

T.C  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DİYABET OLUŞTURULAN RATLARDA KURKUMİNİN  
BAZI PLAZMA SİTOKİN DÜZEYLERİ ÜZERİNE ETKİSİ

Ülkü SAYGILI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Nurcan DÖNMEZ

KONYA

2018

T.C

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DİYABET OLUŞTURULAN RATLARDA KURKUMİNİN  
BAZI PLAZMA SİTOKİN DÜZEYLERİ ÜZERİNE ETKİSİ

Ülkü SAYGILI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Nurcan DÖNMEZ

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından  
17102021 proje numarası ile desteklenmiştir.

S.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne

Ülkü SAYGILI tarafından savunulan bu çalışma, jürimiz tarafından Fizyoloji (Vet) Anabilim Dalında Yüksek Lisans tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı:

Prof. Dr. Ercan KESKİN

Selçuk Üniversitesi

Danışman:

Prof. Dr. Nurcan DÖNMEZ

Selçuk Üniversitesi

Üye:

Çiğdem ALTINSAAT

Ankara Üniversitesi

ONAY:

Bu tez, Selçuk Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili 2,5cm maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu ..... tarih ve ..... sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Ender ERDOĞAN

Enstitü Müdürü

## ÖNSÖZ

“Deneysel Diyabet Oluşturulan Ratlarda Kurkuminin Bazı Plazma Sitokin Düzeyleri Üzerine Etkisi” adlı yüksek lisans tez çalışmasında; başta danışmanım Prof. Dr. Nurcan DÖNMEZ’e, Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Zafer DURGUN’a, çalışmalarım boyunca desteğini esirgemeyen Prof. Dr. Ercan KESKİN’e, Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi’nin tüm çalışanlarına, projenin gerçekleşebilmesi için maddi olarak destek sağlayan S.Ü. Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü’ne, sevgili arkadaşlarım Arş. Gör. Büşra ALTINEL’e, Arş. Gör. İrem AYRAN’a, hayatım boyunca her zaman yanımda olan ve manevi desteklerini esirgemeyen sevgili aileme teşekkürlerimi sunarım.



# İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR .....	v
Özet.....	vi
Summary.....	vii
<b>1. GİRİŞ.....</b>	<b>1</b>
1.1. Diabetes Mellitus .....	2
1.1.1. Tanım ve Prevelansı .....	2
1.1.2. Tanı Kriterleri .....	3
1.1.3. Sınıflandırma .....	4
1.1.4. Belirti ve Bulgular .....	6
1.2. Pankreas ve Yapısı.....	7
1.2.1. Glukagon.....	8
1.2.2. İnsülin .....	8
1.3. Sitokinler.....	15
1.3.1. Tanım ve Genel Özellikleri.....	16
1.3.2. Diabetes Mellitus ve Sitokinler .....	20
1.4. Kurkumin .....	21
1.4.1. Kurkuminin Genel Özellikleri .....	21
1.4.2. Kurkuminin Kimyasal ve Biyolojik Etkileri.....	23
1.4.3. Kurkuminin Diabetes Mellitus Üzerine Etkisi .....	25
1.5. Deneysel Diyabet Oluşturulması ve Streptozotosin (STZ).....	26
<b>2. GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>29</b>
2.1. Gereç .....	29
2.2. Yöntem.....	29
2.3. Plazma Biyokimyasal Parametrelerin Belirlenmesi .....	30
2.4. Serum Sitokin Düzeylerinin Belirlenmesi .....	30

2.5. İstatistiksel Analizler .....	31
<b>3. BULGULAR .....</b>	<b>32</b>
<b>4. TARTIŞMA.....</b>	<b>35</b>
<b>5. SONUÇ VE ÖNERİLER .....</b>	<b>41</b>
<b>6. KAYNAKLAR.....</b>	<b>42</b>
<b>7. EKLER .....</b>	<b>48</b>
<b>8. ÖZGEÇMİŞ .....</b>	<b>49</b>



## **ŞİMGELER VE KISALTMALAR**

<b>ADA:</b>	Amerikan Diyabet Birliği
<b>CRP:</b>	C-reaktif protein
<b>DM:</b>	Diabetes Mellitus
<b>Tip 1 DM:</b>	Tip 1 Diabetes Mellitus
<b>Tip 2 DM:</b>	Tip 2 Diabetes Mellitus
<b>GDM:</b>	Gestasyonel Diabetes Mellitus
<b>HbA1c:</b>	Glikohemoglobin
<b>IDDM:</b>	İnsüline Bağımlı Diabetes Mellitus
<b>IL-1:</b>	İnterlökin 1
<b>IL-6:</b>	İnterlökin 6
<b>IL-10:</b>	İnterlökin 10
<b>IGT:</b>	Bozulmuş Glikoz Tolerans
<b>IRS:</b>	İnsülin Reseptör Substratı
<b>LDL:</b>	Düşük Molekül Ağırlıklı Lipoprotein
<b>OGTT:</b>	Oral Glikoz Tolerans Testi
<b>STZ:</b>	Streptozotosin
<b>TEMĐ:</b>	Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
<b>TNF:</b>	Tümör Nekroz Faktör
<b>SVO:</b>	Serabravasküler olay
<b>HLA-II:</b>	İnsan Lökosit Antijen
<b>TURDEP:</b>	Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması
<b>WHO:</b>	Dünya Sağlık Örgütü
<b>KOAH:</b>	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

## ÖZET

T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

### **Diyabet Oluşturulan Ratlarda Kurkuminin Bazı Plazma Sitokin Düzeyleri Üzerine Etkisi**

Ülkü SAYGILI

Fizyoloji Ana Bilim Dalı

YÜKSEK LİSANS TEZİ

KONYA - 2018

Bu çalışma; insanlarda ve hayvanlarda akut ve kronik çok sayıda sistem üzerine olumsuz etkileri olan Diabetes Mellitus'ta, kurkumin verilmesinin bazı plazma sitokinleri ve insülin düzeyine etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmada canlı ağırlıkları birbirine yakın 30 adet yetişkin erkek Wistar Albino sıçan kullanıldı. Denemede kullanılan denekler Kontrol (K), Diyabet (D), Kurkumin (C) ve Diyabet + Kurkumin (DC) olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Bütün gruplar deneme boyunca standart sıçan yemi ile beslendi. Kontrol grubunda yer alan sıçanlara bir müdahale yapılmadı. D ve DC gruplarına 60 mg/kg STZ intraperitoneal enjeksiyon ile tek doz olarak uygulandı. C ve DC grubuna 50 mg/kg canlı ağırlık/gün kurkumin gavaj yoluyla verildi. Deneme dört hafta boyunca devam etti.

Araştırmada deneme sonunda gruplardaki deneklerden alınan kan örneklerinde L-6, IL-10, insülin, TNF- $\alpha$ , CRP düzeyleri belirlendi. IL-6 düzeyinin diyabet oluşturulan sıçanlarda diğer üç gruba göre önemli ( $p<0.05$ ) oranda arttığı belirlendi. Kurkumin uygulanan grupta belirlenen IL-6 düzeyi kontrole benzerken, diyabet oluşturulduktan sonra kurkumin takviyesi yapılan DC grubunda ise IL-6 düzeyinin D grubuna göre önemli oranda düşük olduğu, K ve C gruplarından elde edilen düzeylere ise yaklaştığı gözlemlendi ( $p<0.05$ ). IL-10 düzeyinin C grubunda D grubuna kıyasla daha yüksek olduğu, D grubuna kurkumin takviyesinden sonra DC grubunda da IL-10 seviyesinin önemli ( $p<0.05$ ) oranda arttığı belirlendi. Diyabet grubunda CRP diğer üç gruba göre anlamlı bir şekilde yüksek iken insülin düzeyi ise belirgin bir şekilde düşük olarak belirlendi ( $p<0.05$ ).

Sonuç olarak, STZ ile deneysel diyabet oluşturulan sıçanlarda kurkumin uygulamasının sağlıklı sıçanlarda olumsuz bir etki oluşturmamasının yanı sıra diyabetlilerde meydana gelen olumsuz etkileri hafifletmesi bakımından dikkate değer görünmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Diabetes Mellitus; Sitokin; Kurkumin; Rat; İnsülin.



## SUMMARY

T.C.

SELÇUK UNIVERSITY HEALTH SCIENCES INSTITUTE

### The Effect of Curcumin On Some Plasma Cytokine

#### Levels at Experimental Diabetic Rats

Ülkü SAYGILI

Department of Physiology

MASTER THESIS

KONYA - 2018

In this study; The aim of this study was to determine the effect of curcumin administration on some plasma cytokines and insulin levels in Diabetes Mellitus which had negative effects on many acute and chronic system in humans and animals.

In this study, 30 adult male Wistar albino rats, whose weights were similar to each other, were used. Experimental animals were divided into four groups as Control (K), Diabetes (D), Curcumin (C) and Diabetes+Curcumin (DC). All groups were fed with standard rat feed throughout the trial. The rats in the control group did not receive any intervention. D and DC groups were administered as a single dose with 60 mg / kg STZ intraperitoneal injection. The experiment was continued for 4 weeks.

IL-6, IL-10, insulin, TNF- $\alpha$ , CRP levels were determined in the blood samples taken from the subjects in the study at the end of the study. It was determined that IL-6 level increased significantly in diabetic rats compared to the other three groups ( $p < 0.05$ ). The level of IL-6 in the group treated with curcumin was similar to that of control. After the formation of diabetes, the level of IL-6 in the DC group of curcumin supplementation was significantly lower than that of group D, whereas the levels obtained from groups K and C were similar ( $p < 0.05$ ). IL-10 level was higher in group C than in group D, and D-group increased significantly ( $p < 0.05$ ). In the diabetes group, CRP was significantly higher than the other three groups and insulin level was significantly lower ( $p < 0.05$ ).

As a result, curcumin application was not observed to have a negative effect on STZ-induced diabetic rats. Moreover, curcumin application seems to be significant in terms of relieving the negative effects of diabetes.

**Key Words:** Diabetes Mellitus; Cytokine; Curcumin; Rat; Insulin.

## 1. GİRİŞ

Diabetes Mellitus (DM), pankreastaki beta hücrelerinin salgıladığı insülin hormonunun tamamen/kısmen yetersizliği veya insülin direncinin gelişmesi sonucunda oluşan karbonhidrat, protein, yağ, metabolizmasında bozulmalara sebep olan endokrin ve metabolik bir hastalıktır (Sevinç 2015). Oldukça önemli ve progresif bir durum olmasıyla birlikte, yeterli kontrol sağlanamadığında birçok ciddi akut ve kronik komplikasyonlara sebep olarak hem bireyi hem de toplumu etkileyen bir sağlık problem olarak karşımıza çıkmaktadır (Tanrıverdi ve ark 2013). Günümüzde hızlı bir artış ile seyreden DM, dünya genelinde ölüm nedenleri sıralaması incelendiğinde; iskemik kalp hastalıkları, SVO, alt solunum yolu enfeksiyonları, KOAH, diyareye sebep olan hastalıklar, AIDS ve solunum yolu kanserlerinin ardından sekizinci sırada bulunmaktadır (WHO 2016).

DM'de birçok gen ve gen bölgeleri hastalığın gelişimine katkıda bulunmasıyla birlikte, genetik duyarlılığa sahip olan sitokinlerin insülin direncinde görev aldığı bildirilmektedir. Hastalıkların fizyopatolojisinde güçlü ve terapötik potansiyel etkiye sahip olan sitokinler, immun sistemdeki hücrelerin işlevlerini kontrol eden ve inflamatuvar cevabı destekleyerek birçok fizyolojik cevapta önemli rol oynayan kimyasal habercilerdir. Periferik ve merkezi sinir sistemindeki inflamatuvar yanıtların bazı patolojik hasarlı bölgelerin gelişiminde anahtar bir rol oynadığı bilinmektedir. Bunlar hem pro hem de anti-inflamatuvar sitokinlerdir. Bilinen en önemli pro inflamatuvar ajanlar, IL-6 ve TNF- $\alpha$ 'dır. Antiinflamatuvar sitokinler ise proinflamatuvar sitokinlerin kontrolünde düzenleyici rol oynayan moleküllerdir (Oğuzkan 2014). IL-6 seviyesi obezitede, bozulmuş glikoz toleransında ve insülin direnci gelişmesi ile pozitif korelasyon göstermekte, kilo kaybı meydana geldiğinde ise düşmektedir. Plazma IL-6 seviyesi, Tip 2 diabetes mellitus gelişimi açısından prediktif özelliğe sahiptir. Bununla birlikte IL-6; CRP sentezinin önemli bir regülatörü ve uyarandır (Emral 2006). IL-10, antiinflamatuvar sitokinler arasında en önemlisidir (Oğuzkan 2014).

Proinflamatuvar özelliklere sahip Tümör Nekroz Faktör' ün (TNF), dolaylı olarak insülin direnci patogenezinde ve obezitede görev aldığı için Tip 2 diyabet gelişiminde rolü bildirilmiştir (Emral 2006, Alp ve ark 2012, Oğuzkan 2014). CRP, kan plazmasında bulunan bir protein olup akut faz inflamasyon yanıtında bir belirteçdir (Scherer ve Neumaier 2001). Bu proteininin önemi, bazal yoğunluğunun akut faz yanıtı sonrasında çok

kısa sürede çok yüksek değerlere yükselmesi ve uyarının bitiminde ise hemen normal bazal değerlere düşebilme özelliğidir (Husain ve ark 2002).

Bu parametreler çoğunlukla inflamasyon, sepsis durumu ve sepsisin şiddetini göstermekte kullanılmaktadır (Pavoa 2002).

Diyabetin tedavisinde insülin ve çeşitli sentetik anti-diyabet ilaçları yoğun olarak kullanılmaktadır. Fakat birçoğunun yan etki göstermeden uzun süreli glisemik kontrol sağlamada yetersiz kaldıkları bildirilmektedir. Son yıllarda, diyabet ve diyabetin komplikasyonlarına yönelik tedavi girişimlerinde bitkisel ürünlerin kullanımına yönelik yoğun çalışmalar yapılmaktadır (Demir ve ark 2015).

Kurkumin, Asya ülkelerinde yaygın olarak kullanılan, Zingiberaceae ailesinden biri olan *Curcuma longa* bitkisinden izole edilen sarı renkli bir bileşiktir (Koçyiğit 2016, Yalçın ve ark 2017). Köri, hardal ve zerdeçal içeriğinde bol miktarda kurkumin bulunmaktadır (Koçyiğit 2016, Yalçın ve ark 2017) Antiinflamatuvar, antidiyabetik, antikoagülan, antikanserojenik, antimutajenik, antibakteriyal, antiviral, antioksidan olmak üzere çok geniş bir etki alanı mevcuttur (Belviranlı 2012). Yapılan çalışmalarda kurkumin kullanımının yüksek dozlarda bile güvenli olduğu bildirilmektedir. Metabolik sendromlu hastalarda yapılmış bir çalışmada kurkuminin proinflamatuvar sitokinlerin serum konsantrasyonlarını azalttığı belirlenmiştir (Panahi ve ark 2016). Deneysel obezite oluşturulmuş ratlarda, kurkuminin insülin direnci üzerine etkisine bakılan başka bir çalışmada kurkumin takviyesinin TNF- $\alpha$  seviyelerini ve bazı parametreleri düşürdüğü belirlenmiştir (Karpagaselvi ve ark 2016).

Bu bilgiler doğrultusunda diyabet oluşturulan ratlarda kurkuminin bazı plazma sitokin düzeyleri üzerine etkisinin araştırılmasının planlandığı bu çalışma alanındaki diğer çalışmalara destek olması bakımından önemlidir.

## **1.1. Diabetes Mellitus**

### **1.1.1. Tanım ve Prevalansı**

Diabetes Mellitus (DM), dünya nüfusunun yaklaşık % 8.5' ini etkileyen kronik metabolik bir hastalıktır (WHO 2016). Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması– I (TURDEP-I) raporlarına göre 1997-

1998 yılları arasında 20-80 yaş aralığında DM görülme sıklığını %7,2 iken, 2010 yılında sunulan TURDEP-II raporlarında ise DM görülme sıklığı yükselerek %13,7 olarak bildirilmektedir (Eser ve ark 2016). Günümüzde 415 milyon erişkinde diyabet olduğu bildirilmekte ve 2040 yılında sayının 642 milyona yükseleceği, her 10 kişiden birinde diyabet oluşacağı öngörülmektedir (IDF 2017). DM, insülin sekresyonunda azalma veya insülin etkisinin bozulmasından kaynaklanan kronik hiperglisemi ile karakterize edilen bir hastalıktır (Clar ve ark 2007, Assmann ve ark 2016, Lu ve ark 2017). Hiperglisemiye maruz kalma yoğunluğuna ve süresine bağlı olarak, vasküler endotel ve sinir dokusunda yapısal hasar görülebilir ve bu durum kronik komplikasyonlara, farklı organların ve dokuların bozulmasına neden olabilir (Assmann ve ark 2016, Glasheen ve ark 2017).

### **1.1.2. Tanı Kriterleri**

Diyabet prevalansının ve morbiditenin artması, DM'li bireylerin belirlenmesini oldukça önemli hale getirmektedir. Taramanın, teşhisin ve daha sonra yapılan doğru sınıflandırmanın önemi ise, hastalık sürecinin daha iyi kontrol altına alınmasını sağlamaktadır (O'Callaghan 2017). DM'li hastaların tanı ve tedavisinde çok sayıda laboratuvar testi uygulanmaktadır (Sacks ve ark 2002).

Glikoz; serum, plazma veya tüm kanda ölçülebilir. DM, Amerikan Diyabet Birliği'ne (ADA) ve Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre iki kez 126 mg/dl' den yüksek açlık plazma glikozu konsantrasyonu veya günün herhangi bir saatinde 200 mg/dl'nin üzerindeki bir kan glikozu ile tanımlanmaktadır (Sacks ve ark 2002, Zendjabil 2016).

Açlık plazma glikozu testi DM teşhisinde yaygın olarak kullanılmakta ve hastaların ölçümden en az 8 saat önce yiyecek tüketiminden kaçınmaları gerekmektedir (Li ve ark 2016).

HbA1c (Glikohemoglobin) ölçümü: HbA1c, hemoglobin beta zincirlerinden birinin veya her ikisinin N-terminal valine glikozunun yavaş ve geri döndürülemez bağlanmasıyla tanımlanır.

Bu ölçüm glisemik kontrolün iki ya da üç ayını yansıtır (Zendjabil 2015). HbA1c'yi tanısal bir araç olarak kullanması, 1970' lerde ele alınmıştır. HbA1c, henüz diyabet tanısı konmayan kişilerde diyabetin belirleyici bir öncüsü olarak görülmüştür. Bu nedenle, diyabet riskini önceden tahmin etmek ve tip 2 diyabetin birincil önlenmesi gereken kişileri

belirlemek için kullanılabilir (Nakagami ve ark 2016). Klinik uygulamada, HbA1c, çoğunlukla diyabetik hastaların izlenmesinde biyolojik bir parametre olarak kullanılmaya devam edilmekte ancak DM'nin teşhisinde nadiren kullanılmaktadır (Fauci ve ark 2011, Zendjabil 2015, 2016).

