ns

ns $P>0.05$ * $P<0.05$ ** $P<0.01$ *** $P<0.001$



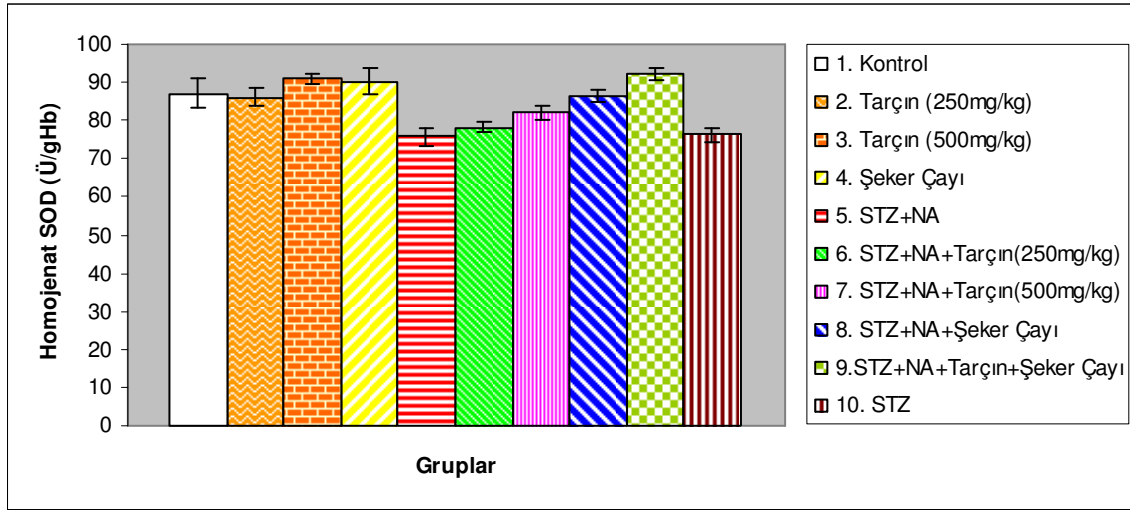
Şekil 4.9. Kontrol ve deney gruplarının hemolizant SOD düzeyleri (Ü/gHb)

Homojenat SOD düzeyleri, kontrol grubuna göre 5., 6. ve 10. gruplarda istatistiksel olarak ileri derecede önemli düzeyde ($P<0.001$) düşük; 7. grupta çok önemli düzeyde ($P<0.01$) düşük; 9. grupta ise çok önemli düzeyde ($P<0.01$) yüksek bulundu. 2., 3., 4. ve 8. gruplarda ise kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmadı ($P>0.05$) (Tablo 4.9., Şekil 4.10.).

Tablo 4.9. Kontrol ve deney gruplarının homojenat SOD değerleri ve bunların istatistiksel değerlendirilmeleri

Gruplar	n	Homojenat SOD (% İnhibisyon)	İstatistiksel Değerlendirme									
			1. Grup	2. Grup	3. Grup	4. Grup	5. Grup	6. Grup	7. Grup	8. Grup	9. Grup	10. Grup
1. Kontrol	7	87,14 ± 3,97		ns	ns	ns	***	***	**	ns	**	***
2. Tarçın Kontrol (250 mg/kg)	7	86,00 ± 2,44	ns		**	*	***	***	ns	ns	***	***
3. Tarçın Kontrol (500 mg/kg)	7	90,85 ± 1,34	ns	**		ns	***	***	***	*	ns	***
4. Şeker Çayı Kontrol	7	90,14 ± 3,38	ns	*	ns		***	***	***	ns	ns	***
5. Diyabet Kontrol	7	75,71 ± 2,49	***	***	***	***		ns	***	***	***	ns
6. Diyabet + Tarçın (250 mg/kg)	7	78,14 ± 1,21	***	***	***	***	ns		ns	***	***	ns
7. Diyabet + Tarçın (500 mg/kg)	7	82,00 ± 1,91	**	ns	***	***	***	ns		*	***	**
8. Diyabet + Şeker Çayı	7	86,28 ± 1,60	ns	ns	*	ns	***	***	*		**	***
9. Diyabet + Şeker Çayı + Tarçın	7	92,14 ± 1,34	**	***	ns	ns	***	***	***	**		***
10. Tip I Diyabet	7	76,28 ± 1,7	***	***	***	***	ns	ns	**	***	***	

ns $P>0.05$ * $P<0.05$ ** $P<0.01$ *** $P<0.001$



Şekil 4.10. Kontrol ve deney gruplarının homojenat SOD düzeyleri (Ü/gHb)

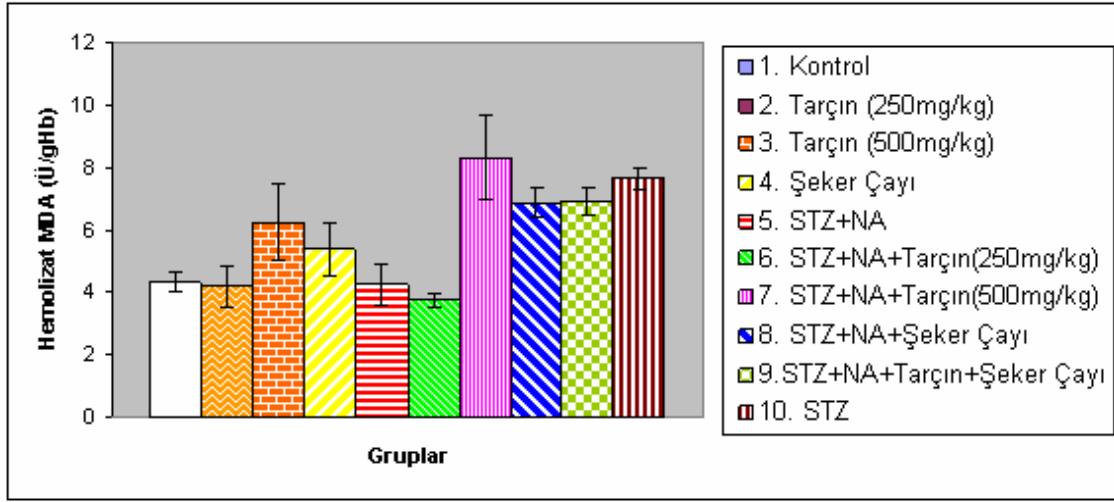
MDA

Hemolizat MDA düzeyleri, kontrol grubuna göre 3., 7., 8., 9. ve 10. gruplarda istatistiksel olarak ileri derecede önemli düzeyde ($P < 0.001$) yüksek bulunurken, diğer gruplarda istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmadı ($P > 0.05$). (Tablo 4.10., Şekil 4.11.).

Tablo 4.10. Kontrol ve deney gruplarının hemolizat MDA değerleri ve bunların istatistiksel değerlendirilmeleri

Gruplar	n	Hemolizat MDA (Ü/gHb)	İstatistiksel Değerlendirme										
			1. Grup	2. Grup	3. Grup	4. Grup	5. Grup	6. Grup	7. Grup	8. Grup	9. Grup	10. Grup	
1. Kontrol	7	4,32 ± 0,29		ns	***	ns	ns	ns	ns	***	***	***	***
2. Tarçın Kontrol (250 mg/kg)	7	4,17 ± 0,64	ns		***	ns	ns	ns	ns	***	***	***	***
3. Tarçın Kontrol (500 mg/kg)	7	6,27 ± 1,25	***	***		ns	***	***	***	ns	ns	*	*
4. Şeker Çayı Kontrol	7	5,38 ± 0,86	ns	ns	ns		ns	**	***	*	*	*	***
5. Diyabet Kontrol	7	4,22 ± 0,67	ns	ns	***	ns		ns	***	***	***	***	***
6. Diyabet + Tarçın (250 mg/kg)	7	3,72 ± 0,21	ns	ns	***	**	ns		***	***	***	***	***
7. Diyabet + Tarçın (500 mg/kg)	7	8,34 ± 1,32	***	***	***	***	***	***	***	*	*	*	ns
8. Diyabet + Şeker Çayı	7	6,90 ± 0,46	***	***	ns	*	***	***	*			ns	ns
9. Diyabet + Şeker Çayı + Tarçın	7	6,92 ± 0,43	***	***	ns	*	***	***	*	ns			ns
10. Tip I Diyabet	7	7,68 ± 0,35	***	***	*	***	***	***	ns	ns	ns		

ns $P > 0.05$ * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$



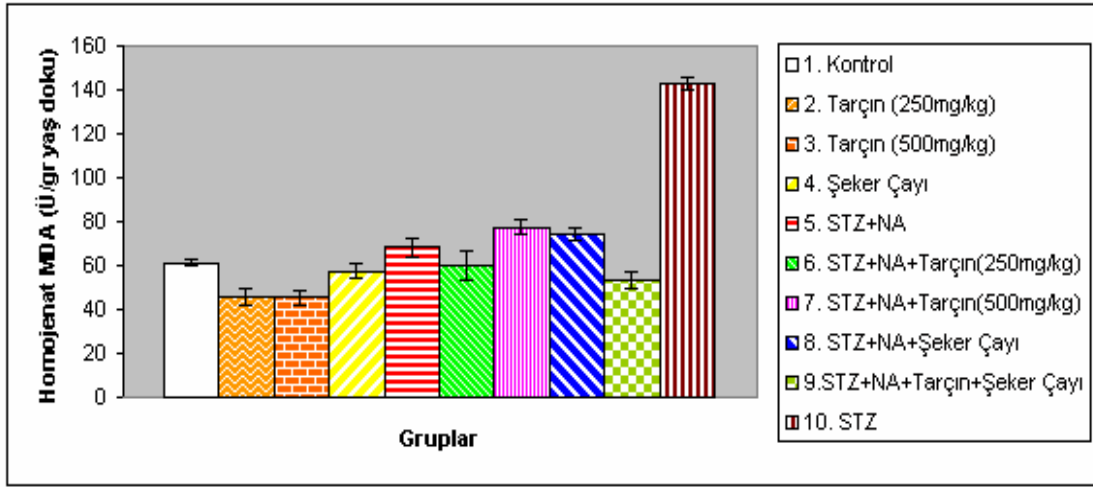
Şekil 4.11. Kontrol ve deney gruplarının hemolizet MDA düzeyleri (Ü/gHb)

Homojenat MDA düzeyleri, kontrol grubuna göre 2. ve 3. gruplarda istatistiksel olarak ileri derecede önemli düzeyde ($P<0.001$) düşük; 7., 8. ve 10. gruplarda ileri derecede önemli düzeyde ($P<0.001$) yüksek; 9. grupta çok önemli derecede ($P<0.01$) düşük; 5. grupta ise önemli derecede ($P<0.05$) yüksek bulundu. Kontrol grubuna göre 4. ve 6. gruplarla ise istatistiksel olarak fark bulunamadı ($P>0.05$) (Tablo 4.11., Şekil 4.12).