### **1.1.3. Sınıflandırma**

DM'nin etiyoloji ve patogenezine göre farklı tipleri olup, araştırmalar ve yeni kanıtlar ile sürekli güncellenmektedir. En güncel diyabet sınıflaması 1999'da Amerikan Diyabet Derneği'nin organize ettiği, konu ile ilgili bilim adamlarının katıldığı "Expert Commite" tarafından hazırlanmış olan sınıflamadır. Buna göre diyabet; tip I, tip II, gestasyonel diyabet ve diğer spesifik tipler olarak gruplara ayrılır ( İmamoğlu 2005, Olgun ve ark 2011, Tanrıverdi ve ark 2013, Pickett 2016, Schwartz ve ark 2017).

#### ***Tip 1 Diabetes Mellitus (Tip 1 DM)***

İnsülinin mutlak eksikliği ile ortaya çıkan, insülin ile tedavi edilmez ise ketoasidoz ve ölüme neden olabilen hastalık tablosudur. En fazla görülme sıklığı puberte dönemidir. Otoimmün mekanizma ile açıklanabilen pankreas  $\beta$  hücrelerinde yıkım ve ölüm görülmektedir. Diyabetin klinik tablosu  $\beta$  hücrelerinin %80-90'ı zarar gördükten sonra ortaya çıkmaktadır (İmamoğlu 2005, Pickett 2016).

Tip 1 DM fizyopatolojik açıdan otoimmün bir hastalık olup patogenezinde genetik, çevresel ve immünolojik faktörler neden olmaktadır (İmamoğlu 2005, Lambert ve Bingley 2006, Abacı ve ark 2007, Schwartz ve ark 2017).

Genetik faktörler; Tip 1 diyabet ile ilgili spesifik genler henüz bulunmamış olmakla birlikte doğuştan itibaren diyabet gelişimi için genetik bir eğilim var olduğu kabul edilmektedir (İmamoğlu 2005).

İmmünolojik faktörler; Tip 1 diyabette  $\beta$  hücrelerine karşı hücresele otoimmünite gelişerek insülitis tablosu görülmektedir (Lambert ve Bingley 2006). Makrofaj veya antijen sunan hücre yüzeyindeki HLA-II molekülleri antijenik uyarı çıkararak CD4-T hücre yüzey reseptörü ile birleşerek otoimmün aktiviteyi başlatmaktadır.  $\beta$  hücre ölümüne yol açan en potent maddenin inflamatuvar makrofajlardan salınan nitrik oksit olduğu kabul edilmektedir (İmamoğlu 2005, Lambert ve Bingley 2006).

Tip 1 diyabet gelişimine neden olan çevresel faktörler; sitomegalo, kabakulak, rubella, retro ve reovirüslerin  $\beta$  hücrelerini enfekte ederek veya nonspesifik otoimmüniteyi tetikleyerek  $\beta$  hücre yıkımını başlattıkları bilinmektedir. Bazı besin maddelerinin korunmasında kullanılan nitrozamin türevlerinde tip 1 diyabet oluşumunda rolü vardır. HLA- DQ B1 grubu molekül taşıyan bireylerde inek sütünde bulunan “Bovine Serum Albümin” ’e karşı oluşan “Anti Body Bovine Serum” isimli antikorun tip 1 DM oluşumunda rolü olabileceği üzerinde durulmaktadır (İmamoğlu 2005, Lambert ve Bingley 2006).

### ***Tip 2 Diabetes Mellitus (Tip 2 DM)***

Tip 2 DM, insülin eksikliği veya etki mekanizmasındaki defektler sebebiyle organizmanın karbonhidrat, protein ve yağdan yeterli yararlanamadığı, mikro-makro komplikasyonlara neden olabilen, devamlı tıbbi takip gerektiren bir diyabet tipidir (Günalay ve ark 2016, Khanam ve ark 2017). Tip 2 DM’ li hastalar, toplam diyabetlilerin %80-90’nını oluşturmaktadır (Pickett 2016). Bu hastalarda tanı ve diyabet yönünden tarama sırasında ya da hasta başka tıbbi bir problemle karşılaştığında tesadüfen konulmaktadır. Genellikle Tip 2 DM’nin teşhisi sırasında, hasta ilgili komplikasyonlardan herhangi biri gelişmiştir (Khanam ve ark 2017). Tip 2 DM gelişen hastalarda  $\beta$  hücrelerinden yetersiz insülin salgılanmasının yanı sıra periferik insülin direnci de görülmektedir. Tip 2 DM oluşumunda birden fazla patojenik mikroorganizmanın rolü olduğu kabul edilmektedir (İmamoğlu 2005). Hastalığın gelişimine yol açan esas durum etkisiz insülin sekresyonu ve insülin direncidir. Etkisiz insülin sekresyonu, periferik dokuların glikozu kullanması için kapasitesinin azalması ve karaciğer tarafından artırılan glikoz üretimi ile kombine edildiğinde, hipergliseminin ilerlemesine yol açmaktadır (Orozco ve ark 2008). Tip 2 DM gelişmesinde etkili bazı faktörler vardır. Bunlar; genetik yatkınlık, fiziksel hareketsizlik, obezite, yaş  $\geq 45$ , hipertansiyon, düşük doğum ağırlığı, HDL kolesterol  $\leq 35$ mg/dl, trigliserid  $\geq 250$ mg/dl, polikistik over, vasküler hastalık öyküsü faktörler sayılabilir (Fauci ve ark 2011, Mooventhan 2017).

### ***Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM)***

Gestasyonel diabetes mellitus hamilelik süreci ile başlayan veya ilk defa hamilelik esnasında tespit edilen glikoz tolerans bozukluğu ile karakterize bir tablo olup (Batmaz ve ark 2016) dünya genelinde insidansı kademeli olarak artmaktadır (Orbay ve ark 2017).

Bu durumun en önemli sebepleri arasında obezite insidansında artış ve tanılama testlerinin eşik değerinin düşürülmesi gösterilebilir (Batmaz ve ark 2016). Hastalarda pankreasın rezervi azalmış, insülin salınımında yetersizlik meydana gelmiştir. GDM; bireyleri kardiyovasküler, renal ve retinal hastalıklara yatkın hale getirmekte ve ülkelerde sağlık tüketim harcamalarını artırmaktadır. GDM sonrasında gelişen hipergliseminin de oldukça fazla komplikasyonu vardır (Bellamy ve ark 2009). Bunlar; preklampsi, riskli ve erken doğum, makrozomi, polihidramniyos, perinatal mortalite ve metabolik komplikasyonlardır. Ayrıca, GDM ile normoglisemik hamilelik kıyaslandığında GDM’de Tip 2 DM gelişme riski daha yüksektir (Bellamy ve ark 2009).

### ***Diğer Spesifik Tipler***

Bu grup içine Tip 1 ve Tip 2 diyabet ile ilişkili olmayan ve etiyolojileri bilinen diyabet tipleri girmektedir. Daha önceden sekonder diyabet olarak adlandırılmaktaydı (Olgun ve ark 2014).  $\beta$  hücre fonksiyonunda genetik malfarmosyonlar, insülinin fonksiyonundaki genetik defektler, pankreasın egzokrin hastalıkları, endokrinopati durumları (feokromasitoma, hipertroidi, cushing sendromu, akromegali), ilaç ve kimyasal maddeler, enfeksiyonlar, down, turner sendormu gibi diyabetle beraber olan genetik durumlara bağlı olarak gelişebileceği bildirilmiştir (İmamoğlu 2005, Glasheen ve ark 2017).

#### **1.1.4. Belirti ve Bulgular**

- Kan glikoz düzeyinin yükselmesi; glikozun glikojene dönüştürülmesi azalır, hücrelere glikoz girişi azalır. Kan glikoz düzeyi yükselince, böbreklerde süzülen ve idrara geçen glikoz miktarı artarak tubüllerin geri emme kapasitesini aşar ve idrarla glikoz atılımı gerçekleşir (glikozüri).
- Vücut hücreleri glikoz alamadıklarından enerjilerini yağdan harcamaya yönelirler. Yağ asidi oksidasyonu artınca asetil-CoA şekillenmesi artar. Sitrik asit döngüsü bunun tümünü kullanamaz. Sonuç; asetoasetik asit ve keton cisimleri şekillenmesi artarak, ketozis meydana gelir.
- Keton cisimleri olan asetoasetik asit ve hidroksibütirik asitlerin kana girmesi ve asitlerin serbest bıraktığı H iyonları vücut tamponlarını tüketmeye başlar asidoza neden olur.

- İdrardaki glikoz, ozmotik basınç oluşturduğundan bol miktarda su tutulmasına ve idrarla bol su çıkarılmasına neden olur.

- Bol miktarda su kaybına uğrayan vücutta dehidrasyon olduğu için, ağız kuruluğu ve ileri derecede susuzluk duyulur (polidipsi).

- Kandaki glikozun hücre içine girmesi için yeterli insülin bulunmamasından veya insülinin yeterince faydalanamamasından dolayı dokularda enerji açlığı ortaya çıkmaktadır. Bu durum açlığı tetikler.

- Kandaki glikoz seviyesinin çok yüksek olmasına bağlı olarak vücudun tüm dokularında olduğu gibi, göz merceğinde de su kaybı şekillenebilir. Bundan dolayı bakılan objelere odaklanılması güçleşir ve bulanık görme meydana gelir (İmamoğlu 2005, Noyan 2011, Olgun ve ark 2014).

## **1.2. Pankreas ve Fonskiyonları**

Pankreas midenin alt kısmında, mideye paralel uzanan, iç yapısı itibareyle parotis bezlerine benzerlik gösteren büyük, bileşik bir bez olup, duodenuma sindirim enzimlerini taşıyan asinüslerden ve insulin-glukagon hormonunu direk kana veren Langerhans adacıklarından meydana gelmiştir (Guyton ve Hall 2017).

Pankreas asinüsleri sindirim enzimleri salgılayan, asinüslerden çıkan küçük ve büyük kanalcıklardan sodyum bikarbonat salgılanır. Enzimler ve sodyum bikarbonattan oluşan bu karışım daha sonra uzun pankreas kanalı içine akar (Guyton ve Hall 2017).

İnsan pankreasının yapısında 1-2 milyon Langerhans adacığı bulunur. Çapları 0.3 mm olan adacıkların her biri, içine hormon salgıladıkları küçük kapiller çevresinde kümelenmiştir. Bu adacıklar birbirlerinden morfolojileri ile birbirinden ayrılan farklı tiplerde; alfa, beta ve delta hücrelerini içerir. Tüm hücrelerin yaklaşık %60'ını oluşturan beta hücreleri temel adacıkların ortasında yer alır ve insülin yanında işlevi tam belli olmayan amilin hormon salgılar. Tüm hücrelerin %25'i kadarını oluşturan alfa hücrelerinden glukagon, % 10 kadarını oluşturan delta hücrelerinden ise somatostatin salgılanır. Langerhans adacıklarındaki farklı hücre tipleri arasındaki bu ilişki, hücrelerin birbiri ile iletişim kurmasına ve bazı hormonların salgılanmasının diğer hormonlar tarafından denetimine doğrudan izin verir (Guyton ve Hall 2017).



### 1.2.1. Glukagon

Langerhans adacıklarının alfa hücrelerinden salgılanan glukagon hormonu kan glikoz konsantrasyonunu yükselterek insülin tersi işlev yapmaktadır. Polipeptid yapıya sahip olan glukagonun glikoz metabolizması üzerinde önemli iki temel etkisi vardır. Bunlar; karaciğerdeki glikojenin yıkımı (glikojenoliz) ve karaciğerde glikoneojenezin artmasıdır. Bu etkiler vücuttaki diğer doku ve organların kullanabileceği glikozu büyük ölçüde artırmaktadır. Bu etkisini gösterirken ortaya çıkan olaylar dizisi ise; Glukagon karaciğer hücre zarında adenil siklazı aktif hale getirir, adenil siklaz; siklik adenozin monofosfat oluşumuna sebep olur, sonrasında protein kinaz düzenleyici protein aktive eder, protein kinaz fosfoliraz b kinazı aktive eder, fosfoliraz b kinaz, fosfoliraz b'yi a'ya çevirir, fosfoliraz a, glikojenin glikoz-1 fosfata parçalanmasını hızlandırır. Glikoz-1 fosfat defosforile edilmesinin sonrasında glikoz karaciğer hücrelerinden serbest hale geçer (Guyton ve Hall 2017).

### 1.2.2. İnsülin

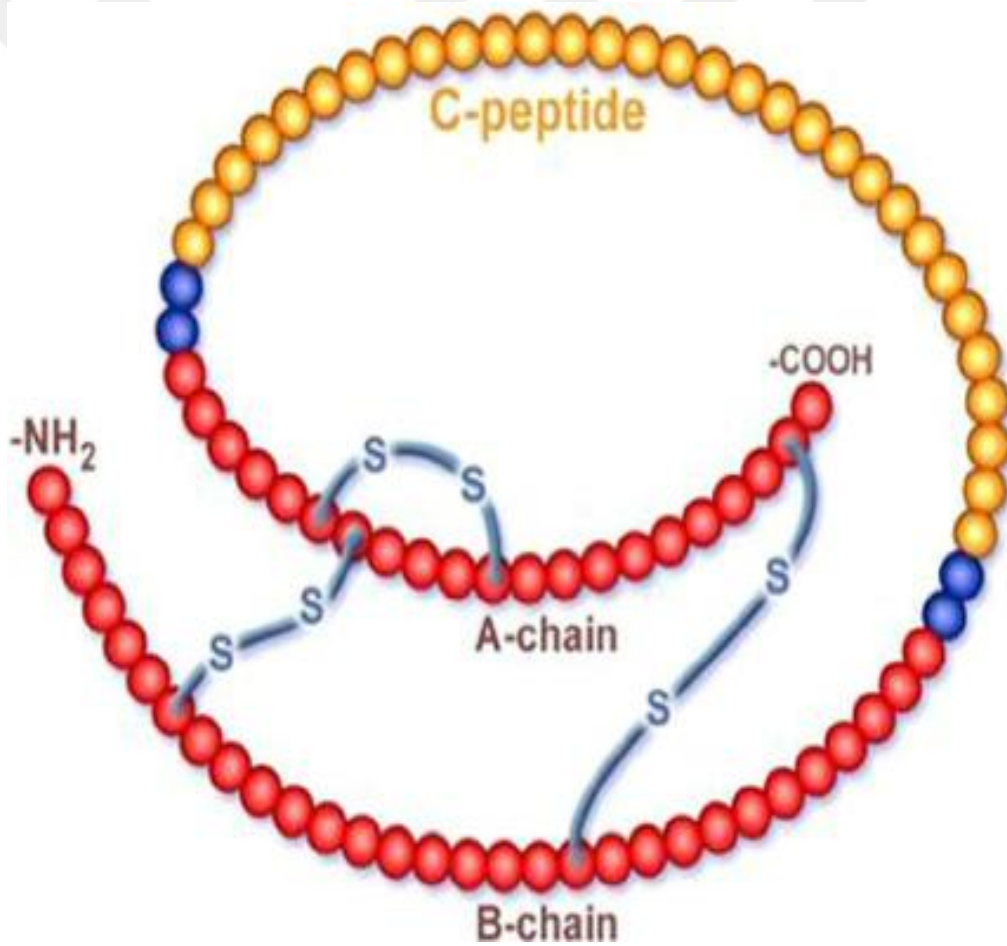
İlk olarak 1921'de Frederick Banting ve Charles Best tarafından köpek pankreasının Langerhans adacıklarının incelenmesi sırasında izole edilen insülininin daha sonra diyabetik köpekler üzerinde uygulanması ile kan şekeri seviyesini düşürdüğü belirlenmiştir (Ünal ve ark 2012). Yapılan çalışmalar sonrasında 1960'larda saflaştırılmış insülin üretilmiş, 1980'lerde rekombinant DNA teknolojisi ile insan insülin üretimi gerçekleştirilmiştir (Yıldız 2001).

#### *İnsülinin Yapısı ve Sentezi*

Pankreasta bulunan Langerhans adacıkları, hedef dokular için hem insülin hem de preinsülin üreten tek organdır (Okamoto ve ark 2017). İnsülin, polipeptit yapısına sahip bir hormondur ve hücrelerin yüzeyindeki reseptörlere bağlanabilir özelliktedir. Reseptörler, hücre membranlarını birbirlerine disülfid bağı ile bağlanırlar (Yıldız 2001). İnsülin, A (21 Aminoasit) ve B (Aminoasit) iki zinciri olan küçük bir globüler yapıdadır (Weiss 2009). Pankreastan ilk salgılandığında iki zinciri birbirine bağlayan C-peptid parçasını taşır (Dinççağ 2011). İnsülin geni insanda 11 kromozomun kısa koluna yerleşmiştir ve ürünü pankreasın B hücrelerinden granüllü endoplazmik retikulumda sentezlenir. 104 aminoasit içeren ve ilk 23 rezidüsü sinyal peptidi olan pre-proinsülin şeklinde başlar. Sinyal peptidin ayrılması, katlanması, ve disülfid bağlarının katılması ile proinsülin oluşur.

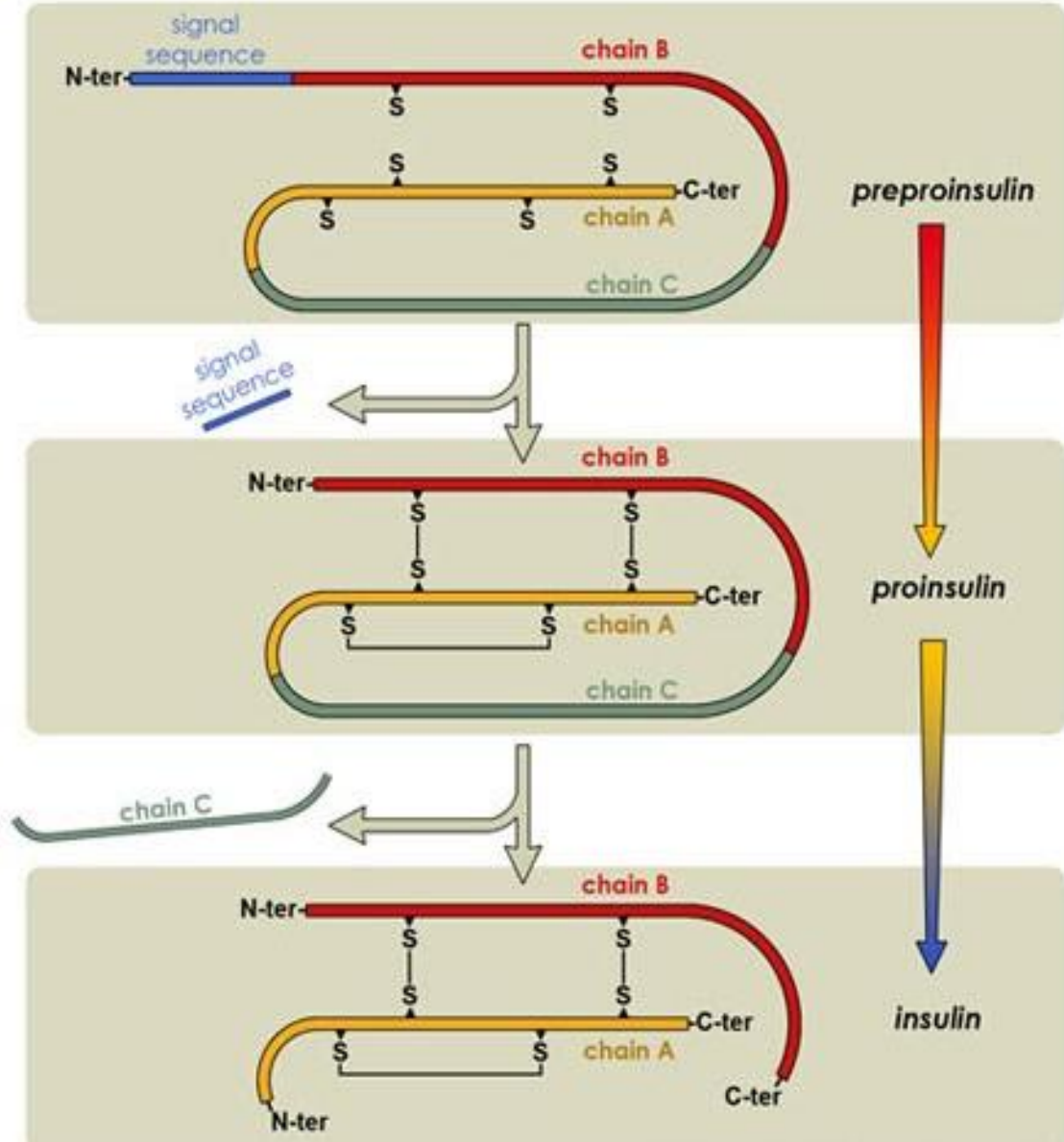
Proinsülin mikroveziküller içinde Golgi aparatına taşınır ve insüline dönüşüm Golgi aparatında özelleşmiş bölgelerinden çıkan klatrin-kaplı veziküllerde başlar. Bu dönüşüm 30 aminoasitli C peptidin çeşitli enzimlerle ayrılması ile olur. Aynı anda kapak vezikülden ayrılır ve salgı vezikülleri haline gelir. İnsülin, 2 merkezi çinko iyonuna bağlı altı molekül şeklinde depolanır. Uyarılma sonrası veziküller hücre iskelet elemanları boyunca plazma membranına taşınır (Ackermann 2006). Yani; İnsülin, beta hücrelerinde **preproinsülin** olarak bulunur. Bu molekül enzimlerin etkisiyle ayrılır, **proinsülin** oluşur ve enzimatik ayırım ile C-peptid kısmı ayrılır, A ve B zincirlerinden meydana gelmiş olgun **insülin** halini alır (Yıldız 2001).

**Şekil 1.1. Proinsülin Üç Bağlı Zincirin Katlanması İle Oluşan Peptid.**



Akinlade ve ark 2014.

Şekil 1.2. İnsülinin Salınımı.



Guyton 2017.

### *İnsülin Sekresyonunun Düzenlenmesi*

İnsülin dokularda glikoz taşımak için gereklidir. Hemen hemen tüm dokulardaki hürelere kolaylaştırılmış difüzyon ile kan şekeri seviyesini düşürür. İnsülin, karaciğer ve yağ dokusunda lipoliz oluşumunu engeller, ayrıca lipogenezi uyarır (Yıldız 2001).

İnsülin salgısını düzenleyen en önemli faktör kan glikozudur. Ancak bunun dışında bazı faktörlerde insülin salgısı üzerinde etkilidir (Köylü 2016).

Plazma glikoz konsantrasyonu 100mg/dl daha fazla arttığında insülin sekresyonunda ölçülebilir düzeyde bir artış meydana gelir. İntrasellüler kalsiyum düzeyini artıranlar, insülin sekresyonunu uyarırken intrasellüler kalsiyum konsantrasyonunu azaltanlar ise insülin sekresyonunu inhibe ederler (Ackermann 2006).

İnsülin reseptör aktivasyonu çeşitli biyolojik etkilere sahiptir ve aynı zamanda ligand-reseptör kompleksinin endositotik internalizasyonunu sağlar. Endozomlar içinde insülin reseptörden ayrılır ve lizozomal enzimler ile parçalanır. Diğer taraftan reseptör plazma membranına yeniden geri döner (Ackermann 2006).

### Çizelge 1.1. İnsülin salgısını artıran ve azaltan faktörler.

Artıranlar	Azaltanlar
Kan glikozunun artması	Kan glikozunun azalması
Kan aminoasitlerinin artması	Açlık
Serbest yağ asitlerinin artması	Somatostatin
Sindirim hormonları	Alfa adrenerjik uyarı
Glukagon, büyüme hormonu, kortizol	Leptin
Parempatik uyarı	
İnsülin direnci	

Köylü 2016.

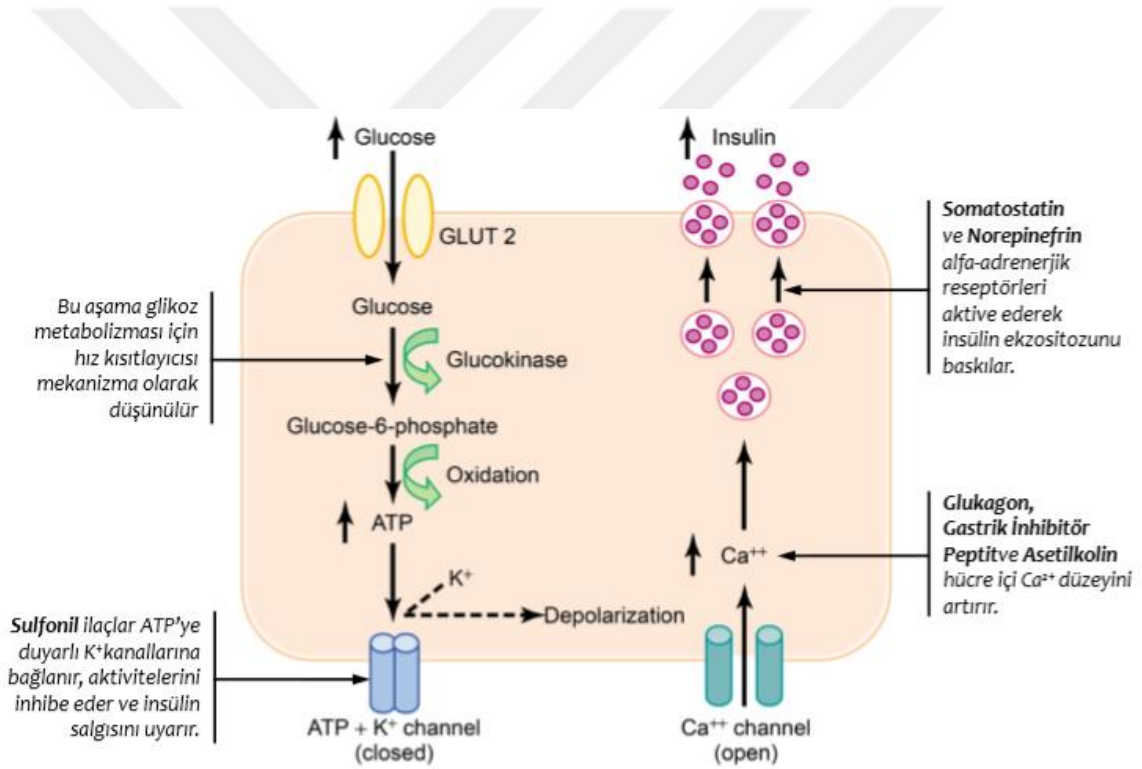
Langerhans adacıkları  $\beta$  hücreleri membranında glikoz konsantrasyonuyla orantılı olarak glikoz girişine izin veren (GLUT2) bulunur. Bu taşıyacılarla hücre içine alınan glikoz hücre içinde glikokinaz ile glikoz 6 fosfata bağlanır.  $\beta$  hücresindeki bu aşama glikoz metabolizması için hızını sınırlayıcı aşamadır. Glikokinaz beta hücrelerinde glikoz sensörü gibi görev yapar ve insulin, salgı eşliğini belirler. Bundan sonra glikoz 6-fosfat, ATP'yi oluşturmak için okside edilir (oksidasyon). Oluşan ATP, ATP'ye duyarlı potasyum kanallarını inhibe eder. Potasyum kanallarındaki kapanma hücre membranını depolarize

eder ve bunun sonucunda voltaj bağımlı kalsiyum kanalları açılmaktadır. Hücre içine giren kalsiyum, insülin içeren veziküllerin hücre membranıyla kaynaşması ve insülinin ekzositoz ile salgılanmasına neden olur (Köylü 2016).

ATP'ye duyarlı potasyum kanallarının kapanması insülin salgılanmasına yol açar. Sulfonilüre grubu ilaçlar ATP'ye duyarlı potasyum kanallarını bloke eder.

Bu nedenle Tip 2 DM'de insülin salgılanmasını artırmak için kullanılır. İnsülin glukagon salgısını inhibe eder. Glukagon ise insülin ve somatostatin salgısını stimüle eder (Köylü 2016).

### Şekil 1.3. $\beta$ Hücrelerinden İnsülin Salgılanmasının Glikoz İle Uyarılması .



Guyton 2017.

#### 1.2.2.3. İnsülinin Etkileri

İnsülin reseptörü esas olarak karaciğer, kas ve yağ dokusunda bulunur. Aktivasyonu hedef organlarda hem Na, K ve ATP'yi uyararak hem de metabolizmada yer alan substratların intrasellüler depolanmasını sağlayarak ani ve uzun süreli etkilere yol açar (Ackermann 2006). İnsülinin glikoz alımını kolaylaştırmadığı dokular ise; beyin, retina,

böbrek tübülleri, bağırsak mukozası, eritrositlerdir. Bu dokularda insülinin doğrudan bir etkisi yoktur. Nöronlar ise normal şartlarda glikoza geçirendir ve insülin aracılığı olmadan glikozu kullanır (Köylü 2016).

**İnsülinin karbonhidrat metabolizması üzerine etkisi;** İnsülin glikoz üretimini inhibe ederken konsantrasyonunu düşürür ya da diyete bağlı karbonhidrat yüklemesi nedeniyle ortaya çıkan plazma glikozundaki artışı sınırlar. Fazla miktarda karbonhidrat içeren besinlerin alınmasından hemen sonra kana geçen glikoz hızla insülin salgılanmasına neden olur. Alınan glikozun hücre içinde kullanılmasını artırır. Alınan glikozun %50'si enerjiye çevrilir (glikoliz), %10'u glikojene çevrilir (glikojenez), % 30-40'ı ise yağa çevrilir (lipogenez). İnsülin belirtilen bütün bu yolların hepsini uyarırken, eksikliğinde bu yollar baskılanmaktadır (Barrett ve ark 2014, Köylü 2016, Guyton ve Hall 2017).

**İnsülinin yağ metabolizması üzerine etkisi;** karbonhidrat metabolizması kadar etkili olmasa da yağ metabolizması da etkilenmektedir. İnsülin, yağ dokusunda lipolizi baskılayarak lipogenez uyarır. Böylece dolaşıma salınan yağ asitleri ve gliserol miktarını azaltır. Hücre içinde yağ asitleri ve gliserol birleşerek trigliserit şeklinde depolanır. İnsülin, dokularda glikoz tüketimini artırdığı için yağların tüketimi de kendiliğinden azalmaktadır (Noyan 2011, Köylü 2016, Guyton ve Hall 2017).

**İnsülinin protein metabolizması üzerine etkisi;** insülin tüm dokularda protein ve aminoasit alımını artırır. Anabolik etkili olup, protein sentezini uyarmakta ve yıkımını baskılamaktadır. İnsülin, aminoasitlerin hücre içine girişini kolaylaştırmakta ve taşımada ilgili olan membran proteinlerinin sentezini hızlandırmaktadır. İnsülin uygulaması sonrasında aminoasitlerin protein yapısına katılmaları uyarılmaktadır. İnsülin DNA ve RNA sentezini artırır, mRNA çevirisini artırarak karaciğer ve kasta protein sentezini artırır. Çeşitli doku büyüme faktörlerini etkiler. Böylece hücre çoğalması, büyüme ve farklılaşmasının uyarılmasına neden olur. İnsülin sadece genel bir anabolik hormon değildir aynı zamanda kıkırdak ve kemik gibi dokularda makromoleküllerin sentezini de uyararak vücudun büyümesine doğrudan katkıda bulunur (Noyan 2011). İnsülinin çeşitli dokulardaki etkileri aşağıda özetlenmiştir (Barrett ve ark 2014).

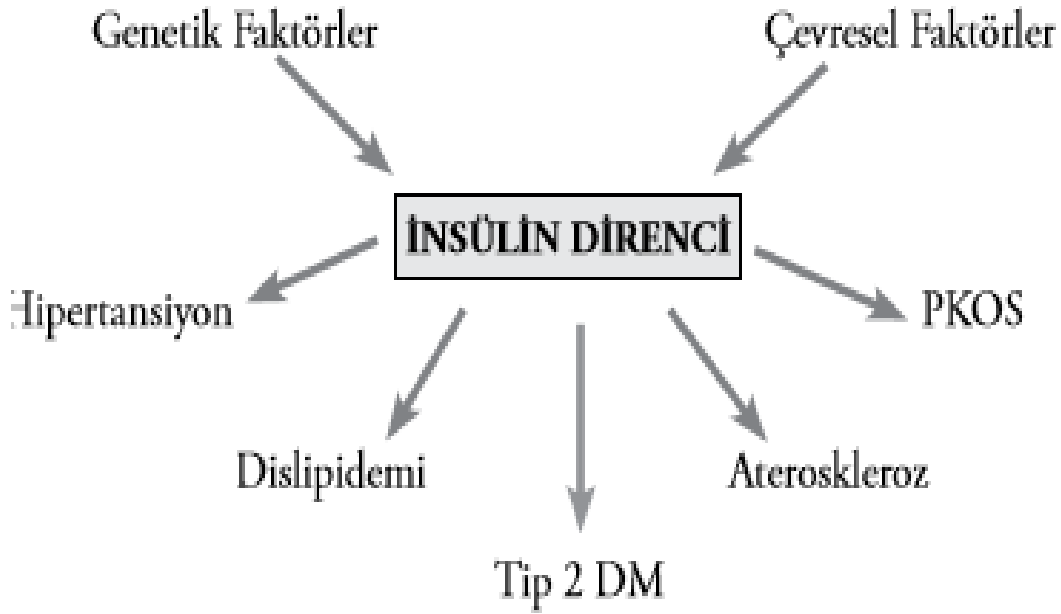
**Çizelge 1.2. İnsülinin çeşitli dokulara etkileri.**

<b>Yağ Dokusu</b>	<b>Kas Dokusu</b>
Glikoz girişinde artış	Glikoz girişinde artış
Yağ asit sentezinde artış	Glikojen sentezinde artış
Gliserol fosfat sentezinde artış	Aminoasit tutulumunda artış
Trigliserit depolanmasında artış	Protein katabolizmasında azalma
Lipoprotein lipaz aktivasyonu	Keton tutulumunda artış
K tutulumunda artış	Ribozomlarda protein sentezinde azalma
<b>Karaciğer</b>	<b>Genel</b>
Katogenezde azalma	Hücre büyümesinde artış
Protein sentezinde azalma	
Lipid sentezinde azalma	
Glikoneogenezde azalma	
Glikojen sentezinde artış	

Barrett ve ark 2014.

İnsülin direnci, pankreas tarafından salgılanan insülinin kas, karaciğer ve yağ hücrelerinde gerekli veya yeterli yanıtı oluşturamaması olarak tanımlanmaktadır. Aslında edojen ve ekzojen insüline karşı oluşturulan biyolojik yanıtızsızlık durumudur (Ahsen ve ark 2016). Kalıtsal faktörler, fetal malnütrisyon, hareketsizlik, şişmanlık, yaşlılık, kronik renal yetmezlik gibi hastalıklar insülin direncine sebep olmaktadır. Sağlıklı popülasyona %25, glikoz toleransının bozulması durumunda %60, Tip 2 DM'si olan hastalarda ise %60-75 oranında insülin direnci görülmektedir. Bu direnç genellikle hiperinsülinemiyle birlikte olmakta, fakat her zaman hiperglisemiyle bir görülmemektedir (Arslan ve ark 2009).

**Şekil 1.4. İnsülin direncini etkileyen faktörler**



Arslan ve ark 2009.

### **1.3. Sitokinler**

Yaşamın devamı için gerekli fakat spesifik olmayan bir yanıt olan inflamasyon; savunma mekanizması olarak insanoğlunun hayatta kalmasında kritik rolü vardır. Bu yanıtın amacı mikroorganizmaların veya toksinlerin hücelere zarar vermesinin önlenmesi ya da hasar sonucu oluşan nekrotik ölü dokuların uzaklaştırılması ve organizmanın devamlılığının sağlanmasıdır (Kitiş ve Büker 2016). Nonzimatik glikozilasyon ile oluşan son ürünler makrofajlara bağlanarak sitokinlerin ortaya çıkmasına yol açmaktadır. Ortaya çıkan sitokinler ise; nörolojik, nefropatik ve mikrovasküler değişikliklerin oluşumundan sorumlu tutulmaktadır (Koyuer 2005).

Sitokinler uygun reseptörleri olan hüceler üzerinde değişik biyolojik etkiler gösteren, çoğunlukla glikoprotein yapısında olan biyolojik aktif hormonlardır. Sitokinler üzerine olan detaylı çalışmalar 1950'li yıllarda hız kazanmış ve Isaac ve Lindenmann adlı araştırmacılar 1957 yılında ilk sitokin olan interferon'u keşfetmişlerdir. 1966'da hematopoetik sistemin farklılaşması ve proliferasyonundan sorumlu olan koloni stimüle edici faktörler bulmuştur. Sitokin kelimesini ilk kez kullanan araştırmacılar ise Cohen



vearkadaşları (1974) olmuşlardır.

Bu araştırmacı grubu böbrek kültür hücrelerinden ilk sitokinleri belirlemişlerdir.

1979 senesinde organize edilen İkinci Uluslararası Lenfokin Toplantısı'na katılan bir grup araştırmacı ise lökositler arasında sinyal iletişiminden sorumlu olan proteinleri ortak bir isim altında toplamak amacıyla interlökin (IL) terimini kullanmışlardır. 1981 yılında sitokinlerin sadece lökositlerden değil diğer hücre tiplerinden de sentez edildiği gösterilmiştir (Güvenç 2014).

Sitokinler, hastalıkların tanınması, inflamasyon, hücrelerin büyümesi ve iyileşmesi, yaralanmaya karşı sistemik yanıt oluşturma gibi hücrelerin fonksiyonunu belirgin şekilde etkilemektedir. Tümör ve bazı hastalıkların tedavisinde ümit verici ajanlar olarak düşünülmüş ve ilk zamanlarda in vitro veya serumdan elde edilmiştir. Fakat klinik çalışmalar için yeterli miktarda elde etmek mümkün olmamıştır. Günümüzde 100'den fazla Rekombinant teknoloji ile istenen miktarda elde edilmesiyle sitokinler çeşitli hastalıklara karşı denenmeye devam edilmektedir (Güner ve ark 1997, Lydyard ve ark 2013, Abbas ve ark 2015).