Tablo 4.11. Kontrol ve deney gruplarının homojenat MDA değerleri ve bunların istatistiksel değerlendirilmeleri

Gruplar	n	Homojenat MDA (Ü/g yaş doku)	İstatistiksel Değerlendirme									
			1. Grup	2. Grup	3. Grup	4. Grup	5. Grup	6. Grup	7. Grup	8. Grup	9. Grup	10. Grup
1. Kontrol	7	61,42 ± 1,51		***	***	ns	*	ns	***	***	**	***
2. Tarçın Kontrol (250 mg/kg)	7	45,71 ± 3,40	***		ns	***	***	***	***	***	*	***
3. Tarçın Kontrol (500 mg/kg)	7	45,57 ± 3,30	***	ns		***	***	***	***	***	**	***
4. Şeker Çayı Kontrol	7	57,57 ± 2,93	ns	***	***		***	ns	***	***	ns	***
5. Diyabet Kontrol	7	68,14 ± 4,37	*	***	***	***		**	**	ns	***	***
6. Diyabet + Tarçın (250 mg/kg)	7	59,71 ± 6,55	ns	***	***	ns	**		***	***	ns	***
7. Diyabet + Tarçın (500 mg/kg)	7	77,42 ± 3,15	***	***	***	***	**	***		ns	***	***
8. Diyabet + Şeker Çayı	7	74,57 ± 2,99	***	***	***	***	ns	***	ns		***	***
9. Diyabet + Şeker Çayı + Tarçın	7	53,28 ± 3,40	***	*	**	ns	***	ns	***	***		***
10. Tip I Diyabet	7	142,71 ± 2,87	***	***	***	***	***	***	***	***	***	

ns $P>0.05$ * $P<0.05$ ** $P<0.01$ *** $P<0.001$



Şekil 4.12. Kontrol ve deney gruplarının homojenat MDA düzeyleri (Ü/gr yaş doku)

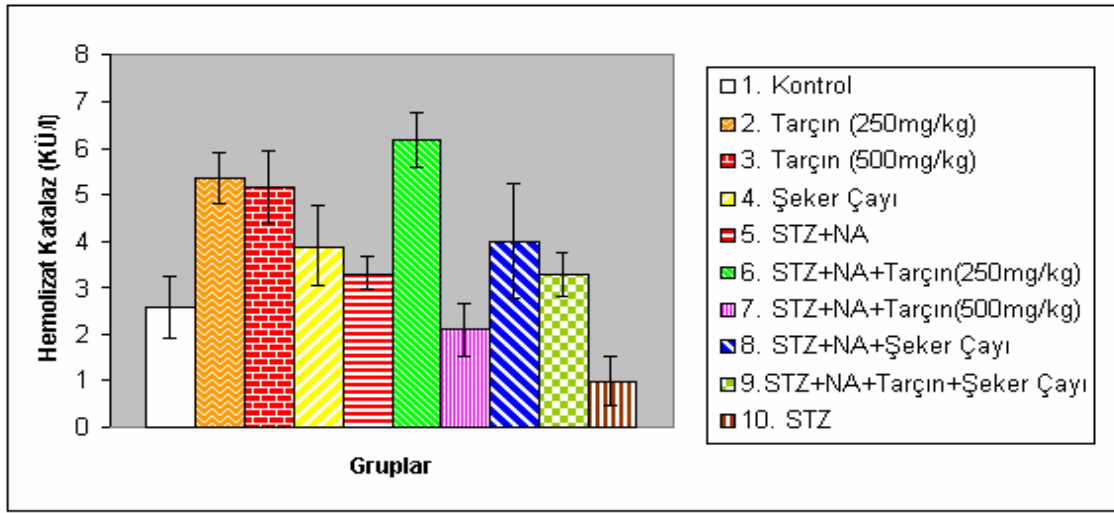
Katalaz

Hemolizat katalaz aktivitesi, kontrol grubuna göre 2., 3. ve 6. gruplarda istatistiksel olarak ileri derecede önemli düzeyde ($P<0.001$) yüksek; 10. grupta çok önemli derecede ($P<0.01$) düşük; 4. ve 8. gruplarda ise önemli derecede ($P<0.05$) yüksek bulundu. Kontrol grubuna göre 5., 7. ve 9. gruplarda istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmadı ($P>0.05$) (Tablo 4.12., Şekil 4.13.).

Tablo 4.12. Kontrol ve deney gruplarının hemolizat katalaz değerleri ve bunların istatistiksel değerlendirilmeleri

Gruplar	n	Hemolizat Katalaz (KÜ/l)	İstatistiksel Değerlendirme									
			1. Grup	2. Grup	3. Grup	4. Grup	5. Grup	6. Grup	7. Grup	8. Grup	9. Grup	10. Grup
1. Kontrol	7	2,57 ± 0,67		***	***	*	ns	***	ns	*	ns	**
2. Tarçın Kontrol (250 mg/kg)	7	5,37 ± 0,54	***		ns	**	***	ns	***	*	***	***
3. Tarçın Kontrol (500 mg/kg)	7	5,16 ± 0,79	***	ns		*	***	ns	***	ns	***	***
4. Şeker Çayı Kontrol	7	3,90 ± 0,89	*	**	*		ns	***	***	ns	ns	***
5. Diyabet Kontrol	7	3,32 ± 0,37	ns	***	***	ns		***	ns	ns	ns	***
6. Diyabet + Tarçın (250 mg/kg)	7	6,18 ± 0,57	***	ns	ns	***	***		***	***	***	***
7. Diyabet + Tarçın (500 mg/kg)	7	2,09 ± 0,56	ns	***	***	***	ns	***		***	ns	ns
8. Diyabet + Şeker Çayı	7	3,99 ± 1,25	*	*	ns	ns	ns	***	***		ns	***
9. Diyabet + Şeker Çayı + Tarçın	7	3,29 ± 0,49	ns	***	***	ns	ns	***	ns	ns		***
10. Tip I Diyabet	7	0,99 ± 0,52	**	***	***	***	***	***	***	ns	***	***

ns $P>0.05$ * $P<0.05$ ** $P<0.01$ *** $P<0.001$



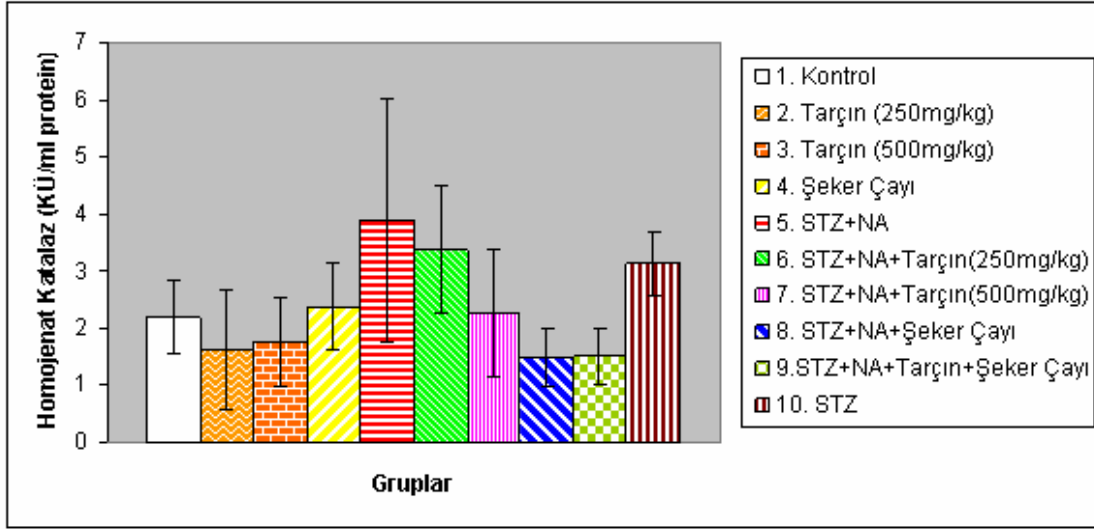
Şekil 4.13. Kontrol ve deney gruplarının hemolizet katalaz düzeyleri (Ü/l)

Homojenat katalaz aktivitesi açısından, kontrol grubuna göre diğer gruplarda istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmadı ($P>0.05$). Ancak 5. gruba göre, 2., 3., 8. ve 9. gruplarda çok önemli derecede ($P<0.01$) düşük bulundu. (Tablo 4.13., Şekil 4.14.).

Tablo 4.13. Kontrol ve deney gruplarının homojenat katalaz değerleri ve bunların istatistiksel değerlendirilmeleri

Gruplar	n	Homojenat Katalaz (KÜ/ml protein)	İstatistiksel Değerlendirme										
			1. Grup	2. Grup	3. Grup	4. Grup	5. Grup	6. Grup	7. Grup	8. Grup	9. Grup	10. Grup	
1. Kontrol	7	2,19 ± 0,65		ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
2. Tarçın Kontrol (250 mg/kg)	7	1,61 ± 1,05	ns		ns	ns	**	ns	ns	ns	ns	ns	ns
3. Tarçın Kontrol (500 mg/kg)	7	1,74 ± 0,77	ns	ns		ns	**	ns	ns	ns	ns	ns	ns
4. Şeker Çayı Kontrol	7	2,37 ± 0,77	ns	ns	ns		ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
5. Diyabet Kontrol	7	3,89 ± 2,13	ns	**	**	ns		ns	ns	**	**	ns	ns
6. Diyabet + Tarçın (250 mg/kg)	7	3,38 ± 1,13	ns	ns	ns	ns	ns		ns	*	*	ns	ns
7. Diyabet + Tarçın (500 mg/kg)	7	2,24 ± 1,11	ns	ns	ns	ns	ns	ns		ns	ns	ns	ns
8. Diyabet + Şeker Çayı	7	1,48 ± 0,49	ns	ns	ns	ns	**	*	ns		ns	ns	ns
9. Diyabet + Şeker Çayı + Tarçın	7	1,50 ± 0,50	ns	ns	ns	ns	**	*	ns	ns		ns	ns
10. Tip I Diyabet	7	3,13 ± 0,58	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns		ns

ns $P>0.05$ * $P<0.05$ ** $P<0.01$ *** $P<0.001$



Şekil 4.14. Kontrol ve deney gruplarının homojenat katalaz düzeyleri (KÜ/ml protein)

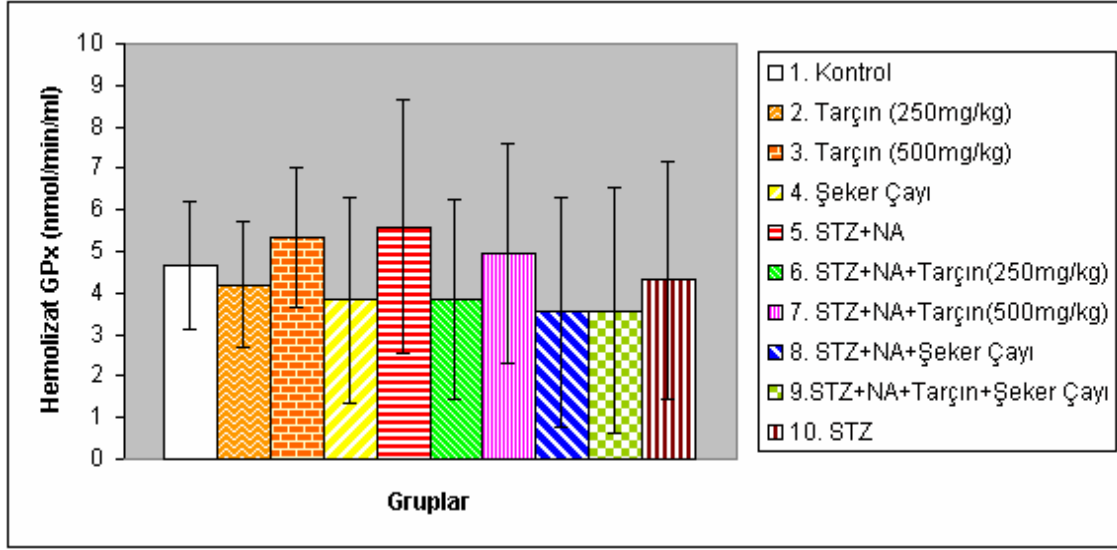
GPx

Hemolizat GPx aktivitesi açısından, kontrol grubuna göre diğer gruplarda istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmadı ($P>0.05$) (Tablo 4.14., Şekil 4.15).