### **1.3.1. Tanım ve Genel Özellikleri**

Sitokinler; lökosit, lenfosit, makrofaj ve mikroorganizmalarca uyarılan dendritik hücreler, doğal bağışıklığın hücresel yanıtlarını yönlendiren immün sistemdeki bazı hücreler tarafından sentezlenen immün modülatörler olarak tanımlanabilir (Abbas ve ark 2015, Şener 2016). Sitokinler, bağışıklık ve inflamasyon sürecini yöneten polipeptid yapıdaki moleküller olup hiçbir intrinsik ve enzimatik aktivitesi var olmamasına rağmen, inflamasyon esnasında uyarılara karşı başlatılmış immün cevabın bir parçası olarak görev yaparlar (Kitiş ve Büker 2016). Geleneksel olarak lökositler tarafından üretildiği ve lökositlere etki etmeleri göz önüne alınarak moleküller olarak tanımlanan sitokinlerin büyük bölümüne interlökinler denilir. Özellikle interlökinler hücre etkileşimini ekileyen sitokinler için kullanılmaktadır. Doğal bağışıklıkta sitokinlerin başlıca kaynakları mikroorganizmalarca uyarılan dendritik hücreler ve makrofajlardır, ancak epitelyum hücreler ve diğer hücre tipleri de sitokin üretebilirler (Abbas ve ark 2015). Tüm sitokinler molekül ağırlığı 60.000'nin altında olan hücre regülasyonu sağlayan proteinlerdir. Lokal olarak üretilir ve yarılanma ömürleri çok kısadır. Dışarıdan gelen uyarılar sonucunda

küçük miktarlarda üretilen sitokinler hedef aldıkları hücrelerin yüzeyindeki yüksek affiniteye sahip reseptörlere bağlanırlar. Parakrin (üretim yerinin yakınında) ve sıklıkla otokrin (üreten hücre üzerinde) etkilidirler. Yüksek düzeyde özgüllük gösteren hücre reseptörleri ile etkileşirler ve hücreye spesifik ya da genel etkilere yol açarlar. Enfeksiyona karşı harekete geçen doğal bağışıklık yanıtında, bol miktarda sitokin üretimini sağlayacak yeterli dendritik hücre ve makrofaj uyarısı meydana gelmekte, böylece salgıladıkları bölgenin uzağını da etkilerini göstermektedirler (Abbas ve ark 2015).

Çok geniş bir grup olmalarına rağmen sitokinlerin bazı ortak özellikleri vardır

- Sitokinler hedef hücre yüzeyindeki spesifik reseptörlerine bağlanarak etkilerini başlatır.

- Bir sitokin değişik hücre çeşitleri tarafından üretilebilir.
- Bir sitokin başka sitokinin sentezlenmesini uyarabilir veya engelleyebilir.
- Sitokinler pozitif ve negatif mekanizmalar yardımıyla immün ve inflamatuvar yanıtların düzenli işlev görmesine yardımcı olabilirler.

- Bir sitokin aynı hücre üzerine farklı etkiler oluşturabilir.
- Birden fazla sitokin aynı etkiyi gösterebilme yeteneğine sahiptir.
- İki sitokin birbirine antagonist ve sinerjist etki oluşturabilir
- Sitokinler kendiliğinden bir reaksiyon sırasında salgılanan ve önceden depolanmayan mediatör maddelerdir.

- Sitokin kendini sentezleyen hücre üzerine etkili olabilir (otokrin etki), yapıldığı hücrenin yakınındaki bir hücreyi etkileyebilir (parakrin etki) ya da nadir olarak dolaşıma karışarak ulaştığı uzaktaki bir hücre üzerine etki gösterebilir (Güvenç 2014).

- Sitokinler hücre bölünmesi, farklılaşması, hematopoez, bağışıklık sisteminin regülasyonu, yaraların iyileşmesi, kemik formasyonu ve hücre metabolizmasının değiştirilmesi gibi biyolojik olaylarda rol oynamaktadır. Normal ve standart hücreler belirli faktörler tarafından gönderilen spesifik sinyaller sonucu bölünmektedir. Bu faktörler başlıca; büyüme faktörleri ve sitokinlerdir. Büyüme faktörleri hücre bölünmesi üzerine olumlu etki sağlarken, bazı sitokinler ise hücre bölünmesini engelleyici etki göstermektedirler (Güneş 1999).

- Sitokinler birçok hücre türü üzerine birkaç aynı veya farklı etki gösterebilirler ve tanımlanırken, bazı adlandırma ve sınıflandırma sistemi kullanılır. Bu

sınıflandırma; sitokinlerin kendi aralarında benzerlik durumları ve etki mekanizmaları göz önünde bulundurulur (Güneş 1999).

- Sitokinler fonksiyonlarına dayanarak şu şekilde özetlenebilirler (Kayser ve ark 2002);
  - Yangıyı teşvik edici: IL-1, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$
  - Yangıyı durdurucu: IL-10, IL 13, TGF- $\beta$
  - İmmun regülatör: IL-2, IL-4, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, IFN- $\gamma$ , TGF- $\beta$
  - Antiinfeksiyöz: IFN- $\alpha$ ,  $\beta$ , TNF- $\alpha$

Periferik dolaşımda bulunan sitokinler santral sinir sisteminde kan beyin bariyerinden doğrudan ve sitokin taşıma reseptörü ile aktif olarak taşınırlar. İnterlökin (IL) ve TNF sitokin ailesi içerisinde yer alan molekülerdir. Sitokinler; pro-inflamatuar, antiinflamatuar veya her iki özelliği de barındırabilirler. TNF- $\alpha$ , IL-6 pro-inflamatuar, IL-10, anti-inflamatuar, IL-8 ise hem proinflamatuar hem de antiinflamatuar sitokinler arasında yer almaktadır (Abbas ve ark 2015, Kalelioğlu ve ark 2017). Organizmadaki sitokin ağı uyarıcı ne olursa olsun harekete geçme özelliğindedir. Yalnızca birinin aktif hale gelmesi hepsini tetikleyerek salgılanmasına neden olmaktadır. Bu şekilde proinflamatuar sitokinler ile karşıt etkileri olan antiinflamatuar sitokinler arasındaki denge ne tarafa doğru değişirse inflamasyonun gidişi de o yöne doğru olmaktadır (Kitiş ve Bükler 2016).

**IL-6**, akut faz yanıtının başlamasına neden olan hepatik bir uyarıcı olup, sinir hasarlarında nöronal aktivite kontrolünde rol oynayan önemli bir sitokindir (Oğuzkan 2014). Mononükleer fagositik hücreler, vasküler endotel hücreler, fibroblastlar, IL-1 ve TNF'ye duyarlı diğer hücreler tarafından sentezlenmektedir. Gram negatif bakteri semptomlarını ve TNF infüzyonlarını takiben kanda tespit edilmektedir. IL-6'nın karaciğer hücreleri ve B lenfositleri üzerinde etkili olan 2 önemli fonksiyonu tanımlanmıştır. Birincisi; IL-6, karaciğer hücrelerinden doku yaralanmaları-yangıları sırasında fibrinojen gibi akut faz proteinleri olarak bilinen plazma proteinlerinin sentezine neden olur. İkincisi; B hücrelerinin diferensiyasyonları sırasında aktive olmuş B hücrelerinin gecikmesi durumunda temel growth faktör olarak görev yapar (Erganiş 1993). Ratlarda IL-6 yağ hücrelerinde insülin direncini artırmaktadır. Ratlarda IL-6 uygulaması sonrasında glukoneogenezin uyarıldığı hiperglisemi ve hiperinsülinemiye yol açtığı bildirilmektedir.

**IL-10**, antiinflamatuvar sitokinler arasında oldukça önemli bir yere sahip olup, tüm antiinflamatuvar sitokinler içinde potansiyel özelliklere sahip bir ajandır. IL-10; IL-6 ve TNF- $\alpha$  gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretim mekanizmasını baskılayarak, makrofajlar ve lenfositlerden meydana gelen güçlü inflamasyon cevabı çalıştıramaz hale getirme potansiyeline sahiptir (Oğuzkan 2014, Yalçınkaya 2017). Bu özelliğinden dolayı antiinflamatuvardır (Kitiş ve Büker 2016).

**Tümör nekroz faktör (TNF)**, birçok patolojik süreçte önemli rol oynayan ve en çok çalışılan sitokin ailesinin bir üyesidir. Gram negatif bakterilere ve diğer enfeksiyöz mikroplara akut inflamatuvar yanıt düzenleyicileridir. Nötrofil ve monositleri uyararak enfeksiyon bölgesine toplayıp, aktive ederek mikropların ortadan kaldırılmasını sağlar. TNF aynı zamanda nötrofillerin etkilerini artırır ve proteolitik enzim deşarjı ile hücre hasarına neden olabilirler.

Endotelial hücreleri ve makrofajları kemokin salmak üzere uyarır. TNF, hipotalamus üzerine etki ederek vücut sıcaklığının artmasına ve ateşe sebep olur. Bu nedenle endojen pirojen olarak bilinir. TNF'ye yanıt olarak gelişen ateş oluşumu sitokinle uyarılan hipotalamik hücrelerden salınan prostaglandinler aracılığıyla düzenlenir. TNF'nin uzamış üretimi, kas ve yağ dokusu hücrelerinin zayıflamasına neden olur. Bu zayıflama, TNF aracılığıyla iştahsızlıktan ve lipoprotein lipazın azalan sentezinden kaynaklanmaktadır. TNF aşırı arttığında, miyokardiyal kasılabilirlik ve damar düz kas tonüsü inhibe olur ve kan basıncı düşer. Dolaşımda fazla TNF olması kan glikoz düzeyinin azalması gibi metabolik bozukluklara sebep olabilir. TNF, trombomodulin ekspresyonunu inhibe ederek tromboz oluşumuna neden olur (Kitiş ve Büker 2016). Yüksek yoğunluktaki TNF, endotelde tromboz oluşturması ile miyokard kasılmasının azalması, damarda dilatasyon ve sıvı kaçıışı ile kan basıncının düşmesine neden olmaktadır (Abbas ve ark 2015). TNF'nin iki farklı izoformu olan TNF- $\alpha$  ve TNF- $\beta$  aynı hücre yüzey reseptörlerine bağlanabilir ve proinflamatuvar özelliklere sahiptir (Alp ve ark. 2012). TNF- $\alpha$ ; IL 1 $\beta$  ve IL-6'nın salınımını aktif hale getirmektedir (Yarım 2016).

**CRP**, kan plazmasında bulunan bir protein olup akut faz inflamasyon yanıtında bir belirteçtir (Scherer ve Neumaier 2001). Bu proteinin önemi, bazal yoğunluğunun akut faz yanıtı sonrasında çok kısa sürede çok yüksek değerlere yükselmesi ve uyarının bitiminde ise hemen normal bazal değerlere düşebilme özelliğidir (Husain ve ark 2002).

CRP, fiziksel rolünü fosfokoline bağlanarak gösterir. Hepotisitlerden üretilir ve IL-6 tarafından düzenlenir. CRP'nin temel biyolojik fonksiyonu ise, vücutta hasara uğramış hücre membranına ve nükleer materyale bağlanarak nekrotik ve apoptotik hücre enkazınının temizlenmesi için hedef teşkil etmesi ve patojenleri tanıyarak onların makrofajlar tarafından yok edilmesini sağlamasıdır (Brull ve ark 2003, Oğuzkan 2014). Çoğu zaman inflamasyon, enfeksiyon ve sepsisin şiddetini gösteren klinik bir belirleç olarak kullanılmaktadır (Pavoa 2002).

### **1.3.2. Diabetes Mellitus ve Sitokinler**

Sitokinler, diyabete bağlı ortaya çıkan birçok problemin gelişmesinde rol oynayan önemli immün regülatörlerdir (Hatipoğlu 2011). Diyabette kronik inflamasyonun mekanizması proinflamatuvar faktörlerin yağ dokusundan sentezlenip salındığı yönündedir (Çavuşoğlu 2009).

DM, inflamatuvar hücrelerin işlevlerinde ve sitokin düzenlerinde değişim, matriks döngüsündeki bozulma; kronik enfeksiyona, akut ve kronik birçok komplikasyona sebep olmaktadır. Hastalarda morbiditeye, sakatlığa ve hospitalizasyona sebep olabilecek enfeksiyon, nöropati ve başlıca dejeneratif değişimler meydana gelmektedir (Denizeri 2015).

Diyabette görülen bu dejeneratif değişimlerin ortaya çıkmasında mikroorganizmalar ve antijenlere karşı konakçı savunmasının hücreleri tarafından üretilen proinflamatuvar/ antiinflamatuvar sitokinlerin yeri oldukça önemlidir. İnflamatuvar mekanizmalar diyabet gelişiminde, insülin direncinde ve serbest yağ asidinin artışına sebep olduğu bildirilmektedir (Hatipoğlu 2011, Yarım 2016). Öncül yağ hücrelerinin makrofaja benzer hücreler olduğunun çalışmalar ile kanıtlanmasıyla yağ dokusunun inflamasyonel süreçler ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (Yarım 2016). Kronik inflamasyon, insülin direncinde kilit bir komponent olup sitokin ve akut faz reaktanların üretiminde artarak inflamasyon sinyallerinin aktivasyon süreciyle karakterizedir. Diyabetik bireylerde ortaya çıkan obezite tablosunda adipoz dokudan insülin sinyalinin inhibisyonuna sebep olan sitokinler ortaya çıkmaktadır. Bu sitokinler indirekt şekilde adiposit inflamasyonunun artmasına sebep olarak  $\beta$  hücre fonksiyonlarını etkilemektedir (Durmuş 2017). Diyabette inflamasyon gelişmesi ile; çevredeki hücreleri uyaran IL-1 salınır ve pıhtılaşma sistemi bozular. Daha sonra, trombositlerden büyüme faktörleri salınarak bakterileri yok edici

nötrofiller hasarlı bölgeye toplanmaktadırlar. IL-1, IL-6 ve TNF- $\alpha$  gibi sitokinleri salgılayan makrofajlar aktive olur; granülasyon dokusu yapımı başlar endotel hücre proliferasyonu artar (Denizeri 2015).

Otoimmün bir hastalık olan tip 1 diyabet patogeneğinde özellikle immünolojik faktörler rol oynamaktadır. Bu tabloda  $\beta$  hücresinin immünolojik hasarını oluşturan nedenlere karşı hassasiyet yüksektir.  $\beta$  hücrelerinde bulunan proteinlere karşı oluşan antikolar  $\beta$ - hücrelerinde harabiyet ve hücre ölümüne neden olmaktadır.  $\beta$  hücrelerine karşı oluşan hücresele otoimmünite meydana getirmektedir. Bunların dışında Tip 1 DM genetik yatkınlık önem arz etmektedir. Altıncı kromozomun kısa kolunda HLA-II gen bölgesinde bulunan gen veya genler Tip1 DM etkili olduğu bildirilmiştir. Makrofaj veya antijen sunan hücre yüzeyindeki HLA-II molekülleri antijenik uyarı ile ortaya çıkarak CD4<sup>+</sup> hücre yüzey reseptörü ile birleşip otoimmün aktivasyonu başlatırlar (Dolar 2009). Böylece; T yardımcı hücre olarak bilinen CD4<sup>+</sup> ve CD8<sup>+</sup> lenfositlerle birlikte makrofajlarda içine alan otoimmün yanıt oluşmaktadır (Demir ve ark 2015).

TNF- $\alpha$ , kronik hastalıklarda önemli rol oynayan sitokin ailesinin bir üyesi olup, obezite ve insülin direncinin patogeneğinde bu yüzden de DM gelişiminde rolü vardır. Adipoz doku ve insülin direnciyle pozitif korelasyon göstermekte ve obez bireylerde düzeyleri artmaktadır. Obeziteden muzdarip bireyler kilo verdiklerinde ise TNF- $\alpha$  seviyelerinde azalma olmaktadır (Emral 2006, Oğuzkan 2014). Yapılan çalışmalarda IL-6, TNF- $\alpha$ , ve CRP gibi inflamasyon belirteçlerinin diyabetin gelişimi ile ilişkilendirilmektedir (Türkmen ve ark 2011).

## **1.4. Kurkumin**

### **1.4.1. Kurkuminin Genel Özellikleri**

Kurkumin, Zingiberaceae ailesinin *Curcuma longa* bitkisinin köklerinden elde edilen sarı renkli bir bileşiktir (Koçyiğit 2016, Yalçın ve ark 2017). *Curcuma Longa* Güney Asya'da; Çin, Hindistan, Endonezya, Malezya, Filipinler, Vietnam ve Kamboçya'da doğal yayılış gösteren, yaygın olarak Hindistan'ın Madras, Bengal ve Bombay bölgeleri, Çin'in güneyi, Tayland, Tayvan, Japonya Burma, Endonezya ve Afrika'nın tropik bölgelerinde kültürü yapılan çok yıllık, rizozumlu bir bitkidir (Öztürk 2011, Koçyiğit 2016, Yalçın ve ark 2017). *Curcuma longa* bitkisinin köklerinden üretilen zerdeçal, Ayurveda ve geleneksel

Çin tıbbında binlerce yıldır birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır (Zhang ve ark 2013, Öztürk 2011).

**Şekil 1.5. Zerdeçal bitkisi**



Çoban ve Patır 2010.

**Şekil 1.6. (a) Zerdeçal kökü, (b) Kurcuminin kristalize tozu**



(a)



(b)

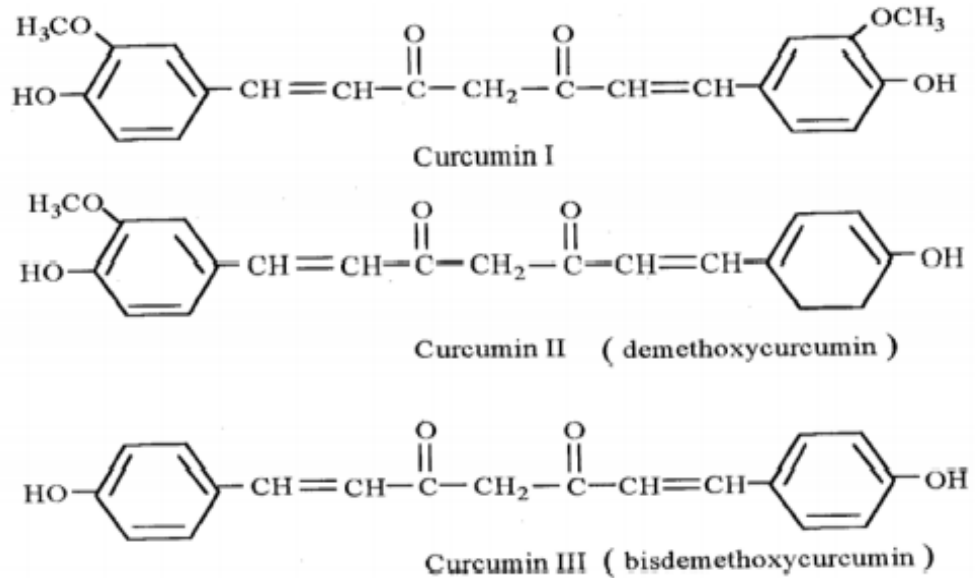
Zhang ve ark 2013.

#### 1.4.2. Kurkuminin Kimyasal Bileşimi ve Biyolojik Etkileri

Ana bileşenleri Kurkuminoitler olarak bilinen kurkumin, monodemetoksikurkumin, bisdemetoksikurkumin ve siklokurkumin gibi disinnamoilmetan türevlerinin karışımıdır. Rizozomlarda bulunduğu kayıtlı bir diğer madde grubu; sarı renkte uçucu yağının bileşiminde yer alan zingiberen, kurkumol,  $\alpha$  ve  $\beta$  turmeron, arturmeron, kurlon ve sineol gibi monoterperlerdir. Potasyuma ek olarak, karoten ve C vitamini içerir, polisakkaritlerden arabinogalaktanlar ve jelatinize nişasta da içermektedir. Diğer bileşenleri ise; protein ve reçinelerdir. Ham zerdeçal bünyesinde yaklaşık % 0.3-5.5 oranında kurkumin bulunmaktadır. Yapısında iki fenolik halka bulunur, bunlar orta konumlarında birer metoksi eter içerir ve para konumlarından bir alifatik doymamış hepten bağlayıcı ile birleştirilmiştir (Zhang ve ark 2013). Zerdeçal % 45-55 oranında nişasta içerirken, bitkinin kök bölgesi rizomları % 5 oranında boyar madde içermektedir. Boyar madde içinde kurkuminoitler adı verilen ve diaril-heptan türevi maddelerden oluşan bir karışım bulunmaktadır.

Kurkuminoitler denilen kurkumin, desmetoksikurkumin ve bisdesmetoksi kurkumin kimyasal formülü aşağıdaki gibidir:

Şekil 1.7. Kurkuminoidlerin kimyasal yapısı.



Çoban ve Patır 2010.



Kurkuminin antiinflamatuvar, antidiyabetik, antibakteriyal, antiviral, antikanserojenik, antimutajenik ve antikoagulan olmak üzere çeşitli biyolojik etkileri mevcuttur. Kurkumin, birçok reaktif oksijen radikalinin, özellikle süperoksit anyonlarının, nitrojen dioksit radikallerinin ve hidroksil radikallerinin atımını kolaylaştırarak etkin antioksidan özellik göstermektedir (Belviranlı 2012). Kurkuminin başlıca etkileri aşağıda belirtilmektedir;

- ✓ Proinflamatuvar gen ürünlerinin ekspresyonunu düzenleyen, transkripsiyon faktörünün aktivasyonunu baskılaması,
- ✓ Enflamasyonların çoğunda rol oynayan bir enzim olan COX-2'nin ekspresyonunu sınırlandırması,
- ✓ Diğer bir pro-enflamatuvar enzim olan 5-LOX'un ekspresyonunu inhibe etmesi,
- ✓ Kurkuminin enflamasyonla ilişkili pek çok hücre yüzeyi adezyon moleküllerinin ekspresyonunu sınırlandırması,
- ✓ IL-1, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  ve kemokinler gibi enflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu sınırlandırması,
- ✓ En pro-enflamatuvar sitokinlerden biri olan TNF- $\alpha$ 'nın etkisini inhibe etmesi,
- ✓ Antienflamatuvar etkiye katkıda bulunan antioksidan potansiyele sahip olması,
- ✓ Antiproliferatif etkide önemli rol oynayan reaktif oksijen bileşiklerinin (ROS) ekspresyonunu azaltması,
- ✓ Tümör hücrelerinde bolca oluşan tioredoksin redüktaza (TR) bağlanması ve bu enzimi NADPH oksidaza dönüştürmesi,
- ✓ Lipit peroksidasyonunu baskılaması,
- ✓ İntraselüler glutatyonun ekspresyonunu artırması,
- ✓ Demire bağlayabilmesi sayesinde antioksidan rol oynaması,
- ✓ Epidermal büyüme faktörünün (EGF) etkisini ve ekspresyonunu kontrol ederek sınırlandırması,
- ✓ Göğüs, akciğer, böbrek ve prostat kanserleriyle yakından ilişkili insan EGFR-2 etkisini sınırlandırması,

- ✓ Tümör hücreleri için bir büyüme faktörü olan TNF- $\alpha$ 'nın etkisinin sınırlandırılması,
- ✓ T hücrelerinin büyüme faktörü olan IL-2'nin aktivitesini olumsuz etkilemesi (Öztürk 2011).

### **1.4.3. Kurkuminin Diabetes Mellitus Üzerine Etkisi**

Güvenli ve düşük maliyetli olduğu için kullanımı ile birlikte temini oldukça kolay olan kurkumin, antiinflamatuvar özelliğinden dolayı diyabet için umut verici bir seçenek olarak ortaya çıkmıştır. Kurkuminin, ilk olarak 1972'de hipoglisemik etkiler oluşturduğu bildirilmiştir (Ghosh ve ark 2015). Son zamanlarda ise diyabet hastalarındaki çeşitli komplikasyonların tedavisi ve deneysel diyabette potansiyel bir ajan olarak bilimsel dikkati üzerine çekmektedir. Kurkumin TNF- $\alpha$ 'nın ekspresyonunu ve sinyalizasyonunu sınırlandırarak insülin rezistansını azaltarak insuline dirençli tip-II diyabet hastalarında antidiyabetik etkisi bildirilmiştir (Ghosh ve ark 2015). Çalışmalarda kan glikoz, HbA1c seviyelerinde azalma ve kilo kaybını önleme gibi etkileri rapor edilmiştir.

Kurkuminin antiinflamatuvar etkisi ilk olarak 1978 yılında Holder ve ark. tarafından bildirilmiştir. Kurkuminde bulunan uçucu yağlar, antiinflamatuvar etki göstermesine neden olmaktadır. Oral yolla verilen kurkuminin akut yangılarda anti inflamatuvar etkisinin kortizon ve fenilbutazon kadar, kronik yangılarda ise kortizon ve fenilbutazonun yarısı kadar etkili olduğu ifade edilmektedir. Yapılan çalışmalarda kurkuminin topikal inflamatuvar ile ortaya çıkan yangıları gidermede, tahrişleri ortadan kaldırmada, cilt hastalıklarında ve alerjilerde de kullanılabilceği bildirilmiştir (İri 2014).

Kurkumin diyabet üzerine etkisini incelemek için yapılan deneysel çalışmalarda en çok kullanılan diyabetik sıçan modeli olmuştur.

Bu modellerde kurkuminin farklı dozlarda farklı veriliş yolları uygulanmıştır. Örneğin, alloksan ve STZ'nin indüklediği diyabetik sıçan modellerinde (Pari ve ark 2007) 50-100mg /kg canlı ağırlık dozunda kurkumin oral yoldan 14-60 gün boyunca uygulanmıştır (Arun ve ark 2002, Patumraj ve ark 2006, Peeyush ve ark 2009, Na ve ark 2011, El Moselhy 2011, Xavier ve ark 2012). Bu çalışmalarda kurkumin oral yoldan verilmesinin glikoz ve insülin seviyelerini değiştirdiği bildirilmektedir (Ghosh 2015).

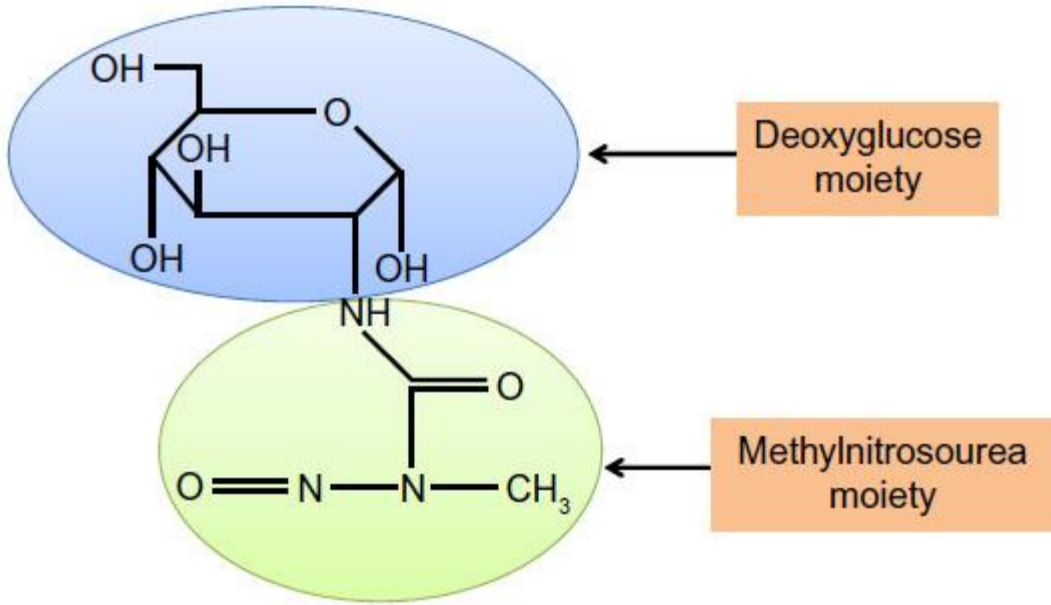
### 1.5. Deneysel Diyabet Oluşturulması ve Streptozotosin (STZ)

1880'lerde Mintkowski ve 1920'lerde Banting ve Best köpeklerde pankreasın bir bölümünü ve tamamını çıkararak yapmış oldukları deneylerde diyabeti modellemişlerdir. O yıllardan itibaren çeşitli hayvan türlerinde kimyasal, cerrahi (pankreatektomi), virüsler ve genetik değişimler ile DM modeli oluşturulmaktadır. Bu model için kullanılan kimyasal diyabetojenik ilaçlar; streptozotosin (STZ), ditizona, ferrik nitritotriasetat, antiinsülin serum ve alloksan monohidratdır (Çiçek ve ark 2018). Bu ajanlar pankreasın Langerhans adacıklarındaki beta hücrelerinde tahribat oluşturarak, hipoinsülinemi ve hiperglisemiye sebep olmaktadır (Erbaş 2015). Kullanım sıklığı değerlendirildiğinde ise STZ % 69 iken alloksan %31 oranında tercih edilmektedir. Bu iki ilacın da diyabetojenik özellikleri intraperitoneal, subkutan ve intravenöz yol ile uygulanarak meydana gelmektedir. Bu maddelerin diyabet oluşturma dozları; hayvanın türüne, ırkına, uygulamanın yerine ve hayvanın besin alımına göre değişmektedir (Çiçek ve ark 2018).

Alloksan (2,4,5,6-tetraoxyprimidine; 2,4,5,6-pyrimidinetetrone) ürik asit türevi özelliğinde olup aynı zamanda antineoplastik bir ajandır (Kurçer ve ark 2012). Alloksanın diyabetojenik etkisi iki temel etki mekanizması ile açıklanmaktadır. Bunlardan ilki alloksanın glukokinaz enzimini inhibe ederek glikozun indüklediği insülin hormonunu baskılamasıdır. Bu inhibisyonunun sonucunda alloksan, glikoz oksidasyonunu ve ATP üretimini azaltmaktadır. Glikoz, glukokinaz enzimindeki -SH grupları ile alloksanın etkileşmesini önler. Böylece glikoz, beta hücrelerinin alloksanın tahrip edici etkisinden korunmasına neden olur. İkinci mekanizma ise alloksanın beta hücrelerine selektif nekroz yapmasıdır (Kurçer ve ark 2012, Çiçek ve ark 2018). Reaktif oksijen radikalleriyle birlikte hücre içi kalsiyum konsantrasyonunun artışı sonrasında beta hücrelerinde hasarlanma oluşmaktadır (Kurçer ve ark 2012, Çiçek ve ark 2018). Alloksanın diyabetik dozu oldukça sınırlı ve kritiktir. Minimal dozda dahi mortaliteye sebep olması alloksanın böbrek tübüllerinde toksisite ve böbrek yetmezliği tablosu oluşturması ile açıklanmaktadır (Erbaş 2015).

Streptozotosin nitrozüre özelliği taşıyan alkilleyici bir kemoterapötik olup, 1950 yılında *Streptomyces achromogenes* mantarından izole edilmiştir (Kurçer ve ark 2012). Junod ve ark (1969) STZ'nin diyabetojenik etkilerini pankreatik adacıklardaki  $\beta$  hücrelerinin selektif yıkımından kaynaklandığını ifade etmektedirler (Furman 2016).

Şekil 1.8. Streptozotosin kimyasal yapısı.



Wu 2015.

Streptozotosin pankreasta bulunan ve insülin üretiminden sorumlu olan  $\beta$ - hücrelerinde oksidatif stres meydana getirerek  $\beta$  hücrelerinin insülin üretme kapasitesini olumsuz etkileyerek hiperglisemik tablonun oluşmasına sebep olan diyabetojenik bir ajandır (Demir ve Yılmaz 2014). STZ'nin bir diğer kullanım alanı pankreasın metastatik adacık hücreli karsinomunun tedavisi için klinik olarak kullanılmaktadır. STZ ile oluşturulan diyabet modellerinde sıklıkla fare, sıçan ve maymun ve daha az oranda tavşanlar kullanılmaktadır STZ ile DM oluşturulan hayvan modellerinde insülin eksikliği, hiperglisemi, polidipsi ve poliüri görülmektedir (Furman 2016).

Ratlarda diyabet modeli oluşturmak için en çok kullanılan doz 60-80 mg/kg ve intraperitoneal yoldur. Fakat STZ'nin 40 mg/kg'ın altında yapılması diyabetojenik etkisinin azalttığını çalışmalar göstermiştir. STZ'nin orta dozundan farklı olarak, büyük dozlar,  $\beta$  hücrelerinde komple yıkıma ve ölçülebilir insülin üretiminin çok az veya hiç yapılmasına neden olabilmektedir. Diyabet sıçanlarda ise 3-7 günde şekillenmektedir. Kuyruk veninden alınan kan örneğinde glikoz düzeyi 200-300 mg/dl'den yüksek olması durumunda denekler diyabetik olarak kabul edilmektedir (Öntürk ve Özbek 2007, Kurçer 2012, Erbaş 2015, Keskin ve ark 2016, Çiçek ve ark 2018).

Bununla birlikte STZ kaynaklı diyabet oldukça değişkenlik gösterebilir. Örneğin;

diyabetik durum, hayvanların yaşı, cinsiyeti, vücut ağırlığı, türleri ve suşları gibi faktörlere bağlı olarak değişken olabilir (Wu 2015). Cinsiyet STZ duyarlılığında ciddi bir fark oluşturmaktadır. Erkek fareler ve sıçanlar STZ kaynaklı diyabete daha yatkın olma eğilimindedir (Deeds 2014).

Yapılan çalışmalarda, STZ'nin alloxana göre daha iyi bir diyabetojenik özellik gösterdiği bildirilmiştir. STZ alloxana göre uygulama öncesinde ve sonrasında daha stabil bir solüsyondur. Diğer bir gerekçe; beta hücrelerinde oluşan glikoz toksitesinin mitokondriyal mekanizmalarının çalışılması için STZ ile oluşturulan hipergliseminin uygun bir model olduğu belirtilmektedir (Çiçek ve ark 2018).



## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

### 2.1. Gereç

Araştırmada sağlıklı, canlı ağırlıkları birbirine yakın 30 adet yetişkin erkek Wistar albino sıçan kullanıldı. Sıçanlar Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi'nden temin edildi. Denemede kullanılan hayvanlar kontrol (K), Diyabet (D), Kurkumin (C) ve Diyabet + Kurkumin (DC) olmak üzere dört gruba ayrıldı. Sıçanlar, deneme hayvan ünitesinde, plastik sıçan kafeslerinde,  $23\pm 2$  °C oda sıcaklığında,  $50\pm 10$  nisbi nemli ortamda, 12/12 gece/gündüz ışık periyodunda, ad-libitum olarak standart sıçan yemi ile beslenerek barındırıldı. Sıçanların önlerinde her zaman içebilecekleri, günlük olarak tazelenen su (~50 ml/gün/sıçan) bulunduruldu.

Araştırma, Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi Deneysel Hayvanları Etik Kurulu tarafından 21.03.2017 tarihinde 2017-11 nolu kararı ile onaylanmıştır (EK 1).

### 2.2. Yöntem

Araştırmada kullanılan sıçanlara aşağıdaki uygulama yapılmıştır:

- 1. Kontrol Grubu (K):** Deneme süresince standart sıçan yemi ve içme suyu ad libitum olarak verildi.
- 2. Diyabet Grubu (D):** Deneme süresince standart sıçan yemi ve içme suyu ad libitum olarak verildi. Bu gruba 0.1M sitrat tamponunda (pH:4.5) çözdürülmüş 60 mg/kg STZ (Sigma S0130-1G) intraperitoneal enjeksiyonla tek doz uygulandı.
- 3. Kurkumin Grubu (C):** Deneme süresince standart sıçan yemi ve içme suyu ad libitum olarak verildi. 50 mg/kg/gün kurkumin (Sigma C1386-10G) gavaj yoluyla çalışma boyunca verildi.
- 4. Diyabet+Kurkumin Grubu (DC):** Deneme süresince standart sıçan yemi ve içme suyu ad libitum olarak verildi. Bu gruba 0.1 M sitrat tamponunda (pH:4.5) çözdürülmüş 60 mg/kg STZ intraperitoneal enjeksiyon ile tek doz uygulandı. Diyabet oluştuktan sonra 50 mg/kg/gün kurkumin gavaj yoluyla çalışma boyunca verildi.

STZ uygulamasından 3 gün sonra kuyruk ucundan alınan kapiller kanda açlık kan glikoz düzeyi glukometre (PlusMED) ile ölçülerek diyabet oluşup oluşmadığı kontrol edildi. Kan glikoz düzeyi 250 mg/dl ve üzerinde olan hayvanlar diyabetik olarak kabul edildi. Deneme diyabet oluştuktan sonra 4 hafta sürdürüldü.

Araştırmada deneme sonunda gruptaki deneklerden genel anestezi altında (Ksilazin 10mg/kg ve Ketamin 5mg/kg anestezisi) ve kardiyak punksiyon ile kalpten yeterli oranda antikoagulanlı (EDTA) tüplere kan alındı. Kan alınan hayvanların yaşamlarına anestezi altında iken servikal dislokasyon yöntemi ile son verildi. Alınan kan örnekleri santrifüj edildikten sonra serum ve plazmaları ayrılarak analiz zamanına kadar -80<sup>0</sup> C'de saklandı. Elde edilen plazma ve serumlarda TNF  $\alpha$ , IL-6, IL-10, CRP ve insülin düzeyleri belirlendi.