Tablo 4.14. Kontrol ve deney gruplarının hemolizat GPx aktivitesi ve bunların istatistiksel değerlendirilmeleri

Gruplar	n	Hemolizat Gpx (nmol/min/ml)	İstatistiksel Değerlendirme										
			1. Grup	2. Grup	3. Grup	4. Grup	5. Grup	6. Grup	7. Grup	8. Grup	9. Grup	10. Grup	
1. Kontrol	7	4,66 ± 1,53		ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
2. Tarçın Kontrol (250 mg/kg)	7	4,20 ± 1,51	ns		ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
3. Tarçın Kontrol (500 mg/kg)	7	5,34 ± 1,69	ns	ns		ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
4. Şeker Çayı Kontrol	7	3,83 ± 2,49	ns	ns	ns		ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
5. Diyabet Kontrol	7	5,60 ± 3,04	ns	ns	ns	ns		ns	ns	ns	ns	ns	ns
6. Diyabet + Tarçın (250 mg/kg)	7	3,83 ± 2,41	ns	ns	ns	ns	ns		ns	ns	ns	ns	ns
7. Diyabet + Tarçın (500 mg/kg)	7	4,95 ± 2,65	ns	ns	ns	ns	ns	ns		ns	ns	ns	ns
8. Diyabet + Şeker Çayı	7	3,55 ± 2,77	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns		ns	ns	ns
9. Diyabet + Şeker Çayı + Tarçın	7	3,58 ± 2,95	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns		ns	ns
10. Tip I Diyabet	7	4,32 ± 2,86	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns		ns

ns $P>0.05$ * $P<0.05$ ** $P<0.01$ *** $P<0.001$



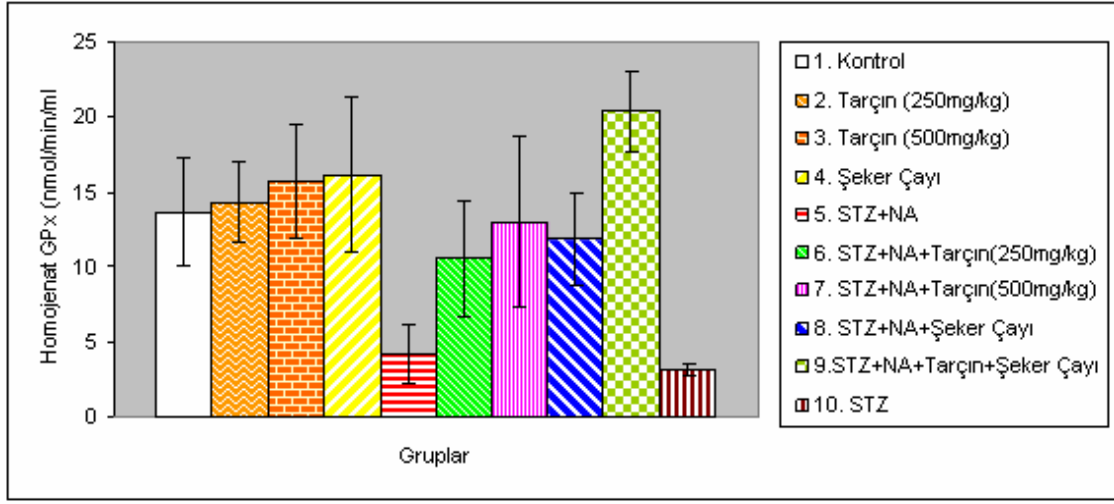
Şekil 4.15. Kontrol ve deney gruplarının hemolizet GPx düzeyleri (nmol/min/ml)

Homojenat GPx aktivitesi, kontrol grubuna göre 5. ve 10. gruplarda istatistiksel olarak ileri derecede önemli düzeyde ($P<0.001$) düşük bulunurken; 9. grupta önemli derecede ($P<0.05$) yüksek bulundu. Diğer gruplarla ise istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmadı ($P>0.05$) (Tablo 4.15., Şekil 4.16).

Tablo 4.15. Kontrol ve deney gruplarının homojenat GPx aktivitesi ve bunların istatistiksel değerlendirilmeleri

Gruplar	n	Homojenat Gpx (nmol/min/ml)	İstatistiksel Değerlendirme									
			1. Grup	2. Grup	3. Grup	4. Grup	5. Grup	6. Grup	7. Grup	8. Grup	9. Grup	10. Grup
1. Kontrol	7	13,71 ± 3,63		ns	ns	ns	***	ns	ns	ns	*	***
2. Tarçın Kontrol (250 mg/kg)	7	14,28 ± 2,75	ns		ns	ns	***	ns	ns	ns	ns	***
3. Tarçın Kontrol (500 mg/kg)	7	15,71 ± 3,81	ns	ns		ns	***	ns	ns	ns	ns	***
4. Şeker Çayı Kontrol	7	16,14 ± 5,20	ns	ns	ns		***	ns	ns	ns	ns	***
5. Diyabet Kontrol	7	4,14 ± 1,95	***	***	***	***		*	**	**	***	ns
6. Diyabet + Tarçın (250 mg/kg)	7	10,57 ± 3,90	ns	ns	ns	ns	*		ns	ns	***	*
7. Diyabet + Tarçın (500 mg/kg)	7	13,00 ± 5,77	ns	ns	ns	ns	**	ns		ns	*	***
8. Diyabet + Şeker Çayı	7	11,85 ± 3,18	ns	ns	ns	ns	**	ns	ns		**	**
9. Diyabet + Şeker Çayı + Tarçın	7	20,42 ± 2,69	*	ns	ns	ns	***	***	*	**		***
10. Tip I Diyabet	7	3,14 ± 0,37	***	***	***	***	ns	*	***	**	***	

ns $P>0.05$ * $P<0.05$ ** $P<0.01$ *** $P<0.001$



Şekil 4.16. Kontrol ve deney gruplarının homojenat GPx düzeyleri (nmol/min/ml)

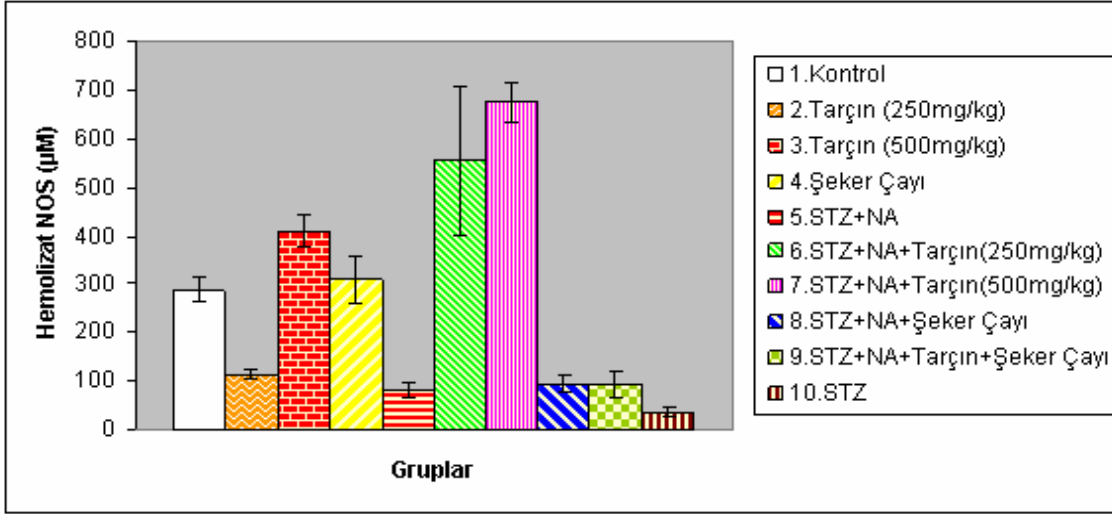
NOS

Hemolizat NOS aktivitesi, kontrol grubuna göre 3., 6. ve 7. gruplarda istatistiksel olarak ileri derecede önemli düzeyde ($P<0.001$) yüksek bulunurken; 2., 5., 8., 9. ve 10. gruplarda ise ileri derecede önemli düzeyde ($P<0.001$) düşük bulunmuştur (Tablo 4.16., Şekil 4.17.).

Tablo 4.16. Kontrol ve deney gruplarının hemolizat NOS değerleri ve bunların istatistiksel değerlendirilmeleri

Gruplar	n	Hemolizat NOS (μM)	İstatistiksel Değerlendirme										
			1. Grup	2. Grup	3. Grup	4. Grup	5. Grup	6. Grup	7. Grup	8. Grup	9. Grup	10. Grup	
1. Kontrol	7	287,85±23,72		***	**	ns	***	***	***	***	***	***	***
2. Tarçın Kontrol (250 mg/kg)	7	113,48±9,99	***		***	***	ns	***	***	***	ns	ns	ns
3. Tarçın Kontrol (500 mg/kg)	7	410,43±34,72	**	***		*	***	***	***	***	***	***	***
4. Şeker Çayı Kontrol	7	307,76±47,56	ns	***	*		***	***	***	***	***	***	***
5. Diyabet Kontrol	7	80,84±16,87	***	ns	***	***		***	***	***	ns	ns	ns
6. Diyabet + Tarçın (250 mg/kg)	7	554,76±153,5	***	***	***	***	***		**	***	***	***	***
7. Diyabet + Tarçın (500 mg/kg)	7	675,40±41,25	***	***	***	***	***	**		***	***	***	***
8. Diyabet + Şeker Çayı	7	93,09±17,62	***	ns	***	***	ns	***	***		ns	ns	ns
9. Diyabet + Şeker Çayı + Tarçın	7	91,79±27,43	***	ns	***	***	ns	***	***	ns		ns	ns
10. Tip I Diyabet	7	36,51±10,68	***	ns	***	***	ns	***	***	ns	ns		

ns $P>0.05$ * $P<0.05$ ** $P<0.01$ *** $P<0.001$



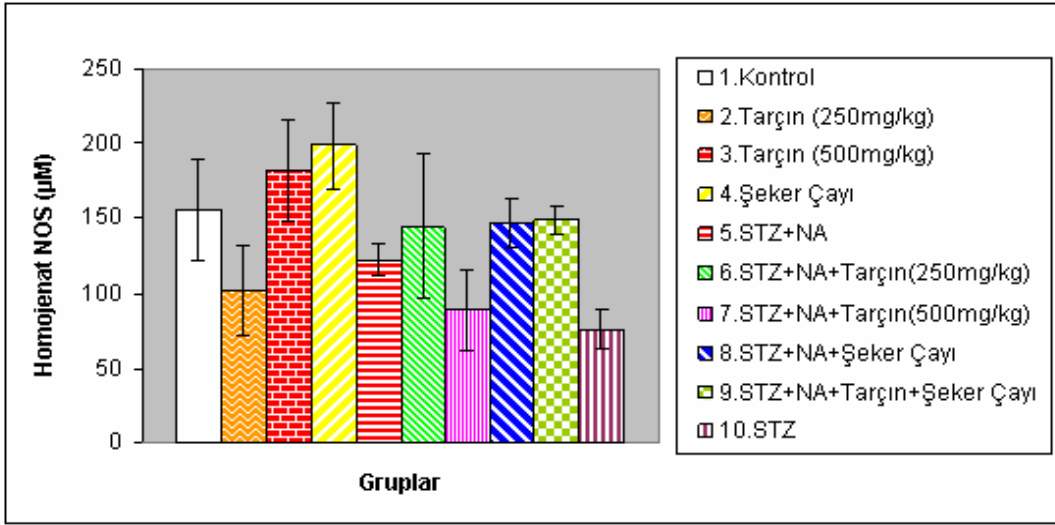
Şekil 4.17. Kontrol ve deney gruplarının Hemolizant NOS düzeyleri (µM)

Homojenat NOS aktivitesi, kontrol grubuna göre, 10 grupta istatistiksel olarak ileri derecede önemli düzeyde ($P<0.001$) düşük; 7. grupta çok önemli derecede ($P<0.01$) düşük; 2 grupta ise önemli derecede ($P<0.05$) düşük bulundu. Kontrol grubuna göre diğer gruplarda istatistiksel olarak fark bulunamadı. (Tablo 4.17., Şekil 4.18.).