### **2.3. Plazma Biyokimyasal Parametrelerin Belirlenmesi**

Analiz zamanına dek -80<sup>0</sup> C'de saklanan plazmalardan insülin, CRP düzeyleri Siemens CentaurXP İmmunoassay System cihazında prospektuslarına uygun şekilde ticari kitler (Siemens) kullanılarak belirlendi.

### **2.4. Serum Sitokin Düzeylerinin Belirlenmesi**

Araştırmada elde edilen serumlarda IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$  düzeyleri ELİSA cihazında ticari kitler kullanılarak belirlendi.

**Serum IL-6** seviyeleri Elabscience marka ELISA ticari kiti kullanılarak ölçümü sağlandı. Kitlerin uygulanmasında Sandwich-ELISA formasyonu kullanıldı. Plakalar optik yoğunluk (OD) 450 nmdalga boyunda ölçüldü. Elde edilen sonuçların OD değeri Rat IL-6'nın konsantrasyonu ile orantılı olarak belirlendi ve numunelerin OD değerlerini standart eğri ile karşılaştırarak numunelerde Rat IL-6 konsantrasyonunu hesaplandı.

**Serum IL-10** seviyeleri Elabscience marka ELISA ticari kiti kullanılarak ölçümü gerçekleştirildi. Testin prensibinde Sandwich-ELISA formasyonu kullanıldı. OD 450 nm dalga boyunda ölçüldü. Elde edilen veriler Rat IL-10 'nun konsantrasyonu ile orantılı olarak belirlenerek Rat IL-10 konsantrasyonunu hesaplandı.

**Serum TNF- $\alpha$**  seviyeleri Elabscience marka ELISA ticari kiti kullanılarak

ölçümü sağlandı. Testin presnsibinde Sandwich-ELISA formasyonu kullanıldı. Analizler 450 nm dalga boyunda gerçekleştirildi.

## **2.5. İstatistiksel Analizler**

Çalışma sonunda verilerin istatistiksel analizleri ve gruplar arası farklılıkların öneminin belirlenmesinde SPSS 16.0 paket program kullanılarak gerçekleştirildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel ve analitik yöntemlerle incelendi. Tüm değişkenler ortalama  $\pm$  SD olarak ifade edildi. Gruplar tek yönlü ANOVA testi kullanılarak karşılaştırıldı. Varyansların homojenliği değerlendirilmesinin ardından, p değerinin 0.05 'in altında olduğu durumlarda, gruplar arası anlamlılığı testetmek için ikişerli post-hoc karşılaştırmalar (Tukey) ve varyans analizinde Duncan'ın Multiple Range testi kullanılmıştır.



### 3. BULGULAR

Araştırma gruplarında belirlenen serum IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ , CRP ve plazma insülin düzeyleri Çizelge 3.1 ve 2 ile Şekil 3.1 ve 2, 3, 4, 5'de gösterilmiştir.

**Çizelge 3.1. Deneysel diyabet oluşturulan sıçanlarda kurkumin uygulamasının IL-6 ve IL-10 üzerine etkisi (X  $\pm$  SEM, n=6)**

	K	D	C	DC
IL- 6	35.85 $\pm$ 4.58 <sup>c</sup>	85.35 $\pm$ 32.67 <sup>a</sup>	36.00 $\pm$ 3.95 <sup>c</sup>	61.60 $\pm$ 15.65 <sup>b</sup>
IL-10	56.40 $\pm$ 19.00 <sup>a</sup>	27.06 $\pm$ 10.46 <sup>b</sup>	51.83 $\pm$ 21.17 <sup>a</sup>	42.14 $\pm$ 12.22 <sup>ab</sup>

a, b, c; Aynı satırda aynı parametreye ait farklı harfle gösterilen ortalama değerler arası farklılık önemlidir (p<0.05).

Çalışma sonunda elde edilen IL-6 değeri D grubunda diğer üç gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p<0.05). DC grubunda elde edilen değer D grubuna göre önemli düzeyde düşük olarak belirlenirken hala K ve C grubundan ise anlamlı düzeyde yüksek olarak belirlenmiştir (p<0.05).

IL-10 değeri D grubunda diğer üç gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu (p<0.05). DC grubunda elde edilen değer K ve C grubuna göre düşük olmasına rağmen D grubundan daha yüksek belirlenmiştir.

**Çizelge 3.2. Deneysel diyabet oluşturulan sıçanlarda kurkumin uygulamasının plazma insülin, TNF  $\alpha$ , ve CRP düzeyleri üzerine etkisi (X  $\pm$  SEM, n=6)**

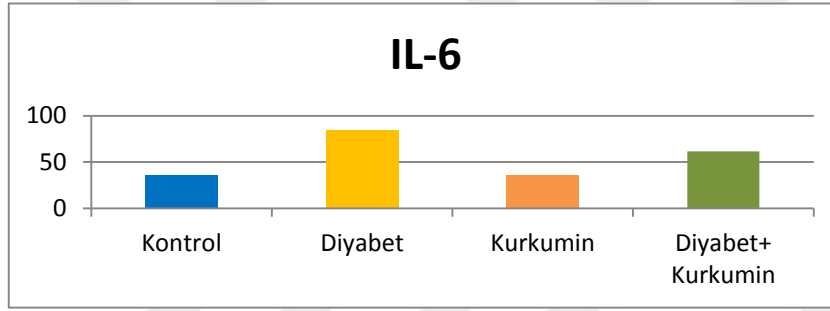
	K	D	C	DC
İnsülin (uU/ml)	1.17 $\pm$ 0.4 <sup>a</sup>	0.68 $\pm$ 0.17 <sup>b</sup>	1.01 $\pm$ 0.14 <sup>ab</sup>	0.83 $\pm$ 0.15 <sup>b</sup>
TNF $\alpha$ (U/ml)	54.84 $\pm$ 13.2 <sup>b</sup>	119.41 $\pm$ 48.93 <sup>a</sup>	52.92 $\pm$ 5.88 <sup>b</sup>	85.46 $\pm$ 19.05 <sup>b</sup>
CRP (nmol/ml)	1.01 $\pm$ 2.01 <sup>b</sup>	15.68 $\pm$ 8.12 <sup>a</sup>	0.91 $\pm$ 1.29 <sup>b</sup>	7,16 $\pm$ 7.46 <sup>b</sup>

a, b; Aynı satırda aynı parametreye ait farklı harfle gösterilen ortalama değerler arası farklılık önemlidir (p<0.05).

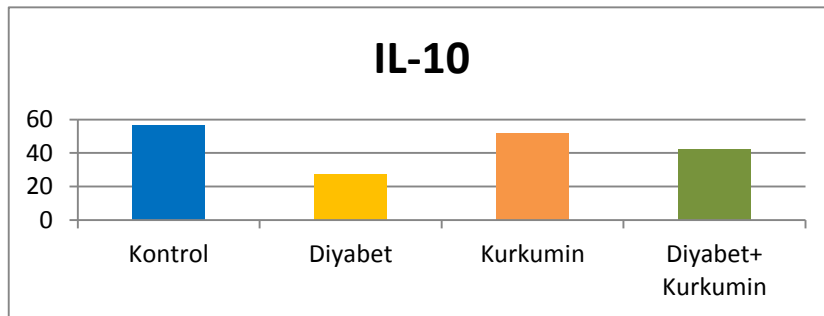
Çalışma sonunda elde edilen insülin değeri D ve D+C grubunda diğer iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ( $p<0.05$ ). TNF  $\alpha$  değeri D grubunda diğer üç gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ( $p<0.05$ ). DC grubundan elde edilen değer K ve C grubuna göre daha yüksek olmasına rağmen üç grup arasında anlamlı düzeyde farklılık belirlenmemiştir

CRP değeri D grubunda diğer üç gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ( $p<0.05$ ). DC grubunda elde edilen değer K ve C grubuna göre daha yüksek olmasına rağmen D grubundan elde edilen değerden önemli düzeyde düşük olarak belirlendi ( $p>0.05$ ).

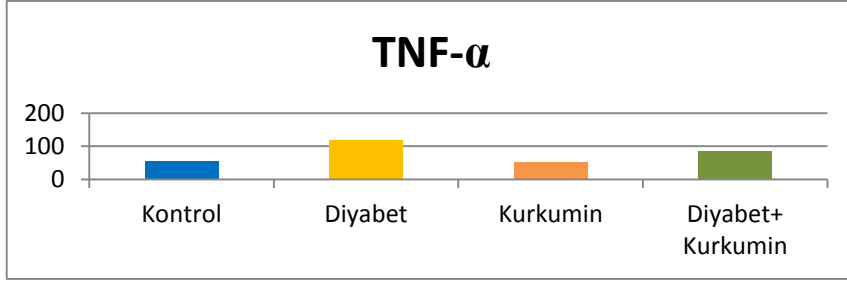
**Şekil 3.1. Araştırma gruplarında belirlenen IL-6 düzeyleri.**



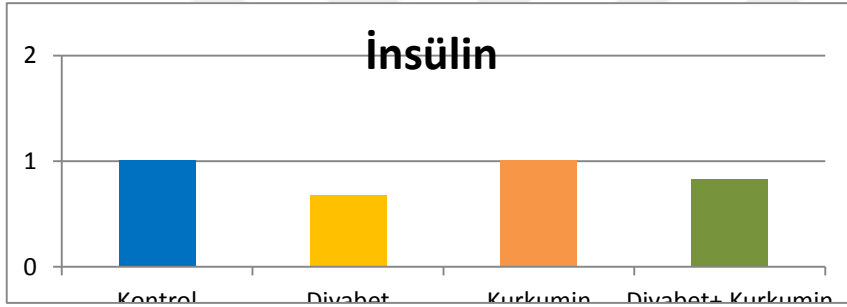
**Şekil 3.2. Araştırma gruplarında belirlenen IL-10 düzeyleri.**



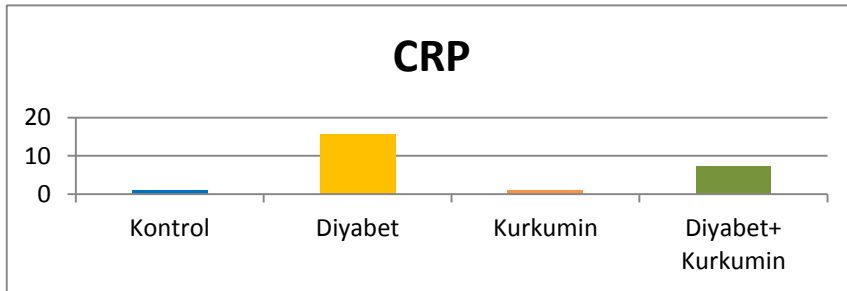
Şekil 3.3. Araştırma gruplarında belirlenen TNF- $\alpha$  düzeyleri.



Şekil 3.4. Araştırma gruplarında belirlenen insülin düzeyleri.



Şekil 3.5. Araştırma gruplarında belirlenen CRP düzeyleri.



#### 4. TARTIŞMA

Diyabetin ortaya çıkması multifaktöriyel olup, predispozan faktörlerin fizyolojik sistemler üzerine etkisi hala araştırılan güncel konulardan birisidir. Özellikle diyabet oluşumuna giden süreçte ve sonrasında komplikasyonlarda hücrel hasara sebebiyet veren durumların insülin direnci kadar pankreatik inflamasyon sonucu meydana geldiği bilinmektedir. Tip 1 ve Tip 2 diyabetin fizyopatolojisinde bazı farklılıklar olsa bile inflamatuvar yanıt her iki tipte de gözlenen bir durumdur. Pankreas adacıklarındaki  $\beta$  hücrelerindeki harabiyet sonrasında meydana gelen inflamatuvar yanıtta proinflamatuvar sitokinlerden olan IL-6, TNF- $\alpha$  ve antiinflamatuvar sitokinlerden olan IL-10 seviyelerinin ne durumda değiştiği araştırma konusu olmaya devam etmektedir (Demir ve ark 2015).

Günümüz WHO verilerine göre; neredeyse 4 milyar insan sağlık problemi ile karşılaştıklarında ilk olarak bitkisel ilaçlarla sorunlarını gidermeye çalıştıkları ve dünya nüfusunun %80'i, Afrika nüfusunun %95'i tıbbi bitkilere dayanan tedavi yöntemlerini kullandıklarını bildirilmektedir (Faydaoğlu ve Sürücüoğlu 2011). Son yıllarda, diyabet ve diyabetin komplikasyonlarına yönelik tedavi girişimlerinde bitkisel ürünlerin kullanımına yönelik yoğun çalışmalar yapılmakta ve büyük ilgi görmektedir (Demir ve ark 2015) Curcuma longa bitkisinin kökünden elde edilen bir baharat olan zerdeçal, binlerce yıldır geleneksel Çin tıbbında diyabet tedavisinde kullanılmaktadır. Zerdeçalın en aktif bileşeni olan kurkumin, deneysel diyabette potansiyel bir terapötik ajan olarak ve diyabete bağlı komplikasyonlarının tedavisinde dikkatleri üzerine çekmektedir (Zhang 2013).

Diyabet ve kurkumin ilişkisini ortaya koyan çalışmalarda; diyabetin patogenezinde rol oynayan, ana unsurlardan biri olarak kabul edilen inflamasyon süreci üzerinde durulmakta ve kurkumin'in diyabet üzerindeki yararlı etkisi, inflamasyon sürecindeki olumlu katkısı ve bağışıklık sistemini hızlandırma yeteneğinden kaynaklanması ile açıklanmaktadır (Zhang 2013).

Son yıllarda kurkumin üzerine yapılan çalışmalar kurkuminin birçok büyüme faktörü, enzim ve sitokinleri module ettiğini göstermektedir. Özellikle inflamasyon patogenezinde önemli rol oynadığı ve antidiyabet ve hipoglisemide etkin olan pankreatik hücrelerin sayılarını azalttığı bildirilmektedir (Shehzad ve ark. 2011).

Yukarıda verilen bilgiler ışığında bu çalışma STZ ile diyabet oluşturulan ratlarda oral yolla verilen kurkuminin bazı plazma sitokin düzeyleri ile CRP ve insulin düzeylerinin belirlenmesi amacı ile gerçekleştirildi.

Çalışmanın gerçekleştirilmesi esnasında uygulanacak STZ miktarı ve kurkumin miktarı ile verilme yolu daha önce yapılan çalışmalar göz önüne alınarak belirlenmiştir (Na ve ark 2011, El Moselhy 2011, Xavier ve ark 2012, Zhang ve ark 2013).

Kurkumin diyabet üzerine etkisini incelemek için yapılan deneysel çalışmalarda en çok kullanılan diyabetik sıçan modeli olmuştur. Bu modellerde kurkuminin farklı dozlarda farklı veriliş yolları uygulanmıştır. Örneğin, alloksan ve STZ'nin indüklediği diyabetik sıçan modellerinde (Pari ve ark 2007) 50-100mg /kg canlı ağırlık dozunda kurkumin oral yoldan 14-60 gün boyunca uygulanmıştır (Arun ve ark. 2002, Patumraj ve ark. 2006, Peeyush ve ark 2009, Na ve ark 2011, El Moselhy 2011, Xavier ve ark 2012). Bu çalışmalarda kurkumin oral yoldan verilmesinin glikoz ve insülin seviyelerini değiştirdiği bildirilmektedir (Glosh 2013).

Çalışma sonunda elde edilen veriler incelendiğinde sunulan bu çalışmada diyabet oluşturulan gruptan (D) elde edilen IL-6, TNF-  $\alpha$  ve CRP düzeyleri diğer üç gruptan (K, C ve DC) elde edilen verilere göre önemli düzeyde ( $p<0.05$ ) artmış olarak belirlendi. Bunun yanı sıra D grubundaki hayvanlarda IL-10 ve insulin düzeylerinin ise diğer gruplardan elde edilen verilere göre anlamlı bir şekilde düşük olduğu gözlemlendi ( $p<0.05$ ) (Çizelge 3.1., Çizelge 3.2) Yine C grubunda elde edilen verilere bakıldığında, bu verilerin genel olarak bakılan parametreler açısından K grubu ile benzer olduğu tespit edildi (Şekil 3.1., 3.2., 3.3., 3.4., 3.5.). Bunun yanı sıra diyabet oluştuktan sonra kurkumin uygulaması yapılan gruptaki deneklerden (DC) elde edilen veriler incelendiğinde IL-6 düzeyinin D grubundaki verilerden oldukça düşük olduğu belirlenirken ( $p<0.05$ ) hala K ve C grubuna göre yüksek olduğu görülmektedir. Fakat diğer parametreler (TNF-  $\alpha$ , CRP, IL-10 ve insulin) açısından bakıldığında ise DC grubundan elde edilen değerler, D grubundan önemli düzeyde farklı iken K ve C grubu ile benzer olduğu tespit edildi (Çizelge 3.1., Çizelge 3.2).

Son yıllarda yapılan bir çok araştırmada kronik bir inflamasyonun tip 2 diyabet gelişiminde önemli rol oynadığı bildirilmektedir (Senatorski ve ark 2002). TNF- $\alpha$ , IL-1 ve IL-10 gibi proinflamatuvar sitokinler yağ dokusundan salgılamakta ve vücut yağ kitlesi ile bu inflamatuvar sitokinler arasında sıkı bir ilişki olduğu düşünülmektedir.

Tip 2 DM açısından risk faktörü olan obezite, yani artan subkutan yağ dokusu leptin salınımında ve yağ asitlerinin artışından kaynaklanmaktadır. Adipoz doku ile doğru orantılı salınan leptin, IL-6 ve TNF- $\alpha$  üretimini uyararak inflamasyonun kilit üyelerinden biri olan nükleer factor kappa-B'nin active olmasını böylece IL-6 ve TNF- $\alpha$ 'nın artmasına sebep olmaktadır (Demir ve ark 2015).

Bu proinflamatuvar sitokinlerin diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarının gelişmesinde de rol oynadığı, mikrovasküler ve nöral dokularda TNF- $\alpha$  üretimini arttırarak mikrovasküler geçirgenlikte artış, hiperkoagülabilite ve sinirlerde hasara neden olarak diyabetik polinöropatiye yol açtığı ifade edilmektedir (Yarım 2016).

Plazma IL- 6 düzeyinin, diyabet gelişimi açısından prediktif özelliğe sahip olduğu (Emral 2006) IL-6 seviyesi ile insülin duyarlılığı arasında çok güçlü belirgin bir ters orantılı ilişki olduğu bildirilmektedir. Koyuer 2005, Vestra ve ark 2005 diyabetik hastalar ile yapmış oldukları çalışmada nefropati gelişmiş vakalarda CRP ve IL-6 seviyelerinde artış saptanmıştır.

Demir ve arkadaşları (2015) deneysel diyabet oluşturdukları sıçan modelinde diyabetik grupta IL-6 ve TNF- $\alpha$  seviyelerinde önemli düzeyde yükselme belirlemişlerdir. Tip 2 Diyabet ve obez hastalardan oluşan başka bir deneysel çalışmada da deney grubunun IL-6 düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (Koyuer 2005). Diyabetli köpek modeli oluşturulan bir çalışmada da sağlıklı köpeklere göre deney grubunun IL-6 seviyelerinde artış belirlenmiştir (Kim ve ark 2015).