Tablo 4.17. Kontrol ve deney gruplarının homojenat NOS değerleri ve bunların istatistiksel değerlendirilmeleri

Gruplar	n	Homojenat NOS (µM)	İstatistiksel Değerlendirme										
			1. Grup	2. Grup	3. Grup	4. Grup	5. Grup	6. Grup	7. Grup	8. Grup	9. Grup	10. Grup	
1. Kontrol	7	155,27±33,30		*	ns	ns	ns	ns	ns	**	ns	ns	***
2. Tarçın Kontrol (250 mg/kg)	7	101,46±29,94	*		***	***	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
3. Tarçın Kontrol (500 mg/kg)	7	181,95±33,90	ns	***		ns	**	ns	***	ns	ns	ns	***
4. Şeker Çayı Kontrol	7	198,54±29,35	ns	***	ns		***	*	***	*	*	*	***
5. Diyabet Kontrol	7	122,49±10,28	ns	ns	**	***		ns	ns	ns	ns	ns	ns
6. Diyabet + Tarçın (250 mg/kg)	7	144,89±47,40	ns	ns	ns	*	ns		*	ns	ns	ns	**
7. Diyabet + Tarçın (500 mg/kg)	7	89,19±26,96	**	ns	***	***	ns	*		**	**	**	ns
8. Diyabet + Şeker Çayı	7	146,90±16,01	ns	ns	ns	*	ns	ns	**		ns	ns	***
9. Diyabet + Şeker Çayı + Tarçın	7	148,83±9,31	ns	ns	ns	*	ns	ns	**	ns	ns	ns	***
10. Tip I Diyabet	7	76,34±13,21	***	ns	***	***	ns	**	ns	***	***	***	

ns $P>0.05$ * $P<0.05$ ** $P<0.01$ *** $P<0.001$



Şekil 4.18. Kontrol ve deney gruplarının Homojenat NOS düzeyleri (µM)

5. TARTIŞMA

Bu bölümde, tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan geleneksel şifalı bitkilerden biri olan Cinnamon'dan (tarçın) elde edilen ekstraktın ve kullanıldığı bölgede 'Şeker Çayı' olarak adlandırılan, hipoglisemik etkileri olduğu düşünülen bitkisel karışımın idrar kompozisyonuna, kan glukoz seviyesine, doku homojenat ve eritrosit hemolizat enzimleri ile oksidatif strese ve DNA'da meydana gelen hasarlara olan etkileri sırasıyla karşılaştırılıp, tartışılacaktır.

5.1. İlaç Olarak Verilen Maddelerin İdrar Kompozisyonları Üzerine Etkileri

Diyabete bağlı komplikasyonlar halen dünyada en önemli morbidite ve mortalite nedenleri arasındadır. Diyabete bağlı retinopati, nöropati, mikro ve makrovasküler hastalıklar önemli morbidite kaynakları olurken, nefropati bunlardan farklı olarak önemli bir mortalite nedenidir. Diyabetik nefropati, diyabetin seyirinde sık görülen bir komplikasyondur, hem tip 1, hem tip 2 diyabet için önemlidir ve ikisinde de kronik böbrek yetersizliğine neden olur. Diyabetle ilgili ölümlerin yaklaşık %10'u böbrekten kaynaklanır. Diyabet ile ilişkili çeşitli deneysel modellerde böbrek boyutunda, glomerüler filtrasyon hızında, renal kan akımında ve böbrek fonksiyonlarında belirgin bir artışa bağlı olarak böbrek lezyonlarında, idrar ile albümin atılımında artış olduğu bildirilmiştir (27, 91, 93).

Bu çalışmada, Kreatinin klerensi değerleri karşılaştırıldığında, kontrol grubu ile STZ verilmiş diyabetik grup (10. grup) arasında çok önemli düzeyde, STZ+NA verilmiş 5. grup ile arasında ise önemli düzeyde artış olduğu bulunurken, kontrol grubu ile diğer gruplar arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. İstatistiksel olarak anlamlı olmasada, kreatinin klerensi düzeylerinde; STZ+NA+Tarçın (250 mg/kg) verilen 6. grupta, STZ+NA+Tarçın (500 mg/kg) verilen 7. grupta, STZ+NA+Şeker Çayı verilen 8. grupta ve STZ+Şeker Çayı+Tarçın (250 mg/kg) verilen 9. grupta (tedavi grupları) diyabetik gruplara göre (5. ve 10. grup) azalma gözlenmiştir. Bu sonuçlar bize, STZ'nin neden olduğu kreatinin klerensindeki yükselmeyi, tarçın ve şeker çayının kontrol grubuna yaklaştırdığını göstermektedir. Yapılan bazı çalışmalarda, STZ ile oluşturulan diyabet gruplarında kreatinin klerensi değerlerinin arttığı gözlenmiştir (39,

47, 57, 87,). Bu sonuçlar bizim bulgularımızla uygunluk göstermektedir. Ancak tarçın ya da şeker çayı ekstraktlarının kreatin klerensi değerleri üzerine olan etkileriyle ilgili literatüre rastlanmamıştır.

5.2. İlaç Olarak Verilen Maddelerin Kan Glukoz Değerlerine Etkileri

Açlık ve tokluk kan glukoz konsantrasyonlarında, diyabetik kontrol grubu olarak planladığımız, yalnızca STZ'nin uygulandığı ve deneysel olarak tip 1 diyabete karşılık gelen 10. grupta 3. günden 13. haftaya kadar olan sürede yapılan ölçümlerde istatistiksel olarak $P < 0,001$ düzeyinde artış gözlenmiştir.

STZ+NA uyguladığımız ve yine diyabetik kontrol grubu olarak planladığımız deneysel olarak tip 2 diyabete karşılık gelen 5. grupta ki açlık kan glukoz değerlerinde ise, enjeksiyondan sonraki 3. günde ve 9. haftada çok önemli düzeyde artış; 3. haftada önemli düzeyde artış; 1, 2 ve 8. haftalarda da yine artış gözlenmiştir. 5 grupta, 10. grupta olduğu gibi istikrarlı bir artış ya da istatistiksel olarak devam eden anlamlı farklar olmasa da, haftalara göre grup ortalamalarında artışlar olmuştur. Bu sonuçlar da bize, 10. grupta kan glukoz konsantrasyonlarında gözlemlediğimiz artışı, 5. grupta NA'nın engellediğini göstermektedir. Nikotinamidin, diyabet önleyici (anti-diyabetojenik) özelliği bilinir ancak etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir (28, 78). Açlık kan glukoz değerlerinde, tarçının farklı dozları (250 mg/kg ve 500 mg/kg) ile tedavi edilmiş 6. ve 7. gruplarda, tedavinin 2. haftasında yapılan ölçümde istatistiksel olarak fark bulunamamıştır ancak her iki grupta da bir önceki ölçüme göre azalış mevcuttur. Şeker çayı ve Tarçın+Şeker Çayı ile tedavi edilmiş 8. ve 9. gruplarda ise yine tedavinin 2. haftasında yapılan ölçümde, tedaviye başlamadan yapılan ölçüme göre artış görülmüştür.

Tokluk kan glukoz değerlerinde, kontrol grubuna göre, 5. grupta 1. ve 9. haftalarda artış bulunmuştur. Tedavinin 2. haftasında (11. hafta) yapılan ölçümde ise 10. grup haricinde yalnızca 5. grupta önemli düzeyde artış gözlenmiştir. Şeker çayı ile tedavi edilen grupta ise tedavi aşamasına kadar olan süre içerisinde, 7. ve 9. haftalarda önemli düzeyde artış gözlenirken, yine 1. haftada da artış görülmüştür. Yapılan bir çalışmada STZ ile diyabet oluşturulmuş farelerde, STZ'nin yükselttiği kan glukoz

seviyelerinin tarçın kabuğu ekstraktının artan 3 farklı dozda uygulanması ile düştüğü ve değerlerin kontrol grubuna yaklaştığı görülmüştür (56). Alloksan ile diyabet oluşturulmuş tavşanlar ile yapılmış olan bir başka çalışmada ise; şeker çayını oluşturan bitkilerden biri olan zeytin yaprağı ekstraktının aktif bileşeni 'oleuropein' ile tedavi edilmiş grupta kan glukoz değerlerinin önemli derecede azaldığı belirtilmiştir (1).

5.3. İlaç Olarak Verilen Maddelerin Serum Değerleri Üzerine Etkileri

Bu çalışmadaki HbA_{1c} değerleri karşılaştırıldığında, yalnızca kontrol grubu ile 10. grup arasında çok önemli düzeyde artış bulunurken, kontrol grubu ile diğer gruplar arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. STZ-NA ile diyabet oluşturulmuş 5. grupta da, 10. grup kadar olmasa da kontrol grubuna göre artış gözlenmiştir. Bu sonuçlar da bize NA'nın, 5. grupta HbA_{1c} seviyesindeki artışı antidiyabetojenik özelliği ile bir dereceye kadar engellediğini göstermiştir (28). Ancak 10. grupta HbA_{1c} değerlerinde gözlemlediğimiz yüksek seviyeleri 5. grupta gözlemleyemedik 250 mg/kg tarçın, 500 mg/kg tarçın ve şeker çayı+tarçın (250 mg/kg) ile tedavi edilmiş diyabetik gruplarda (6., 7. ve 9. gruplarda), STZ+NA verilerek oluşturulmuş diyabetik kontrol grubuna (5. grup) göre azalma, şeker çayı ile tedavi edilen 8. grupta ise artma gözlenmiştir. Bu sonuç, STZ'nin neden olduğu HbA_{1c} seviyesindeki artışı, tarçın ve tarçın ile birlikte verilmiş olan şeker çayının bir dereceye kadar düşürdüğünü göstermektedir. STZ verilerek diyabetin indüklendiği Wistar sıçanlarla yapılan bir çalışmada, HbA_{1c} düzeyinin, diyabet oluşturulmuş grupta kontrol grubuna göre önemli derecede arttığı belirtilmiştir (29, 30, 87, 98). Yapılan başka bir çalışmada ise yine STZ ile diyabet oluşturulmuş sıçanlarda, cinnamaldehyd ile tedavi edilmiş grupta HbA_{1c} seviyesinin diyabetik kontrol grubuna göre azaldığı ve değerlerin kontrol grubuna yaklaştığı görülmüştür (86). Bu sonuçlar, bizim bulgularımız ile uygunluk göstermektedir. Diyabetik hastalarla yapılmış olan başka bir çalışmada ise; çalışmamızda tedavi amaçlı kullandığımız şeker çayına benzer olan, zeytin ve ceviz yaprağı gibi 4 çeşit bitki içeren 'glukolevel' isimli başka bir karışım, hastalara kullandıkları diyabetik ilaçlarla birlikte verildiğinde HbA_{1c} seviyelerini düşürdüğü gözlenmiştir (80).

Bu çalışmada trigliserit düzeyi bakımından, kontrol grubu ile tarçın kontrol (250 mg/kg) grubu (2. grup) ve 250 mg/kg tarçın ile tedavi edilmiş diyabetik grupta (6. grup) kontrol grubuna göre önemli düzeyde artış gözlenmiş, diğer gruplarla arasında fark bulunamamıştır. STZ ile diyabet oluşturulmuş sıçanlarla yapılan bir çalışmada, cinnamaldehyd ile tedavi edilmiş grupta trigliserit düzeyinin diyabetik kontrol grubuna göre düştüğü görülmüştür (86). Şeker çayının trigliserit düzeyine etkisi ile ilgili literatüre rastlanamamıştır.

Bu çalışmada kolesterol bakımından, kontrol grubu ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. STZ ile diyabet oluşturulmuş sıçanlarla yapılan bir çalışmada, total kolesterol düzeyinin diyabetik kontrol grubunda normal kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş, cinnamaldehyd ile tedavi edilmiş diyabetik grupta ise diyabetik kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur (86). Tip 2 diyabetli bireylerle yapılmış bir başka çalışmada ise, cinnamon alımından sonra kolesterol seviyesinin azaldığı bildirilmiştir (54). Şeker çayının kolesterol seviyesine etkisi ile ilgili literatüre rastlanamamıştır.

5.4. İlaç Olarak Verilen Maddelerin Hemolizat ve Homojenat Enzim Aktivitelerine Etkisi

Serbest radikaller hidroksil, süperoksit, nitrik oksit ve lipid peroksit radikalleri gibi değişik kimyasal yapılara sahiptir. Biyolojik sistemlerdeki en önemli serbest radikaller, oksijenden oluşan radikallerdir. Oksijen, süperoksit grubuna (O_2^-) bazı demir-kükürt içeren yükseltgenme-indirgenme enzimleri ve flavoproteinlerin etkisiyle indirgenir. Son derece etkin olan ve hücre hasarına yol açan süperoksit grubu, bakırlı bir enzim olan süperoksit dismutaz (SOD) aracılığında hidrojen peroksit (H_2O_2) ve oksijene çevrilir. Süperoksit grubundan daha zayıf etkili olan H_2O_2 , dokularda bulunan katalaz, peroksidaz ve glutatyon peroksidaz (GPx) gibi enzimlerle su ve oksijen gibi daha zayıf etkili ürünlere dönüştürülerek etkisiz kılınır (66).

Hemolizat SOD aktivitesi bakımından, kontrol grubu ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak fark bulunamamıştır. Yapılan bir çalışmada, fruktoz-indüklü oksidatif strese tarçın kabuğu ekstraktının hemolizatta etkilerine bakılmış ve fruktozla

beslenen grupta SOD aktivitesinin kontrol grubuna göre azaldığı, fruktozla beslenip tarçın kabuğu ekstraktı ile tedavi edilmiş gruplarda ise değerlerin artarak kontrol grubuna yaklaştığı görülmüştür (50). Alloksan ile diyabet oluşturulmuş tavşanlar ile yapılmış olan bir başka çalışmada ise; SOD aktivitesinin diyabetik kontrol grubunda düz kontrol grubuna göre arttığı, şeker çayını oluşturan bitkilerden biri olan zeytin yaprağı ekstraktının aktif bileşeni 'oleuropein' ile tedavi edilmiş grupta ise değerlerin azalarak kontrol grubuna yaklaştığı görülmüştür (1).

Homojenat SOD aktivitesi bakımından, kontrol grubuna göre STZ+NA (5. grup) ve yalnızca STZ verilmiş (10. grup) diyabetik kontrol gruplarında ve STZ+NA+Tarçın (250 mg/kg) verilen 6. grupta çok önemli düzeyde, STZ+NA+Tarçın (500 mg/kg) verilen 7. grupta önemli düzeyde azalma; STZ+NA+Şeker Çayı+Tarçın (250 mg/kg) verilen 9. grupta ise önemli düzeyde artma gözlenmiştir. Ayrıca STZ+NA uygulanmış diyabetik kontrol grubuna (5. grup) göre, tarçın ve şeker çayı ile tedavi edilmiş gruplarda (6., 7., 8. ve 9. gruplar) ise belirli oranlarda artış gözlenmiştir. Bu da bize, STZ'nin SOD aktivitesini azalttığını, tarçın ve şeker çayının ise SOD aktivitesindeki bu azalmayı arttırdığını göstermektedir. STZ ile diyabet oluşturulmuş sıçanlarla yapılan bir çalışmada SOD aktivitesinin diyabetik kontrol grubunda normal kontrol grubuna göre azaldığı, tedavi grubunda ise değerlerin kontrol grubuna yaklaştığı görülmüştür (48, 100). Yapılan bir çalışmada, fruktoz-indüklü oksidatif stresde tarçın kabuğu ekstraktının sıçan karaciğerinde etkilerine bakılmış ve fruktozla beslenen grupta SOD aktivitesinin kontrol grubuna göre azaldığı, fruktozla beslenip tarçın kabuğu ekstraktı ile tedavi edilmiş gruplarda ise değerlerin artarak kontrol grubuna yaklaştığı görülmüştür (50). Şeker çayının SOD aktivitesi üzerine etkisi ile ilgili literatüre rastlanmamıştır.

Birçok araştırmacı diyabetlilerde hastalık süresince lipid peroksidasyonu ürünlerinin arttığını ifade etmişlerdir. Lipid peroksidasyonunun ürünlerinden biri de MDA'dır. Bu peroksidasyon ürünü damarlarda yağlanmaya ve hücre hasarına neden olmaktadır (26). Hemolizat MDA aktivitesi bakımından, Tarçın (500 mg/kg) verilmiş 3. grupta, STZ+NA+Tarçın (500 mg/kg) verilmiş 7. grupta, STZ+NA+Şeker Çayı verilmiş 8. grupta, STZ+NA+Şeker Çayı+Tarçın (250 mg/kg) verilmiş 9. grupta ve STZ verilmiş 10. grupta, kontrol grubuna göre çok önemli düzeyde artış gözlendi. STZ ile diyabet

oluşturulmuş sıçanlarla yapılan bazı çalışmalarda, MDA aktivitesinin diyabetik kontrol grubunda normal kontrol grubuna göre arttığı, tedavi grubunda ise değerlerin azaldığı görülmüştür (26, 100). Allosan ile diyabet oluşturulmuş tavşanlar ile yapılmış olan bir çalışmada ise; plazma ve eritrosit MDA seviyelerinin şeker çayını oluşturan bitkilerden biri olan zeytin yaprağı ekstraktının aktif bileşeni 'oleuropein' ile tedavi edilmiş grupta diyabetik kontrol grubuna göre azaldığı görülmüştür (1).

Homojenat MDA aktivitesi bakımından, kontrol grubuna göre 250 mg/kg tarçın verilmiş 2. grup ile 500 mg/kg tarçın verilmiş 3. grupta çok önemli düzeyde azalma gözlenirken, STZ+NA+Tarçın (500 mg/kg) verilmiş 7. grupta, STZ+NA+Şeker Çayı verilmiş 8. grupta ve STZ verilmiş 10. grupta çok önemli düzeyde artış gözlenmiştir. Ancak STZ+NA verilmiş diyabetik kontrol grubuna (5. grup) göre; STZ+NA+Tarçın (250 mg/kg) verilmiş 6. grupta ve STZ+NA+Şeker Çayı+Tarçın (250 mg/kg) verilmiş 9. grupta azalma gözlenmiştir. Bu sonuçlar bize STZ'nin MDA seviyesini yükselttiğini, tarçının 250 mg/kg'lık dozunun ve yine aynı dozun şeker çay ile birlikte uygulanmasının (6. ve 9. gruplarda) ise STZ'nin yükselttiği MDA seviyesini belirli oranda düşürdüğünü göstermiştir. STZ ile diyabet oluşturulmuş sıçanlarla yapılmış bir çalışmada, antioksidatif özellikleri olan bir maddenin karaciğerde lipid peroksidasyonu ve antioksidant enzimler üzerine etkilerine bakılmış; MDA seviyesinin diyabetik kontrol grubunda normal kontrol grubuna göre arttığı gözlenmiştir (48).

Hemolizat katalaz aktivitesi bakımından, kontrol grubuna göre tarçının iki farklı dozunun (250 ve 500 mg/kg) verildiği 2. ve 3. gruplar ile STZ+NA+Tarçın (250 mg/kg) verilen 6. grupta çok önemli düzeyde artış gözlenirken, yalnızca STZ verilmiş diyabetik kontrol grubunda (10. grup) önemli düzeyde düşüş gözlenmiştir. Şeker Çayı verilmiş 4. grup ile STZ+NA+Şeker Çayı verilmiş 8. grupta ise artış gözlenmiş, diğer gruplar ile arasında istatistiksel olarak fark bulunamamıştır. Yapılan bir çalışmada, fruktoz-indüklü oksidatif streste tarçın kabuğu ekstraktının hemolizatta etkilerine bakılmış ve fruktozla beslenen grupta katalaz aktivitesinin kontrol grubuna göre azaldığı, fruktozla beslenip tarçın kabuğu ekstraktı ile tedavi edilmiş gruplarda ise değerlerin artarak kontrol grubuna yaklaştığı görülmüştür (50). SALEH A. ve arkadaşları ise tip I diyabetli sıçanlarda yapmış oldukları çalışmada, katalaz değerinde anlamlı bir değişiklik

olmadığını belirtmişlerdir (88). Alloksan ile diyabet oluşturulmuş tavşanlar ile yapılmış olan bir çalışmada; katalaz seviyelerinin diyabetik kontrol grubunda düz kontrol grubuna göre azaldığı, şeker çayını oluşturan bitkilerden biri olan zeytin yaprağı ekstraktının aktif bileşeni 'oleuropein' ile tedavi edilmiş grupta ise değerlerin artarak kontrol grubuna yaklaştığı görülmüştür (1).

Homojenat katalaz aktivitesi bakımından, kontrol grubu ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak fark bulunamamıştır. Ancak STZ+NA verilmiş (5. grup) ve yalnızca STZ verilmiş (10. grup) diyabetik kontrol gruplarında normal kontrol grubuna göre yükselme; STZ+NA+Tarçın (250 mg/kg) verilmiş 6. grupta, STZ+NA+Tarçın (500 mg/kg) verilmiş 7. grupta, STZ+NA+Şeker Çayı verilmiş 8. grupta ve STZ+NA+Şeker Çayı+Tarçın (250 mg/kg) verilmiş 9. grupta ise STZ+NA verilmiş diyabetik kontrol grubuna (5. grup) göre azalma görülmüştür. Bu sonuçlar da bize STZ'nin yükselttiği katalaz seviyesini, tarçın ve şeker çayının belirli oranlarda düşürdüğünü göstermiştir. STZ ile diyabet oluşturulmuş sıçanlarla yapılmış bir çalışmada, antioksidatif özellikleri olan bir maddenin karaciğerde lipid peroksidasyonu ve antioksidan enzimler üzerine etkilerine bakılmış; katalaz aktivitesinin diyabetik kontrol grubunda normal kontrol grubuna göre azaldığı gözlenmiştir (48). Yapılan bir çalışmada, fruktoz-indüklü oksidatif strese tarçın kabuğu ekstraktının sıçan karaciğerinde etkilerine bakılmış ve fruktozla beslenen grupta katalaz aktivitesinin kontrol grubuna göre azaldığı, fruktozla beslenip tarçın kabuğu ekstraktı ile tedavi edilmiş gruplarda ise değerlerin artarak kontrol grubuna yaklaştığı görülmüştür (50).

Hemolizat GPx aktivitesi bakımından, kontrol grubu ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak fark bulunamamıştır. Yapılan bir çalışmada, fruktoz-indüklü oksidatif stresde tarçın kabuğu ekstraktının hemolizatta etkilerine bakılmış ve fruktozla beslenen grupta GPx aktivitesinin kontrol grubuna göre azaldığı, fruktozla beslenip tarçın kabuğu ekstraktı ile tedavi edilmiş gruplarda ise değerlerin artarak kontrol grubuna yaklaştığı görülmüştür (50). Alloksan ile diyabet oluşturulmuş tavşanlar ile yapılmış olan bir çalışmada ise; GPx seviyelerinin diyabetik kontrol grubunda düz kontrol grubuna göre azaldığı, şeker çayını oluşturan bitkilerden biri olan zeytin yaprağı

ekstraktının aktif bileşeni 'oleuropein' ile tedavi edilmiş grupta ise değerlerin artarak kontrol grubuna yaklaştığı belirtilmiştir (1).