Soetikno ve ark (2011) STZ ile indüklenen diyabetik nefropatili ratlarda yapmış oldukları çalışmada, 8 hafta süresince günde 100mg/kg kurkumin tedavisi uygulamışlardır. Deneme sonunda meydana gelen hipergliseminin, I $\kappa$ B $\alpha$  ve NF- $\kappa$ B aktivasyonuna, proinflamatuvar sitokinlerde artışa ve makrofaj infiltrasyonuna neden olduğunu tespit etmişlerdir. Yapılan kurkumin tedavisinin ise makrofaj infiltrasyonunun azalttığını, proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu ve I $\kappa$ B $\alpha$ 'nın degradasyonunu baskıladığını bildirmektedirler.

Yalçınkaya ve ark (2017) diyabetli hastalar ile yapmış oldukları araştırmada CRP, IL-6, TNF- $\alpha$  değerlerinin insülin direnci ve diabetes mellitus ile ilişkisi incelemişler ve diyabetik bireylerde CRP, IL-6 ve TNF- $\alpha$  seviyelerinde yükselme tespit etmişlerdir.

Bizim çalışmamızda da elde edilen verilere bakıldığında IL-6, TNF-  $\alpha$  ve CRP düzeyleri (Çizelge 3.1., Çizelge 3.2) diyabet oluşturulan grupta (D), diğer üç gruba göre (K, C, ve DC) önemli ( $p < 0.05$ ) düzeyde yüksek olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada deneysel olarak STZ ile indüklenmiş diyabetik ratlarda proinflamatuvar sitokinlerde meydana gelen değişimler; diyabetin karaciğer, pankreas ve diğer dokularda inflamasyon kaynaklı önemli problemler meydana getirdiğine işaret etmektedir. Nitekim proinflamatuvar sitokinlerin insulin transdüksiyonunu baskılayarak karaciğer, iskelet kası ve diğer dokularda insulin direncine neden olduğu ileri sürülmektedir (Kılıçlı ve Acıbuca 2015).

Kurkuminin yağ metabolizması, glikoliz, glikoneogenezis ile ilişkili karaciğer enzimlerinin aktivasyonunu etkilediği rapor edilmiştir (Seo ve ark 2011).

Sharma ve ark (2007) dişi BALB / c fareleri 8-10 haftalık deneklerle yapmış oldukları çalışmada kurkumin takviyesinin antikor üretimini (IgG1 ve IgG2a) ve lenfokin sekresyonunu (IL-6 ve TNF- $\alpha$ ) inhibe ederek T ve B lenfositlerin ve makrofajların aktivitelerini baskıladığını ortaya koymuşlardır.

He ve arkadaşları (2012) obezite ve insulin direnci gelişen diyabetik fare modelinde kurkumin takviyesinin glikoz intoleransını azalttığını gözlemlemişlerdir. Özellikle kurkuminin vitamin C (Paturraj et. al. 2006) ve yoğurt (Gutierrez ve ark 2012) ile birlikte verilmesinin kan glikoz seviyesini, HbA1c seviyesini düşürdüğü bazı çalışmalarda bildirilmektedir. Ayrıca insülin direnci fazla miktarda CRP salınımına neden olabilmekte, bu etki insülinin hepatik akut faz protein sentezi üzerine olan etkisine bağlanmaktadır. İnsülin direncinin, dislipidemi ile inflamatuvar süreç, metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalık arasındaki ilişkiden sorumlu olduğu ileri sürülmektedir. Diyabette de görülen kronik inflamasyon sürecinde CRP seviyesinin arttığı bilinmektedir. Metabolik sendromdaki CRP yükselmesinin sebebi, yağ dokusundan sitokinlerin salınımı ile ilişkilendirilmektedir (İslamoğlu 2008). Sunulan bu çalışmada da diyabetik ratlarda CRP seviyesinin diğer 3 gruba göre daha yüksek ( $p < 0.05$ ) olduğu gözlenmiştir (Şekil 3.5).

STZ ile diyabet oluşturulan sıçanlarda, quersetin uygulamasının, plazma IL-6 ve TNF- $\alpha$  düzeylerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, diyabetik grupta IL-6 ve TNF- $\alpha$  düzeyinde önemli ölçüde artış gözlenmiş, quersetin uygulaması ile ise IL-6 ve TNF- $\alpha$  düzeylerinin non-diyabetik ratların düzeyine düştüğü belirlenmiştir (Demir ve ark 2015).

IL-10'un, dendritik hücreler, makrofajlar, mast hücreleri, doğal öldürücü hücreler, eozinofiller, nötrofiller, B hücreleri, CD8 + T hücreleri dahil, hem doğuştan gelen hem de uyarlanabilir bağışıklık hücreleri tarafından üretilen bir pleiotropik ve güçlü anti-enflamatuar ve immüno-supresif sitokin olduğu bilinmektedir. Kurkumin, IL-10 ekspresyonunu ve üretimini indükleyebilen ve çok sayıda doku üzerinde etkisini artırabilen doğal bir anti-inflamatuar bileşiktir. İn vitro ve klinik öncesi modellerde kurkuminin, IL-10 salgılanmasını module ettiği bildirilmektedir (Mollazadeh 2017). Çalışmada kurkumin uygulaması ile plazma IL-10 düzeyindeki önemli artışlar ile plazma TNF- $\alpha$ , IL-6, CRP düzeylerinde meydana gelen önemli değişimler, kurkuminin immun sistemi module ettiği yönündeki bildirimleri destekler niteliktedir.

Yine bu araştırmada da tıpkı yukarıdaki çalışmalarda olduğu gibi kurkumin uygulanan gruptaki verilerin K grubundaki veriler ile benzer olması veya önemli bir farklılık olmaması kurkuminin inflamasyonun homeostatik mekanizmaları açısından güvenilir olduğu sonucunu akla getirmektedir. Kurkuminin diyabetik durum açısından immüno-supresan etkiden ziyade immüno-modülatör etkiye sahip olduğunu göstermektedir.

Diyabette en çok etkilenen karaciğer, iskelet kasları ve yağ dokusunun diyabet gözlenen hastalarda insülin direncinin en fazla gözleendiği yerler olduğu bilinmektedir. Fakat insülin direncinin şekillenmesinde karaciğer, ekstrahepatik dokulardan daha etkin rol oynamaktadır. Son zamanlarda, kurkuminin insülin direnci ve diyabet üzerine etkisini açıklayan farklı mekanizmalar sunulmuştur. Deneysel ve klinik kanıtların bir çoğu, kurkuminin, tip 2 DM ve insülin direncinin yönetimi için alternatif bir tedavi olarak kullanılabilceğini göstermektedir (Kang ve ark 2010). İnsülin direnci ve diyabet oluşturulan fare ve rat modellerinde, kurkuminin insülin sinyali geliştirerek, insülin duyarlılığını arttırdığı gösterilmiştir (Song ve ark. 2015).

Klinik araştırmalar sonucunda kurkumin takviyesinin; glikolitik enzimlerin aktivasyonunu, hepatik glukokinazın ve glikojen içeriğinin aktivitesini ve glikoz-6-fosfatın inhibisyonu ile glukoneojenik enzimlerin aşağı regülasyonunu içeren çeşitli mekanizmalarla plazma glikozunu azalttığı belirlenmiştir (Naijil ve ark 2015).

Li ve ark (2010) insülin direncini indüklemek için fruktozla beslenen erkek Sprague-Dawley sıçanlarında, kurkumin'in (15, 30 ve 60 mg / kg) oral yoldan uygulanmasının insülin reseptör aktivitesini arttırdığını ortaya koymuşlardır.



Naijil ve ark (2015) yapmış oldukları çalışmada, sıçanlarda kurkumin uygulamasının b-hücre fonksiyonunu ve insülin sekresyonunu iyileştirerek glikoz ve glikozlu hemoglobin (HbA1c) seviyelerini düşürdüğünü bildirmektedirler.

STZ ile diyabet oluşturulan erkek Wistar cinsi sıçanlar yüksek yağlı diyete tabi tutulmuş ve 7 hafta süresince 50, 150 veya 250 mg / kg kurkumin takviyesi sağlanmıştır. Çalışma sonunda sıçanlarda insülin direncinin azaldığı, kaslarda glikoz alımının arttığı ve plazma glikoz seviyesinin azaldığını tespit etmişlerdir (Na ve ark 2011).

Kurkumin ekstresinin plazma glikozu ve insülin üzerine etkisinin araştırılması ile ilgili yapılan başka bir çalışmada; sağlıklı gönüllü bireylere oral yol ile 6 g. kurkumin ekstresi bazı günlerde verilmiş ve belirli zaman periyodlarında insülin düzeyleri ölçülmüştür. Kurkumin ekstresinin verildiği grupta tokluk insülin düzeylerinin artmış olduğu gözlemlenmiştir. Sonuç olarak kurkumin ekstresinin insanlarda insülin salınımı üzerine olumlu etkilerinin olduğu ifade edilmektedir (Wickenberg 2010).

Chougale ve ark (2012) STZ ile indüklenen diabetik rat modelinde diyetle kurkumin kullanımının (diyetin % 0.5) hiperglisemiye azalttığı ve kilo kaybını önlediğini belirlemişlerdir. Diabetik fare modeli oluşturulan bir başka çalışmada intraperitonel yol ile kurkumin uygulamasının belirgin şekilde glikoz intoleransını, hiperglisemiye ve hipoinsülinemiye azalttığı bildirilmektedir.

Tüm bu bilgiler doğrultusunda kurkumin uygulamasının insülin seviyesini düzenlemede etkin rol oynadığı görülmüştür. Nitekim bizim çalışmamızdan elde edilen bulgularda bu görüşü destekler niteliktedir. Bu sonuçlar, kurkuminin, insülin direncinde ve diyabete yararlı etkisinin, protein homeostasis regülasyonu yoluyla aracılık edilebileceğini göstermektedir (Rashid ve ark 2015).

## 5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak, bu çalışmada STZ ile deneysel diyabet oluşturulan sıçanlarda doğal bir ürün olan ve sitokinler açısından etkin olmasından dolayı tercih edilen kurkuminin; sıçanlarda IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ , CRP ve insülin düzeyleri üzerine diyabetlilerde olumlu etkisinin olmasının yanı sıra, C grubundaki sıçanlarda olumsuz etki oluşturmaması bakımından dikkate değer görülmektedir.

Çalışmadan elde edilen bilgiler doğrultusunda inflamasyon hedefli tedavinin, diabetes mellitus ve komplikasyonlarının takibi açısından yeni bir tedavi seçeneği olabileceği sonucuna varılmıştır.

Ayrıca çalışmada elde edilen bulguların farklı kurkumin dozlarının yine farklı sürelerce uygulanmasına yönelik çalışmaların yapılmasının pozitif ve negatif yönlerini ortaya koyması bakımından faydalı olacağı ve bu çalışmadan elde edilen bulguların literatüre katkı sağlaması açısından önemli olduğu kanaatine varıldı.

## 6. KAYNAKLAR

- Abacı A, Böber E, Büyükgebiz A, 2007. Tip 1 diyabet. *Güncel Pediatri*, 5, 1-10.
- Abbas A, Lichtman A, Pillai S, 2015. Temel immünoloji, Çev. edt. Camcıoğlu Y, Deniz G, 4. baskı Ankara, Güneş Tıp Kitapevleri, p. 103-107.
- Ackermann U, 2006. PDQ Fizyoloji, 5. baskı, İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık, p. 399-410.
- Ahsen A, Ulu MS, Acay A, Bozkurt E, Yüksel Ş, 2016. İnsülin direnci olan hastalarda homosistein düzeylerinin değerlendirilmesi. *ODÜ Tıp Dergisi* 1, 2, 30-35.
- Akinlade AT, Ogbera AO, Fasanmade OA, Olamoyegun MA, 2014. Serum C-peptide assay of patients with hyperglycemic emergencies at the Lagos State University Teaching Hospital (LASUTH), Ikeja. *International Archives of Medicine*. 7, 50, 2-26.
- Alp E, Yar A S, Mohebbatikaljahi H, Demirci H, Yetkin İ, Menevşe ES, 2012. Türk toplumunda TNF- $\beta$  NcoI (A252G) gen polimorfizmi ile tip I diabetes mellitus arasındaki ilişki. *Turkish Journal of Biochemistry*, 37, 3, 245-250.
- Arslan M, Atmaca A, Ayvaz G, Başkal N, Beyhan Z, Bolu E, Can S, Çorakçı A, Dağdelen S, Demirağ NG, 2009. *Metabolik Sendrom Klavuzu*.
- Arun N, Nalini N, 2002. Efficacy of turmeric on blood sugar and polyol pathway in diabetic albino rats. *Plant Foods for Human Nutrition*, 57, 1, 41-52.
- Assmann TS, Brondani LA, Boucas AP, Rheinheimer J, de Souza BM, Canani LH, Bauer AC, Crispim D, 2016. Nitric oxide levels in patients with diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Nitric Oxide-Biol Ch*, 61, 1-9.
- Barrett K, Barman S, Boitono S, Brooks H, 2014. *Ganong'un Tıbbi Fizyolojisi*, Çev. edt. Gökbel H. Nobel Yayıncılık, p. 431-440.
- Batmaz G, Molla F, Karaca N, Karasu AFG, Dane B, 2016. Gestasyonel diyabet taraması preeklampsiyi öngörebilir mi? *Perinatoloji Dergisi*, 24, 1, 6-10.
- Bellamy L, Casas J-P, Hingorani AD, Williams D, 2009. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*, 373, 9677, 1773-1779.
- Belviranlı M, Okudan N, Atalık K, 2012. Yaşlı sıçanlarda kurkumin takviyesinin kalp dokusunun oksidan/antioksidan durumu üzerine etkileri, *Genel Tıp Derg*, 22, 2, 61-67.
- Brull DJ, Serrano N, Zito F, Jones L, Montgomery HE, Rumley A, Sharma P, Lowe GDO, World MJ, 2003. Human CRP gene polymorphism influences CRP levels: implications for the prediction and pathogenesis of coronary heart disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 23, 11, 2063-2069.
- Chougala MB, Bhaskar JJ, Rajan MG, Salimath PV, 2012. Effect of curcumin and quercetin on lysosomal enzyme activities in streptozotocin-induced diabetic rats. *Clinical Nutrition*, 31, 5, 749-755.
- Clar C, Waugh N, Thomas S, 2007. Routine hospital admission versus out-patient or home care in children at diagnosis of type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2, 1465-1858.
- Çavuşoğlu C, 2009. gestasyonel diabetes mellitus olgularında oksidatif stres durumu tnf- $\alpha$  ve il-6 düzeyleri. *Tıpta Uzmanlık Tezi*. Sağlık bakanlığı taksim eğitim ve araştırma hastanesi biyokimya ve klinik biyokimya bölümü, İstanbul.
- Çiçek Z, Koçaklı Z, Akıllıoğlu K, Doğan A, 2018. Diyabetik hayvan modelleri ve önemi. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 27, 3, 5-5.
- Çoban ÖE, Patır B, 2010. Antioksidan etkili bazı bitki ve baharatların gıdalarda kullanımı, *Gıda*

Teknolojileri Elektronik Dergisi, 5, 2, 7-19.

- Deeds M, Anderson J, Armstrong A, Gastineau D, Hiddinga H, Jahangir A, Kudva Y, 2011. Single dose streptozotocin induced diabetes: considerations for study design in islet transplantation models. *Laboratory Animals*, 45, 3, 131–140.
- Demir E, Öz M, Alp M, Gergerlioğlu H, 2015. Diyabetik sıçanlarda IL-6 ve TNF- $\alpha$  seviyeleri: Kuersetinin etkisi", *İbni Sina Tıp Bilimleri Dergisi*, 1, 27-31.
- Demir E, Yılmaz Ö, 2014. Streptozotocin ile Tip-1 diyabet oluşturulan sıçanlarda acı badem yağının serum ve eritrositlerdeki bazı biyokimyasal parametrelere etkisi. *Marmara Pharmaceutical Journal*, 18, 1, 13-21.
- Denizeri SB, Satman İ, 2015. Diyabetik ayak etiopatogenezi ve bir toplumsal sorun olarak diyabetik ayak. *TOTBİD Dergisi*, 14, 348-354.
- Dinççağ N, 2011. İnsülin tedavisi. *İç Hastalıkları Dergisi*, 18, 81-223.
- Durmuş E, Aypak C, Görpelioğlu S, 2017. Tip 2 Diyabet Hastalarında Kronik İnflamasyon Belirteci Olarak Lökosit Sayımı. *Ankara Medical Journal*, 17, 4, 253-259.
- El-Moselhy MA, Taye A, Sharkawi SS, El-Sisi SFI, Ahmed AF, 2011. The antihyperglycemic effect of curcumin in high fat diet fed rats. Role of TNF- $\alpha$  and free fatty acids. *Food and Chemical Toxicology*, 49, 5, 1129–1140.
- Emral R, 2006. Adiponektin ve diğer sitokinler. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*, 26, 409-420.
- Erbaş O, 2015. Experimental diabetes model. *Istanbul Bilim University Florence Nightingale Journal of Medicine*, 1, 40-42.
- Erganiş O, İstanbulluoğlu E, 1993, İmmünoloji, Mimoza basım, 79-92.
- Eser BE, Yazgan ÜC, Gürses SA, Aydın M, 2016. Diabetes Mellitus ve Epigenetik Mekanizmalar. *Dicle Tıp Dergisi*, 43, 2, 375-82.
- Fauci A, Braunwald E, Kasper D, Longo D, Jameson L, Loscalza J, 2011. Harrison İç Hastalıkları El Kitabı, Çev. edt. Demiriz B, Demiriz İŞ, 17.baskı, Ankara, Nobel Kitapevi, p. 942-946.
- Faydaoğlu E, Sürücüoğlu MS, 2011. Geçmişten günümüze tıbbi ve aromatik bitkilerin kullanılması ve ekonomik önemi. *Kastamonu Üniversitesi Orman Fakültesi Dergisi*, 11, 1, 52-67.
- Furman BL, 2015. Streptozotocin-induced diabetic models in mice and rats. *Current Protocols in Pharmacology*, 5-47.
- Ghosh S, Banerjee S, Parames, Sil PC, 2015. The beneficial role of curcumin on inflammation, diabetes and neurodegenerative disease: A recent update. *Food and Chemical Toxicology*, 83, 111-124.
- Glasheen WP, Renda A, Dong Y, 2017. Diabetes complications severity index (dcsi)—update and icd-10 translation. *Journal of Diabetes and its Complications*, 31, 6, 1007-13.
- Guyton GA, Hall JE, 2017. Guyton & Hall Tıbbi Fizyoloji, Çev. edt. Yeğen B, Alican İ, Solakoğlu Z. 13. baskı, Günes Kitapevi, p. 971-975.
- Günalay S, Taşkiran E, Demir B, Erdem S, Mergen H, Akar H, 2016. Tip 2 diyabetes mellitus hastalarında tedavi yöntemleri, glisemik kontrol ve diyabet komplikasyonları ile depresyon ve anksiyete riski arasındaki ilişki. *Istanbul Bilim Üniversitesi Florence Nightingale Tıp Dergisi*, 2, 1, 16-19.
- Güner İ, Özmen D, Bayindir O, 1997. Sitokinler. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, 17, 2, 65-74.
- Güneş H, 1999. Effects of Cytokines on Cell Cycle. *Turkish Journal of Biology*, 23, 3, 283-92.