Homojenat GPx aktivitesi bakımından, kontrol grubuna göre, STZ+NA verilmiş (5. grup) ve yalnızca STZ verilmiş (10. grup) diyabetik kontrol gruplarında azalma; tarçın (250 mg/kg), tarçın (500 mg/kg), şeker çayı ve tarçın (250 mg/kg)+şeker çayı ile tedavi edilmiş gruplarda (6., 7., 8. ve 9. gruplarda) ise diyabetik kontrol gruplarına göre artma görülmüştür. STZ ile diyabet oluşturulmuş sıçanlarla yapılmış bir çalışmada, antioksidatif özellikleri olan bir maddenin karaciğerde antioksidant enzimler üzerine etkilerine bakılmış; GPx aktivitesinin diyabetik kontrol grubunda normal kontrol grubuna göre azaldığı gözlenmiştir (48). Yapılan bir çalışmada, fruktoz-indüklü oksidatif stresde tarçın kabuğu ekstraktının sıçan karaciğerinde etkilerine bakılmış ve fruktozla beslenen grupta GPx aktivitesinin kontrol grubuna göre azaldığı, fruktozla beslenip tarçın kabuğu ekstraktı ile tedavi edilmiş gruplarda ise değerlerin artarak kontrol grubuna yaklaştığı görülmüştür (50).

Oksidatif stres artmış oksidana maruz kalma ya da azalmış antioksidan kapasitesi olarak tanımlanabilir. Dokular oksidana maruz kalmayı minimum düzeye indirmek için antioksidanlara sahiptir ancak serbest oksijen radikallerinin aşırı üretiminde ya da varlığında bu koruyucu sistem yetersiz kalmakta ve oksidan hasar meydana gelmektedir (67). Yapmış olduğumuz çalışmada, hem eritrosit hemolizat hem de doku homojenatında ölçüm yaptığımız antioksidan enzim seviyelerinin; bazılarının hemolizat ölçümlerinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ve genel olarak bakıldığında homojenat ölçümlerinin daha anlamlı sonuçlar verdiği görülmüştür. Bu sonuçlar bize diyabetin uzun süreli etkilerinin ve hiperglisemi kaynaklı artmış oksidan seviyelerinin neden olduğu hasarın dokularda daha net bir şekilde görülebileceğini düşündürmüştür.

Hemolizat NOS aktivitesinde, kontrol grubuna göre, STZ+NA ve yalnızca STZ uygulanmış diyabetik kontrol gruplarında (5. ve 10. gruplar) çok önemli düzeyde azalma gözlenmiş; bu iki grup kendi arasında karşılaştırıldığında ise yalnızca STZ uygulanmış grupta STZ+NA uygulanmış gruba göre daha fazla düşüş görülmüştür. Bu sonuç bize yine NA'nın iyileştirici etkisi olduğunu düşündürmüştür. STZ+NA+Tarçın (250 mg/kg) uygulanmış 6. grupta ve STZ+NA+Tarçın (500 mg/kg) uygulanmış 7.

grupta STZ+NA uygulanmış diyabetik kontrol grubuna (5. grup) göre $P<0,001$ düzeyinde artış görülmüştür. Tarçının iki farklı dozu ile tedavi edilmiş bu iki grupta meydana gelen artış, tarçının NOS aktivitesi üzerine STZ indüklü diyabette olumlu etkileri olduğunu göstermiştir. Şeker Çayı ve Şeker Çayı+Tarçın (250 mg/kg) ile tedavi edilmiş 8. ve 9. grupta ise STZ+NA uygulanmış diyabetik kontrol grubuna (5. grup) göre bir fark bulunmamıştır. Bu da bize Şeker Çayı'nın NOS aktivitesi üzerine etkili olmadığını düşündürmüştür.

Homojenat NOS aktivitesinde, kontrol grubuna göre, STZ uygulanmış 10. grupta çok önemli düzeyde azalma gözlenmiştir. STZ+NA uygulanmış diyabetik kontrol grubunda da (5. grup) belirli oranda azalma gözlenmiştir ancak bu azalma STZ uygulanmış gruptaki (10. grup) kadar değildir. Bunun nedeni olarak da yine NA'nın iyileştirici etkisini gösterebiliriz. Tarçın (250 mg/kg), Şeker Çayı ve Şeker Çayı+Tarçın (250 mg/kg) ile tedavi edilmiş gruplarda (6., 8. ve 9.) STZ+NA uygulanmış diyabetik kontrol grubuna göre artma gözlenmiş ve değerlerin kontrol grubuna yaklaştığı görülmüştür. Bu sonuçlar bize düşük doz tarçının yalnız ve şeker çayı ile birlikte uygulandığında yararlı olabileceğini düşündürmüştür. STZ ile diyabet oluşturulmuş neonatal sıçanlarla yapılmış olan bir çalışmada NOS aktivitesinin diyabetik grupta, kontrol grubuna göre düştüğü, tedavi edilmiş grupta ise değerlerin artarak kontrol grubuna yaklaştığı görülmüştür (81). Tarçın ve şeker çayının NOS aktivitesi üzerine olan etkisi ile ilgili literatüre rastlanmamıştır.

DNA kırıklarının bir göstergesi olan Comet değerleri bakımından, kontrol grubu ile STZ verilmiş 10. grup arasında istatistiksel olarak önemli düzeyde artış bulunurken, diğer gruplarla arasında fark bulunamamıştır. İstatistiksel olarak fark bulunmamış olmasına rağmen STZ+NA (5. grup) uygulanmış diyabetik kontrol grubunda da, kontrol grubuna göre artma gözlenmiştir. Tarçın, şeker çayı ve tarçın+şeker çayı kombinasyonu ile tedavi edilmiş gruplarda (6., 7., 8. ve 9.) ise STZ+NA verilmiş diyabetik kontrol grubuna göre azalma görülmüştür. STZ ile diyabet oluşturulmuş sıçanlarla DNA hasarını belirlemek amacıyla yapılmış olan bir çalışmada, kuyruk uzunluğunun diyabetik kontrol grubunda, normal kontrol grubuna göre arttığı, hipoglisemik etkisi olduğu düşünülen bir bitki ekstraktı ile tedavi edilmiş olan grupta ise diyabetik kontrol

grubuna göre azaldığı ve değerlerin normal kontrol grubuna yaklaştığı görülmüştür (100). Glukoz düzenlenmesi bozulmuş (Impaired Glucose Regulation; IGR) ve yeni teşhis edilmiş Tip 2 diyabetli hastalarla yapılmış olan bir başka çalışmada ise, DNA kuyruk yüzdesinin IGR'li ve yeni teşhis edilmiş Tip 2 diyabetli hastalarda, normal glukoz toleransı gösteren kişilere göre, belirgin oranda arttığı görülmüştür (85). Bu bulgular da bizim bulgularımızda olduğu gibi diyabette DNA yapısında kırıklar oluştuğunu göstermektedir. Buna karşılık tarçın ve şeker çayının az da olsa bu kırıkları engellediği, başka bir deyişle DNA'yı koruduğunu söyleyebiliriz. Cinnamon ve şeker çayının Comet üzerine etkisi ile ilgili literatüre rastlanmamıştır.

6. SONUÇ

Çalışmamızda, STZ- NA ile sıçanlarda deneysel tip 2 diyabet oluşturuldu ve tedavi için, geleneksel şifalı bitkilerden biri olan tarçın kabuğu ekstraktı ve hipoglisemik etkileri olduğu düşünülen şeker çayı olarak adlandırılan bitki karışımının etkileri incelendi.

Tarçının; kreatinin klerensi ve HbA_{1c} seviyelerini, DNA hasarını, katalaz (hemolizat), GPx (karaciğer homojenatı), SOD (karaciğer homojenatı), NOS (hemolizat, karaciğer homojenatı) ve MDA (karaciğer homojenatı) düzeylerini etkileyerek, diyabetik grupların bu parametrelerini kontrol grubuna yaklaştırdığı, trigliserit ve kolesterol düzeylerinde ise artışa neden olduğu belirlendi.

Şeker çayının; kreatinin klerensi ve trigliserit seviyelerini, DNA hasarını, katalaz (hemolizat, karaciğer homojenatı), GPx (karaciğer homojenatı), SOD (karaciğer homojenatı) ve NOS (karaciğer homojenatı) düzeylerini etkileyerek, diyabetik grupların bu parametrelerini kontrol grubuna yaklaştırdığı, kolesterol düzeylerinde de artışa neden olduğu belirlendi.

Diyabette, kan glukoz düzeyi ve biyokimyasal parametreler üzerine olumlu etkilerini gözlediğimiz tarçının, yüksek kan glukozu ve oksidatif stresin neden olduğu DNA hasarını azaltarak olumlu yönde etki yaptığını belirledik.

Sonuç olarak, diyabet tedavisi için kullanılan tarçın kabuğundan elde edilen ekstraktın, diyabetin neden olduğu böbrek fonksiyon bozukluğu, kan ve serum parametreleri ve DNA hasarını, belirli oranda düzelttiği gözlenirken, bir bitki karışımı olan şeker çayının tip 2 diyabet tedavisinde tarçına oranla daha az etkili olduğu ancak tarçın ile birlikte uygulandığı grupta bazı parametreler üzerine daha etkili olduğu da belirlendi.

KAYNAKLAR DİZİNİ

1. Azzawie, H.F. and Saeed Alhamdani, M.S., 2006, Hypoglycemic and antioxidant effect of oleuropein in alloxan-diabetic rabbits, *Life Sciences*, 78, 1371-1377 p.
2. Altan, N., Sepici Dinçel, A. ve Koca, C., 2006, Diabetes mellitus ve oksidatif stres, *Türk Biyokimya Dergisi*, 31(2), 51-56 p.
3. Anderson, R.A., Broadhurst, C.L., Polansky, M.M., Schmidt, W.F., Khan, A., Flanagan, V.P., Schoene, N.W. and Graves, D.J., 2004, Isolation and characterization of polyphenol type-A polymers from cinnamon with insulin-like biological activity, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 52, 65-70 p.
4. Andersson, M., 2006, Chemically induced DNA damage in extended-term cultures of human lymphocytes, *Digital comprehensive summaries of Uppsala dissertations from the faculty of pharmacy*, 38, 1-40 p.
5. Atalay, M. and Laaksonen, D.E., 2002, Diabetes, oxidative stress and physical exercise, *Journal of Sports Science and Medicine*, 1, 1-14 p.
6. Bağrıaçık, N., 1999, Diabet ve Metabolizma Hastalıkları, *Türk Diabet ve Obezite Vakfı Yayınları*, 1, 57-73 ve 120-143 s.
7. Bakırel, T., Bakırel, U., Üstüner Keleş, O., Güneş Ülgen, S. and Yardibi, H., 2008, In vivo assessment of antidiabetic and antioxidant activities of rosemary (*Rosmarinus officinalis*) in alloxan-diabetic rabbits, *Journal of Ethnopharmacology*, 116, 64-73 p.
8. Başaran, A., 2005, *Tıbbi Biyoloji Ders Kitabı*, Güneş & Nobel Tıp Kitapevleri, Genişletilmiş 7. Baskı.
9. Bhogavan, N.V., 2001, *Medical Biochemistry*, Harcourt Academic Press, 4. Edition, 197-202 p.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

10. Bhor, V.M., Raghuram, N. and Sivakami, S., 2004, Oxidative damage and altered antioxidant enzyme activities in the small intestine of streptozotocin-induced diabetic rats, *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 36, 89-97 p.
11. Blasiak, J., Arabski, M., Krupa, R., Wozniak, K., Zadrozny, M., Kasznicki, J., Zurawska, M. and Drzewoski, J., 2004, DNA damage and repair in type 2 diabetes mellitus, *Mutation Research*, 554, 297-304 p.
12. Blumenthal, M., 1998, Walnut hull, *The Complete German Commission E Monographs*, Austin, TX, American Botanical Council, 381-397 p.
13. Bostancı, N., 1999, Şeker Hastalığı, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye, 2. Baskı.
14. Broca, C., Breil, V., Cruciani-Guglielmacci, C., Manteghetti, M., Rouault, C., Derouet, M., Rizkalla, S., Pau, B., Petit, P., Ribes, G., Ktorza, A., Gross, R., Reach, G. and Taouis, M., 2004, Insulinotropic agent ID-1101 (4-hydroxyisoleucine) activates insulin signaling in rat, *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 287, 463-471 p.
15. Buchanan, T.A., 2003, Pancreatic beta-cell loss and preservation in type 2 diabetes, *Clinical Therapeutics*, 25, 32-46 p.
16. Burtis, C.A. and Ashwood, E.R., 2005, Klinik Kimyada Temel İlkeler, Palme Yayıncılık, Beşinci Baskıdan Çeviri.
17. Burton-Freeman, B., 2005, Sex and cognitive dietary restraint influence cholecystokinin release and satiety in response to preloads varying in fatty acid composition and content, *The Journal of Nutrition*, 1407-1414 p.
18. Büyükbacı, A. ve El, S.N., 2008, Determination of in vitro antidiabetic effects, antioxidant activities and phenol contents of some herbal teas, *Plant Foods Hum Nutr*, 63, 27-33 p.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

19. Canadanovic-Brunet, J., Cetkovic, G., Djilas, S., Thumbas, V., Bogdanovic, G., Mandic, A., Markov, S., Cvetkovic, D. and Canadanovic, V., 2008, Radical scavenging, antibacterial, and antiproliferative activities of *Melissa officinalis* L. Extracts, *Journal of Medical Food*, 133-143 p.
20. Caner, A., Döşkaya, M., Değirmenci, A., Can, H., Baykan, Ş., Üner, A., Başdemir, G., Zeybek, U. and Gürüz, Y., 2008, Comparison of the effects of *Artemisia vulgaris* and *Artemisia absinthium* growing in western anatolia against trichinellosis (*Trichinella spiralis*) in rats, *Experimental Parasitology*, 119, 173-179 p.
21. Champe, P.C. and Harvey, R. A., 1997, *Biyokimya*, Nobel Tıp Kitapevi, 2. Baskı, VI. Ünite.
22. Chang, K.C., Tseng, C.D., Chou, T.F., Cho, Y.L., Chi, T.C., Su, M.J. and Tseng, Y.Z., 2006, Arterial stiffening and cardiac hypertrophy in a new rat model of type 2 diabetes, *European Journal of Clinical Investigation*, 36, 1-7 p.
23. Chang, K.C., Tseng, C.D., Wu, M.S., Liang, J.T., Tsai, M.S., Cho, Y.L. and Tseng, Y.Z., 2006, Aminoguanidine prevents arterial stiffening in new rat model of type 2 diabetes, *European Journal of Clinical Investigation*, 36, 528-535 p.
24. Chiasson, J.L., Gomis, R., Hanefeld, M., Josse, R.G., Karasik, A., Laakso, M., 1998, An international study on the efficacy of an α -glucosidase inhibitor to prevent type 2 diabetes in a population with impaired glucose tolerance: rationale, design, and preliminary screening data, *Diabetes Care*, 21, 1720-1725 p.
25. Coşkun, Ö., Kanter, M., Korkmaz, A. and Oter, Ş., 2005, Quercetin, a flavonoid antioxidant, prevents and protects streptozotocin-induced oxidative stress and β -cell damage in rat pancreas, *Pharmacological Research*, 51, 117-123 p.
26. Çelik, S. ve Yılmaz, Ö., 1999, Diyabetik ratlarda vitamin E'nin serum lipitleri ve lipit peroksidasyonu üzerine etkisi, *Tr. J. Biology*, 23, 39-46.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

27. Çoker, A., 2008, Pankreas transplantasyonu, Endokrinolojide Diyalog, 5, 36-39 s.
28. Değirmenci, İ., 1989, İzole sıçan pankreas perfüzyonunda klorpropamid ve streptozotocinin insülin hormonu biyosentezi ve salınımına etkileri, Yüksek Lisans Tezi, Anadolu Üniversitesi , Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 49 s.
29. Değirmenci, İ., Kalender, S., Üstüner, M.C., Kalender, Y., Güneş, H.V., Ünal, N. and Başaran, A., 2002, The effects of acarbose and *Rumex patientia* on liver ultrastructure in streptozotocin-induced diabetic (type II) rats, *Drugs Exptl. Clin. Res.* XXVIII, 6, 229-234 p.
30. Değirmenci, İ., Üstüner, M.C., Kalender, Y., Kalender, S. and Güneş, H.V., 2005, The effects of acarbose and *Rumex patientia* L. on ultrastructural and biochemical changes of pancreatic β cells in streptozotocin-induced diabetic rats, *Journal of Ethnopharmacology*, 97, 555-559 p.
31. Deliorman Orhan, D., Aslan, M., Sendogdu, N., Ergun, F. and Yesilada, E., 2005, Evaluation of the hypoglycemic effect and antioxidant activity of three *Viscum album* subspecies (European mistletoe) in streptozotocin-diabetic rats, *Journal of Ethnopharmacology*, 98, 95-102 p.
32. Emanuelli, B., Glondu, M., Filloux, C., Peraldi, P. and Obberghen, E.V., 2004, The potential role of SOCS-3 in the interleukin- β -induced desensitization of insulin signaling in pancreatic β -cells, *Diabetes*, 53, 97-103 p.
33. Garry, S., Nesslany, F., Aliouat, E., Haguenoer, J.M. and Marzin, D., 2003, Assesment of genotoxic effect of benzo[a]pyrene in endotracheally treated rat using the comet assay, *Mutation Research*, 534, 33-43 p.
34. Golubnitschaja, O., Moenkemann, H., Trog, D.B., Bloom, H.J. and De Vriese, A.S., 2006, Activation of genes inducing cell-cycle arrest and of increased DNA repair in the hearts of rats with early streptozotocin-induced diabetes mellitus, *Med Sci Monit*, 12(2), 68-74 p.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

35. Gray, A.M. and Flatt, P.R., 1999, Insulin-secreting activity of the traditional antidiabetic plant *Viscum album* (mistletoe), Journal of Endocrinology, 160, 409-414 p.
36. Grover, P., Banu, B.S., Devi, K.D. and Begum, S., 2001, In vivo genotoxic effects of mercuric chloride in rat peripheral blood leucocytes using comet assay, Toxicology, 167, 191-197 p.
37. Guillen, C., Navarro, P., Robledo, M., Valverde, A.M. and Benito, M., 2006, Differential mitogenic signaling in insulin receptor –deficient fetal pancreatic β -cells, Endocrinology, 147(4), 1959-1968 p.
38. Güneş, H.V., 2006, Moleküler Hücre Biyolojisi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Kaan Kitabevi, 2. Baskı.
39. Güneş, H.V., Değirmenci, İ., Aydın, M., Bozan, B., Aral, E., Tunali, Z., Üstüner, C., Erçakır, M., Başer, K.H.C., Başaran, A., 1999, The effects of *Rumex patientia* L. and *Urtica dioica* L. on some blood and urine parameters, and liver and kidney histology i diabetic rats, Tr. J. of Medical Sciences, 29, 227-232 p.
40. Hoffmann, H. and Speit, G., 2005, Assessment of DNA damage in peripheral blood of heavy smokers with the comet assay and the micronucleus test, Mutation Research, 581, 105-114 p.
41. <http://web.indstate.edu/thcme/mwking/diabetes.html>
42. <http://www.hypoglycemia.asn.au>, 2004, volume 20, Number 2.
43. <http://www.bab.com.tr/bscomet.html>
44. <http://hmgc.mcw.edu/images/Olivier/Proj-PTP-1B.jpg>

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

45. Jarvil-Taylor, K.J., Anderson, R.A. and Graves, D.J., 2001, A hydroxychalcone derived from cinnamon functions as a mimetic for insulin in 3T3-L1 adipocytes, *Journal of the American College of Nutrition*, 20, 4, 327-336 p.
46. Jay, D., Hitomi, H. and Griendling, K.K., 2006, Oxidative stres and diabetic cardiovascular complications, *Free Radical Biology & Medicine*, 40, 183-192 p.
47. Jensen, L.J.N., Denner, L., Schrijvers, B.F., Tilton, R.G., Rasch, R. and Flyvbjerg, 2006, Renal effects of a neutralising RAGE-antibody in long-term streptozotocin-diabetic mice, *Journal of Endocrinology*, 188, 493-501 p.
48. Jin, L., Xue, H., Jin, L., Li, S. and Xu, Y. 2008, Antioxidant and pancreas-protective effect of aucubin on rats with streptozotocin-induced diabetes, *European Journal of Pharmacology*, 582, 162-167 p.
49. Kanıgür, G., Tip II diyabetin genetik temeli, *Diabet Bilimi*, 1, 3, 100-105 s.
50. Kannappan, S. and Anuradha, C.V., 2008, Antiradical property of cinnamon reduces fructose-induced oxidative stress in rat liver, *Journal of Food Biochemistry*, 32, 216-233 p.
51. Kannappan, S., Jayaraman, T., Rajasekar, P., Ravichandran, M.K. and Anuradha, C.V., 2006, Cinnamon bark extract improves glucose metabolism and lipid profile in the fructose-fed rat, *Singapore Med J*, 47(10), 858-863 p.
52. Karataş, F., Karatepe, M. and Üstündağ, B., 2000, Tip II Diabetes Mellitus'lu hastaların serumunda vitamin A ve E miktarlarının yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) ile tayini, *T Klin Tıp Bilimleri*, 20, 66-72 p.
53. Khan, A. and Safdar, M., 2003, Role of diet, nutrients, spices and natural products in diabetes mellitus, *Pakistan Journal of Nutrition*, 2, 1, 1-12 p.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

54. Khan, A., Safdar, M., Khan, M.M.A., Khattak, K.N. and Anderson, R.A., 2003, Cinnamon improves glucose and lipids of people with type 2 diabetes, *Diabetes Care*, 26, 3215-3218 p.
55. Kim, S.H., Hyun, S.H. and Choung, S.Y., 2005, Anti-diabetic effect of cinnamon extract on blood glucose in db/db mice, *Journal of Ethnopharmacology*, 1-5 p.
56. Kwon, K.B., Kim, E.K., Jeong, E.S., Lee, Y.H., Lee, Y.R., Park, J.W., Ryu, D.G. and Park B.H., 2006, Cortex cinnamomi extract prevents streptozotocin and cytokine-induced β -cell damage by inhibiting NF- κ B, *World Journal of Gastroenterology*, 12(27), 4331-4337 p.
57. Landau, D., Israel, E., Rivkis, I., Kachko, L., Schrijvers, B.F., Flyvbjerg, A., Phillip, M. and Segev, Y., 2003, The effect of growth hormone on the development of diabetic kidney disease in rats, *Nephrol Dial Transplant*, 18, 694-702 p.
58. Lee, J., Chae, K., Ha, J., Park, B.Y., Lee, H.S., Jeong, S., Kim, M.Y. and Yoon, M., 2008, Regulation of obesity and lipid disorders by herbal extracts from *Morus alba*, *Melisa officinalis*, and *Artemisia capillaris* in high-fat diet-induced obese mice, *Journal of Ethnopharmacology*, 115, 263-270 p.
59. Lees Murdock, D.J., Barnett, Y.A. and Barnett, C.R., 2004, DNA damage and cytotoxicity in pancreatic β -cells expressing human CYP2E1, *Biochemical Pharmacology*, 68, 523-530 p.
60. Liu, M., Liberzon, A., Won Kong, S., Lai, W.R., Park, P.J., Kohane, I.S. and Kasif, S., 2007, Network-based analysis of affected biological processes in type 2 diabetes models, *Plos Genetics*, 3, 6, 958-972 p.
61. Mahler, R.J. and Adler, M.L., 2007, Type 2 diabetes mellitus: update on diagnosis, pathophysiology, and treatment, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 84(4), 1165-1171 p.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