- Güvenç A, 2014. Enflamatuar Sitokin Gen Polimorfizmlerinin Tip 2 Diyabet ve Komplikasyonları Üzerine Olan Etkilerinin Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi, Ankara.
- Hatipoğlu M, 2011. Streptozotosin ile diyabet oluşturulmuş deneysel periodontitisli sıçanlarda insülin ve alfa-tokoferol tedavisinin serum sitokin düzeyleri ve dişeti iNOS ve CD95 ekspresyonu üzerine etkileri. Doktora tezi, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Periodontoloji Anabilim Dalı, Konya.
- Husain T, Kim D, 2002. C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in orthopaedics. *The University of Pennsylvania Orthopaedic Journal*, 15: 13–16.
- IDF (International Diabetes Federation), 2018 Uluslararası Diyabet Federasyonu. Erişim tarihi 20 Mayıs 2018. Erişim adresi, <http://www.diabetesatlas.org/>
- İmamoğlu Ş, 2005. Diabetes mellitus. İçinde: İç Hastalıkları. Edt: Dolar E, 1. baskı, Bursa: Nobel Kitapevi, p. 692-712.
- Kalelioğlu T, Genç A, Karamustafaloğlu N, 2017. İki Uçlu Bozukluk ve İnflamasyon. *Journal of Mood Disorders*, 7, 1, 54-64.
- Kang C, Kim E, 2010. Synergistic effect of curcumin and insulin on muscle cell glucose metabolism. *Food Chem. Toxicol*, 48, 2366–2373.
- Kayser F, Bienz K, Eckert J, Zinkernagel R, 2002. Tıbbi mikrobiyoloji, Çev. edt. Küçüker M, Tümbay E, Anđ Ö, Erturan Z. Ankara, Nobel Tıp Kitapevleri. 81-85.
- Keskin E, Dönmez N, Kılıçarslan G, Kandır S, 2016. Beneficial Effect of quercetin on some haematological parameters in streptozotocin-induced diabetic rats. *Bull. Env. Pharmacol. Life Sci*, 5, 65-68.
- Khanam PA, Hoque S, Begum T, Habib SH, Latif ZA, 2017. Microvascular complications and their associated risk factors in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 11, 2, 577-581.
- Kılıçlı M, Fatih M, Acıbuca F, 2015. Kronik inflamasyon, insülin direnci ve diyabet. *Türkiye Klinikleri Journal of Pharmacology Special Topics* 3, 3, 30-35.
- Kim AY, Kim HS, Kang JH, Yang MP, 2015. Serum adipokine concentrations in dogs with diabetes mellitus: a pilot study. *Journal of veterinary science* 16,3, 333-340.
- Kitiş A, Büker N, 2016. İnflamasyon ve Doku İyileşmesi, İçinde: Fizyoterapi Rehabilitasyon. Edt. Karaduman A, Yılmaz Ö. Pelikan Yayıncılık. 77-99.
- Koçyiğit S, 2016. Ratlarda Deneysel Pankreatit Modelinde Curcumin Etkisi. Tıpta Uzmanlık Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi Genel Cerrahi ABD, Trabzon.
- Koyuer EY, 2005. Obez, Tip-II Diyabetli Hastalarda İnsülin Direnci ile IL6, Crp ve Fibrinojen İlişkisi. Tıpta Uzmanlık Tezi, Sağlık Bakanlığı Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya ABD, İstanbul.
- Köylü H, 2016. Tıbbi Klinik Anlatımlı Fizyoloji, İstanbul Tıp Kitapevi, p. 453-457.
- Kurçer Z, Karaoğlu D, 2012. The use of alloxan and streptozotocin in experimental diabetes models. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism*, 16, 2, 34-40.
- Lambert P, Bingley PJ, 2006. What is type 1 diabetes? *Medicine*, 34, 2, 47-51.
- Li JM, Li YC, Kong LD, Hu QH, 2010. Curcumin inhibits hepatic protein-tyrosine phosphatase 1B and prevents hypertriglyceridemia and hepatic steatosis in fructose-fed rats. *Hepatology*, 51, 1555–1566.
- Li S, Zhou Y, Williams G, Jaakkola JJK, Ou C, Chen S, Yao T, Qin T, Wu S, Guo Y, 2016. Seasonality and temperature effects on fasting plasma glucose: A population-based longitudinal study in China. *Diabetes & Metabolism*, 42, 4, 267-75.

- Lin DPL, Dass CR, 2018. Weak bones in diabetes mellitus – an update on pharmaceutical treatment options. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 70, 1-17.
- Lu X, Huang Y, Zhang H, Zhao J, 2017. Effect of diabetes mellitus on the quality and cytokine content of human semen. *Journal of Reproductive Immunology*, 123, 1-2.
- Lydyard P, Whelan A, Fanger M, 2013. İmmünoloji, Çev. edt.Erganiş O, Uçan S, 3. Baskı, Nobel Tıp Kitapevi, p. 325-330.
- Maithilikarpagaselvi N, Sridhar MG, Swaminathan RP, Zachariah B, 2016. Curcumin prevents inflammatory response, oxidative stress and insulin resistance in high fructose fed male wistar rats: Potential role of serine kinases. *Chemico-biological interactions*, 244, 187–194.
- Mooventhan A, 2017. A narrative review on role of Yoga as an adjuvant in the management of risk factor, disease progression and the complications of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 11, 1, 343-346.
- Na LX, Zhang YL, Li Y, 2011. Curcumin improves insulin resistance in skeletal muscle of rats. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 21, 7, 526–533.
- Naijil G, Anju TR, Jayanarayana, S, Paulose CS, 2015. Curcumin pretreatment mediates antidiabetogenesis via functional regulation of adrenergic receptor subtypes in the pancreas of multiple low-dose streptozotocin-induced diabetic rats. *Nutr. Res*, 35, 823–833.
- Nakagami T, Tanaka Y, Oya J, Kurita M, Isago C, Hasegawa Y, Ito A, Hirota N, Tsuzura R, Uchigata Y, 2016. Associations of HbA1c and fasting plasma glucose with incident diabetes: Implications for pre-diabetes thresholds in a Japanese population. *Prim Care Diabetes*, 10, 6, 407-14.
- Noyan A, 2011. Yaşamda ve Hekimlikte Fizyoloji, 1. Baskı, İstanbul: Palme yayıncılık, p. 1051-1053.
- O'Callaghan S, 2017. Diagnosing Diabetes Mellitus. *Physician Assistant Clinics*, 2, 1, 1-12.
- Oğuzkan SB, 2014. Pankreas kanserli hastalarda Crp, IL-6, IL-10 Düzeyleri ve Crp polimorfizminin Araştırılması. Doktora tezi, Gaziantep Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Gaziantep.
- Okamoto H, Takasawa S, Yamamoto Y, 2017. From insulin synthesis to secretion: Alternative splicing of type 2 ryanodine receptor gene is essential for insulin secretion in pancreatic  $\beta$  cells. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 91, 176-183.
- Olgun N, Eti Aslan F, Coşanu G, Çelik S, 2014. Diabetes mellitus. In: Dahili ve Cerrahi Hastalıklarda Bakım. Edt: Karadakovan A, Eti Aslan F, 2. Baskı, Ankara: Nobel Kitapevi, p. 796-808.
- Olgun N, Yakın H, Demir HG, 2011. Diyabetle mücadelede diyabet risklerinin belirlenmesi ve tanılama. *Turkish Family Physcian*, 2, 2, 36-44.
- Orbay E, Tüzün S, Çinkıt B, Ölmez MB, Tekin S, Purut E, Bulut S, Sargın M, 2017. Gestasyonel diabetes mellitusu olan gebelerde antenatal anksiyete. *Ankara Medical Journal*, 17, 2, 111-118.
- Orozco LJ, Buchleitner AM, Gimenez-Perez G, Roqué i Figuls M, Richter B, Mauricio D, 2008. Exercise or exercise and diet for preventing type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3.
- Öntürk H, Özbek H, 2007. Deneysel diyabet oluşturulması ve kan şeker seviyesinin ölçülmesi. *Genel Tıp Dergisi*, 17, 4, 231-236.
- Öntürk H, Özbek H, 2007. Deneysel diyabet oluşturulması ve kan şeker seviyesinin ölçülmesi.

- Panahi Y, Hosseini M, Khalili N, Naimi E, Mendia L, Mejeed M, Sahebkar A, 2016. Effects of curcumin on serum cytokine concentrations in subjects with metabolic syndrome: A post-hoc analysis of a randomized controlled trial, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 82; 578-582.
- Pari L, Murugan P, 2007. Tetrahydrocurcumin prevents brain lipid peroxidation in streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of Medicinal Food*, 10, 2, 323–329.
- Patumraj S, Wongeakin N, Sridulyakul P, Jariyapongskul A, Futrakul N, Bunnag S, 2006. Combined effects of curcumin and vitamin C to protect endothelial dysfunction in the iris tissue of STZ-induced diabetic rats. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, 35, 4, 481–489.
- Peeyush KT, Gireesh G, Jobin M, Paulose CS, Neuroprotective role of curcumin in the cerebellum of streptozotocin-induced diabetic rats. *Life Sciences*, 85, 19, 704–710.
- Pickett KA, 2016. Microvascular complications of diabetes: what's relevant for practice? *The Journal for Nurse Practitioners*, 12, 10, 683-9.
- Povoa P, 2002. C-reactive protein: a valuable marker of sepsis. *Intensive Care Med*, 28: 235-243.
- Rashid K, Sil PC, 2015. Curcumin enhances recovery of pancreatic islets from cellular stress induce inflammation and apoptosis in diabetic rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol* 282, 297-310.
- Sacks DB, Brunis DE, Goldstein DE, Maclaren NK, McDonald JM, Parrott M, 2002. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clinical Chemistry*, 48, 3, 436-72.
- Scherer MA, Neumaier M, 2001. C-reactive protein in patients who had operative fracture treatment. *Clin Orthop Rel Res*, 393, 287–93.
- Schwartz SS, Epstein S, Corkey BE, Grant SFA, Gavin Iii JR, Aguilar RB, Herman ME, 2017. A unified pathophysiological construct of diabetes and its complications. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 28, 9, 645-55.
- Senatorski G, Paczec L, Kropiewnicka E, Bartłomiejczyk I, 2002. Cytokines in noninvasive diagnostics of diabetic nephropathy progression. *Polski Merkuriusz Lekarski*, 13, 1, 28-32.
- Seo KI, Choi MS, Jung UJ, Kim HJ, Yeo J, Jeon SM, Lee MK, 2008. Effect of curcumin supplementation on blood glucose, plasma insulin, and glucose homeostasis related enzyme activities in diabetic mice. *Mol. Nutr. Food Res*, 52, 995-1004.
- Sevinç E, 2015. Diyabetli hastalarda ayak bakımı risk yönetiminde hemşireler pükö döngüsünü kullanabilir mi? *The Anatolian Journal of Clinical Investigation*, 9, 4, 225-228.
- Sharma S, Chopra K, Kulkarni SK, Agrewala JN, 2007. “esveratroland curcumin suppress immune response through CD28/CTLA-4 and CD80 co-stimulatory pathway. *Clinical and Experimental Immunology*, 147, 1, 155–163.
- Shehzad A, Ha T, Subhan F, Lee YS, 2011. New mechanisms and the anti-inflammatory role of curcumin in obesity and obesity-related metabolic diseases. *European journal of nutrition*, 50,3,151-161.
- Soetikno V, Sari FR, Veeraveedu PT, Thandavarayan RA., Harima M., Sukumaran V, Lakshmanan AP, Suzuki K, Kawachi H, Watanabe K, 2011. Curcumin ameliorates macrophage infiltration by inhibiting NF-kappaB activation and proinflammatory cytokines in streptozotocin induced-diabetic nephropathy. *Nutr. Metab*, 8, 35.
- Song Z, Wang H, Zhu L, Han M, Gao Y, 2015. Curcumin improves high glucose-induced INS-1 cell insulin resistance via activation of insulin signaling. *Food Func*, 6, 461–469.


- Şener D, 2016. Sitokinler ve Apoptozis. *Türkiye Klinikleri Journal of Radiation Oncology-Special Topics*, 2, 1, 7-13.
- Tanrıverdi MH, Çelepkolu T, Aslanhan H, 2013. Diyabet ve birinci basamak sağlık hizmetleri. *J Clin Exp Invest*, 4, 4, 562-567.
- Türkmen F, Aytuğ F, Işıtmangil G, Berber İ, Erişkon E, Sevinç S, Özdemir A, 2011. Tip 2 Diyabetik Mikroalbuminürik Hiperlipidemik Hastalarda Atorvastatin Tedavisinin IL-1 $\beta$  ve IL-10 Düzeylerine Etkisi. *Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi*, 51, 2, 52-56.
- Ünal D, Kara A, Aksak S, Altunkaynak BZ, Yıldırım S, 2012. Insulin hormone: Mechanism and effects on the body and relationship with central nervous system. *Dicle Tıp Dergisi*, 39, 2, 157-161.
- Vestra D, Mussap M, Gallina P, Bruseghin M, Cernigoj AM, 2005. Acute  $\alpha$ -phase markers of inflammation and glomerular structure in patients with type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol*, 16, 78-82.
- Weiss MA, 2009. The Structure and Function of Insulin: Decoding the TR Transition. *Vitamins and Hormones*, 80, 33-49.
- WHO (World Health Organization), 2016. Global burden of diabetes. İçinde: Gobar report on diabetes. Erişim tarihi 20 Mayıs 2018. Erişim adresi, <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9>
- Wickenberg J, Ingemansson SL, Hlebowicz D, 2010. Effects of Curcuma longa (turmeric) on postprandial plasma glucose and insulin in healthy subjects. *Nutrition Journal*, 9, 1, 43.
- Wu J, Yan JL, 2015. Streptozotocin-induced type 1 diabetes in rodents as a model for studying mitochondrial mechanisms of diabetic  $\beta$  cell glucotoxicity. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 8, 181-188.
- Xavier S, Sadanandan J, George N, Paulose CS, 2012.  $\beta$ 2- adrenoceptor and insulin receptor expression in the skeletal muscle of streptozotocin induced diabetic rats: antagonism by vitamin D3 and curcumin. *European Journal of Pharmacology*, 687, 1, 14-20.
- Yalçın S, Yılmaz A, Altundağ E, Koçtürk S, 2017. Kurkumin, kuersetin ve çay kateşinlerinin anti-kanser etkileri, *Marmara Pharmaceutical Journal*, 21, 1-11.
- Yalçınkaya Z, Turan H, Demir H. Diyabet Hastalığının Sitokinlerle İlişkisi, 2017. *Uluslararası Bilimsel Araştırmalar Dergisi*, 449-451.
- Yarım GF Kazak F, 2016. Metabolik sendrom ve bileşenlerinde sitokin yanıtı. *Harran Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Dergisi* 5, 1, 90-99.
- Yıldız OB, 2001. Kısa Etkili İnsülin Analogları. *İç Hastalıkları Dergisi*. 1-6.
- Zendjabil M, 2015. L'hémoglobine glyquée: indication, interprétation et limites. *Annales Pharmaceutiques Françaises*, 73, 5, 336-9.
- Zendjabil M, 2016. Biological diagnosis of diabetes mellitus. *Current Research in Translational Medicine*, 64, 1, 49-52.
- Zhang DW, Fu M, Gao SH, Liu JL, 2013. Curcumin and diabetes: a systematic review. A recent update. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 1-16.



## 7. EKLER

### EK 1: Etik Kurul Onayı

T.C.  
**SELÇUK ÜNİVERSİTESİ DENEYSEL TIP UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**  
**HAYVAN DENEYLERİ ETİK KURUL KARARI**

Karar Sayısı: 2017-11	Toplantı Tarihi: 21.03.2017	
<p>Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı'ndan Prof.Dr. Nurcan DÖNMEZ ve Ülkü SAYGILI tarafından sunulan "<b>Diyabet Oluşturulan Ratlarda Kurkuminin Bazı Plazma Sitokin Düzeyleri Üzerine Etkisi</b>" başlıklı yüksek lisans tez projesi kurul tarafından değerlendirildi.</p> <p>Projede belirtilen anesteziik maddenin (Ksilazin 10 mg/kg ve Ketamin 5mg/kg) kullanılması uygun görülmüştür. Projede belirtilen ve istatistiksel olarak en güvenilir sonuç elde edilebilecek asgari sayıda kullanılacak olan (30 adet sıçan) hayvan sayısı uygun görülmüştür.</p> <p>Projenin hayvan deneylerine ilişkin yönlerinin Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Yönergesinde belirtilen "Etik Kurallar" dikkate alınarak hazırlandığı belirlenmiştir.</p> <p>Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Yönergesinde yer alan kurallar ve belirtilen "Hayvan Deneyleri İle İlgili Etik İlkeler" saklı kalmak koşulu ile projenin hazırlanmasında "Etik Kurul Yönergesi İlkelerine Uyulduğuna", çalışmanın deneysel kısmını yapacak çalışmacının "Deney Hayvanları Kullanım Sertifikasına" sahip olduğu dikkate alınarak projenin hayvan kullanım etiği açısından "<b>uygun</b>" olduğuna oybirliği ile karar verilmiştir.</p>		
 Doç. Dr. İlhan ÇİFTÇİ Başkan (Katıldı)		
Prof. Dr. Zekeriya TOSUN Üye (Katılmadı)	Doç. Dr. Bahadır ÖZTÜRK Başkan v. (Katıldı)	Prof. Dr. Ercan DURMUŞ Üye (Katılmadı)
Prof. Dr. Banu BOZKURT Üye (Katıldı)	Doç. Dr. Muaz BELVİRANLI Üye (Katıldı)	Doç. Dr. Kamil ÜNEY Üye (Katılmadı)
Doç. Dr. Güler YAVAŞ Üye (Katıldı)	Yrd. Doç. Dr. Fatih KARA Üye (Katıldı)	Yrd. Doç. Dr. Zafer SAYIN Üye (Katıldı)
Vet. Hekim S. Metin GÖKYAPRAK Üye (Katıldı)	Burhan YILMAZ Üye (Katıldı)	Murat SABAN Üye (Katılmadı)

## 8. ÖZGEÇMİŞ

İlk ve orta öğretimini Samsun Bafra'da tamamladı. 2008 yılında Ankara Üniversitesi Hemşirelik bölümünden mezun oldu. Mezun olduktan sonra üç yıl Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde hemşire olarak görev yaptı. 2011 yılında Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokuluna öğretim görevlisi olarak atandı. Yüksek Lisansını Gaziantep Üniversitesi İç Hastalıkları Hemşireliği ABD'da 2012 yılında tamamladı. 2013 yılından itibaren Selçuk Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokuluna öğretim görevlisi olarak çalışmaktadır.

2015 yılı güz döneminde Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisans eğitimine halan devam etmektedir