62. Mang, B., Wolters, M., Schmitt, B., Kelb, K., Lichtinghagen, R., Stichtenoth, D.O. and Hahn, A., 2006, Effect of cinnamon extract on plasma glucose, HbA1c, and serum lipids in diabetes mellitus type 2, *European Journal of Clinical Investigation*, 36, 340-344 p.
63. Marquina, M.A., Corao, G.M., Araujo, L., Buitrago, D. and Sosa, M., 2002, Hyaluronidase inhibitory activity from the polyphenols in the fruit of blackberry (*Rubus fruticosus* B.), *Fitoterapia*, 73, 727-729 p.
64. Mencherini, T., Picerno, P., Scesa, C. and Aquino, R., 2007, Triterpene, antioxidant, and antimicrobial compounds from *Melissa officinalis*, *J. Nat. Prod.*, 70, 1889-1894 p.
65. Mendiola-Cruz, M.T. and Morales-Ramirez, P., 1999, Repair kinetics of gamma-ray induced DNA damage determined by the single cell gel electrophoresis assay in murine leukocytes in vivo, *Mutation Research*, 433, 45-52 p.
66. Mercan, U., 2004, Toksikolojide serbest radikallerin önemi, *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 15, 1-2, 91-96 s.
67. Mihmanlı, A., Güneylioğlu, D., Özşeker, F., Arslan, S., Özgel, M. ve Akkaya, E., 2003, Astımlı hastalarda serbest oksijen radikalleri ve antioksidanların aktiviteleri, *Toraks Dergisi*, 4 (3), 264-268 s.
68. Mirsky, N., Anderson, R.A. and Yannai, S., 2005, Spices, medicinal plants and yeasts as dietary sources for antioxidants, lipid lowering and hypoglycemic materials, *BARD Final Scientific Report*, Cover Page, 1-8 p.
69. Nakamura, T., Terajima, T., Ogata, T., Ueno, K., Hashimoto, N., Ono, K. and Yano, S., 2006, Establishment and pathophysiological characterization of type 2 diabetic mouse model produced by streptozotocin and nicotinamide, *Biol. Pharm. Bull.*, 29(6), 1167-1174 p.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

70. Nelson, D.L. and Cox, M.M., 2005, Lehninger Biyokimyannın İlkeleri, Palme Yayıncılık, 3. Baskıdan Çeviri.
71. Novelli, M., Fabregat, M.E., Fernandez-Alvarez, J., Gomis, R. and Masiello, P., 2001, Metabolic and functional studies on isolated islets in a new rat model of type 2 diabetes, *Molecular and Cellular Endocrinology*, 175, 57-66 p.
72. Novelli, M., Pocai, A., Lajoix, A.D., Befly, P., Bezi, D., Marchetti, P., Gross, R. and Masiello, P., 2004, Alteration of β -cell constitutive NO synthase activity is involved in the abnormal insulin response to arginine in a new rat model of type 2 diabetes, *Molecular and Cellular Endocrinology*, 219, 77-82 p.
73. Özata, M. ve Yöner, A., 2006, Endokrinoloji Metabolizma ve Diabet, İstanbul Medikal Yayıncılık, 1. Baskı, 275-343 s.
74. Özyazgan, S., Diyabetin vasküler etkileri: Sıçan aortu ve internal mammarian arter çalışmalarımızdan örnekler, İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji A.B.D., 18-27 s.
75. Pereira, J.A., Oliveira, I., Sousa, A., Ferreira, I.C.F.R., Bento, A. and Estevinho, L., 2008, Bioactive properties and chemical composition of six walnut (*Juglans regia* L.) cultivars, *Food and Chemical Toxicology*, 1-9 p.
76. Pirie, F.J., Omar, M., Motala, A.A. and Amod, A., 1996, The Genetics of non insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) in Africa, *Int. J. Diab. Dev. Countries*, 16, 36-40 p.
77. Qin, B., Nagasaki, M., Ren, M., Bajotto, G., Oshida, Y. and Sato, Y., 2003, Cinnamon extract (traditional herb) potentiates in vivo insulin-regulated glucose utilization via enhancing insulin signaling in rats, *Diabetes Research and Clinical Practice*, 62, 139-148 p.

78. Roche, E., Jones, J., Arribas, M.I., Leon-Quinto, T. and Soria, B., 2006, Role of small bioorganic molecules in stem cell differentiation to insulin-producing cells, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 14, 6466-6474 p.
79. Safdar, M., Khan, A., Khattak, M.M.A.K. and Siddique, M., 2004, Effect of various doses of cinnamon on blood glucose in diabetic individuals, *Pakistan Journal of Nutrition*, 3(5), 268-272 p.
80. Said, O., Fulder, S., Khalil, K., Azaizeh, H., Kassis, E. and Saad, B., 2007, Maintaining a physiological blood glucose level with 'glucoselevel', a combination of four anti-diabetes plants used in the traditional Arab herbal medicine, *Oxford Journals*, 1-8 p.
81. Sartoretto, J.L., Melo, G.A.N., Carvalho, M.H.C., Nigro, D., Passaglia, R.T., Scavone, C., Cuman, R.K.N. and Fortes, Z.B., 2005, Metformin treatment restores the altered microvascular reactivity in neonatal streptozotocin-induced diabetic rats increasing NOS activity, but not NOS expression, *Life Sciences*, 77, 2676-2689 p.
82. Sliwiska, A., Blasiak, J. and Drzewoski, J., 2006, Effect of gliclazide on DNA damage in human peripheral blood lymphocytes and insulinoma mouse cells, *Chemico-Biological Interactions*, 162, 259-267 p.
83. Solomon, T.P.J. and Blannin, A.K., 2007, Effect of short-term cinnamon ingestion on in vivo glucose tolerance, *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 1-7 p.
84. Somova, L.I., Shode, F.O., Ramnandan, P. and Nadar, A., 2003, Antihypertensive, antiatherosclerotic and antioxidant activity of triterpenoids isolated from *Olea europaea*, subspecies *africana* leaves, *Journal of Ethnopharmacology*, 84, 299-305 p.
85. Song, F., Jia, W., Yao, Y., Hu, Y., Lei, L., Lin, J., Sun, X. and Liu, L., 2007, Oxidative stress, antioxidant status and DNA damage in patients with impaired glucose regulation and newly diagnosed type 2 diabetes, *Clinical Science*, 112, 599-606 p.
86. Subash Babu, P., Prabuseenivasan, S., Ignacimuthu, S., 2007, Cinnamaldehyde-A potential antidiabetic agent, *Phytomedicine*, 14, 15-22 p.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

87. Suzuki, R., Okada, Y. and Okuyama, T., 2005, The favorable effect of style of *Zea mays* L. on streptozotocin induced diabetic nephropathy, Biol. Pharm. Bull., 28, 5, 919-920 p.
88. Şimşek, C., 2005, Stevia rebaudiana (Bertoni) ekstresi ve N-Nitro-L-Arginin (L-NNA)'in, deneysel diyabet ve nitrik oksit sentaz üzerine etkileri, Yüksek Lisans Tezi, ESOGÜ, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 102 s.
89. Şimşek, I., Aytakin, F., Yeşilada, E. ve Yıldırım, Ş., 2004, Anadolu'da halk arasında bitkilerin kullanılış amaçları üzerinde etnobotanik bir çalışma, 14. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı, Bildiriler, Eskişehir, 434-457 p.
90. Topal, Ü., Sasaki, M., Goto, M. and Otlas, S., 2007, Chemical compositions and antioxidant properties of essential oils from nine species of Turkish plants obtained by supercritical carbon dioxide extraction and steam distillation, International Journal of Food Sciences and Nutrition, 1-16 p.
91. Tuğrul, A., 2002, Diyabetik nefropati, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 19, 2, 113-121 s.
92. Tuğrul, A., 2007, Tip 2 diabetes mellitus, Sendrom, 19, 6, 88-93 s.
93. Tunçdemir, M. ve Öztürk, M., 2002, Octreotide'nin yenidoğan streptozotocin diyabetik sıçan böbreği ve IGF-1 düzeyleri üzerine etkileri, Cerrahpaşa Tıp Dergisi, 33, 2, 118-125 s.
94. Ünsal, N., 2007, Tip 1 Diyabetes Mellituslu çocuklarda ve adölesanlarda komplikasyonların ve otoimmün hastalıkların retrospektif değerlendirilmesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Aile Hekimliği Uzmanlık Tezi.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

95. Üstüner, M.C., 1999, Tip II diyabetli deney hayvanlarında akarboz ve Romex patientia L. (Labada)'nın etkileri, Yüksek Lisans Tezi, ESOGÜ, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
96. Vardı, N., Uçar, M., Iraz, M. ve Öztürk, F., 2003, Deneysel diyabetin sıçan endokrin pankreasında oluşturduğu morfolojik değişiklikler, T Klin Tıp Bilimleri, 23, 27-32 s.
97. Verspohl, E.J., Bauer, K. and Neddermann, E., 2005, Antidiabetic effect of *Cinnamomum cassia* and *Cinnamomum zeylanicum* in vivo and in vitro, Phytotherapy Research, 19, 203-206 p.
98. Wei-kai, H., Yu-xin, X., Li, Z., Hong, L., Xin-guo, H., Yu-xin, X., Ting, Y., Fu-yu, X., Jun, S., Chun-li, F., Wen-wen, Z. and Li, C., 2007, Influence of blood glucose on the expression of glucose transporter proteins 1 and 3 in the brain of diabetic rats, Chin Med J, 120, 19, 1704-1709 p.
99. Wojewodzka, M., Gradzka, I. and Buraczewska, I., 2002, Modified neutral comet assay for human lymphocytes, Nukleonika, 47(1), 1-5 p.
100. Wu, H., Guo, H. and Zhao, R., 2006, Effect of Lycium barbarum polysaccharide on the improvement of antioxidant activity and DNA damage in NIDDM rats, The Pharmaceutical Society of Japan, 126(5), 365-371 p.
101. Yenigün, M., 1995, Diabetes Mellitus, 273-288 s.
102. Yenigün, M., 1995, Her Yönü İle Diabetes Mellitus, Haseki Hastanesi Vakfı Yayını, II, 8-80 s.

ÖZGEÇMİŞ

Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : Özlem SAĞLAM
Doğum tarihi ve yeri : 06/09/1982-İZMİT
Uyruğu : T.C.
Medeni durumu : Bekar
İletişim adresleri : Atatürk Bulvarı Damla Sitesi A Blok No:207 Kat:9/18
26020 - ESKİŞEHİR - saglam_oz@yahoo.com

Eğitim Durumu

İlk ve orta öğretim : Piri Reis İlköğretim Okulu
Lise : Fatsa Lisesi (Yabancı Dil Ağırlıklı)
Lisans : Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi
Biyoloji Bölümü
Yüksek Lisans : Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı (devam etmekte)

Bilimsel Etkinlikler

Projeler : Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenen “STZ-NA İle Diyabet Oluşturulan Sıçanlarda Cinnamon ve Şeker Çayı (Bitki Karışımı) Ekstraktlarının DNA Hasarı ve IRS-1, IR- β ile IP3-Kinaz Ekspresyonu Üzerine Etkileri” başlıklı 200711031 nolu proje halen devam etmektedir.

Katılan kurslar ve eğitim programları : TV. Deneysel Hayvan Çalışmaları Temel Eğitim Günleri’