



**DİYABETİK RATLARDA MADIMAK (*POLYGONUM
COGNATUM* MEİSSN.) ETANOL EKSTRAKTİNİN BAZI
BİYOKİMYASAL PARAMETRELER VE HİSTOPATOLOJİK
DEĞİŞİMLER ÜZERİNE ETKİSİ**

Eray ONAY

Veterinerlik Biyokimyası Anabilim Dalı

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Betül APAYDIN YILDIRIM

Yüksek Lisans Tezi–2019

T.C
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**DIYABETİK RATLARDA MADIMAK (*POLYGONUM COGNATUM*
MEISSN.) ETANOL EKSTRAKTININ BAZI BİYOKİMYASAL
PARAMETRELER VE HİSTOPATOLOJİK DEĞİŞİMLER
ÜZERİNE ETKİSİ**

Eray Onay

**Veterinerlik Biyokimyası Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi**

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Betül APAYDIN YILDIRIM**

**ERZURUM
2019**

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNERLİK BİYOKİMYASI ANABİLİM DALI

**DİYABETİK RATLARDA MADIMAK (*POLYGONUM COGNATUM*
MEİSSN.) ETANOL EKSTRAKTININ BAZI BİYOKİMYASAL
PARAMETRELER VE HİSTOPATOLOJİK DEĞİŞİMLER
ÜZERİNE ETKİSİ**


Eray ONAY

Tez Savunma Tarihi : 04.07.2019

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Betül APAYDIN YILDIRIM

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Fatih Mehmet KANDEMİR

Jüri Üyesi : Doç. Dt. Arzu GÖRMEZ



Onay

Bu çalışma yukarıdaki jüri tarafından **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Duygu ARIKAN
Enstitü Müdürü



Yüksek Lisans Tezi
Erzurum-2019

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	I
TEŞEKKÜR	IV
ÖZET	V
ABSTRACT	VI
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ	IX
TABLolar DİZİNİ	XI
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. <i>Polygonum cognatum</i> Meissn (Madımak) Bitkisinin Tanımı ve Tarihçesi	4
2.2. <i>Polygonum cognatum</i> Meissn.'in Kimyasal Özellikleri	5
2.3. Diabetes Mellitusun Tanımı ve Tarihçesi	6
2.4. Diyabetes Mellitus' un Sınıflandırılması.....	8
2.4.1. Tip 1 Diabetes Mellitus.....	8
2.4.2. Tip 2 Diabetes Mellitus.....	9
2.4.3. Tip 2 Diyabette Klinik Belirtiler.....	10
2.4.4. Tip 2 Diyabette Risk Grupları	11
2.5. Diabetes Mellitusun Komplikasyonları	11
2.6. Karaciğer.....	13
2.7. Karaciğer Fonksiyon Testleri.....	13
2.7.1. AST (Aspartat Aminotransferaz).....	13
2.7.2. ALT (Alanin Aminotransferaz)	14
2.7.3. ALP (Alkalen Fosfataz)	14
2.8. Lipit Paneli Testleri	14

2.8.1. Trigliserit	14
2.8.2. Kolesterol.....	15
2.8.3. Lipoproteinler	15
2.9. Pankreas	16
2.10. İnsülin	16
2.11. Deneysel Diyabet Oluşturulması	18
2.12. Streptozotosin (streptozotocin, STZ).....	18
2.13. Serbest Radikaller	21
2.13.1.Serbest Radikal Çeşitleri.....	21
2.13.2. Serbest Radikallerin Kaynakları	24
2.14. Serbest Radikallerin Etkileri	24
2.15. Lipit Peroksidasyonu, Malondialdehid (MDA).....	25
2.16. Antioksidan Savunma Sistemleri.....	27
2.17. Endojen (Doğal) Antioksidanlar	27
2.17.1. Primer Antioksidanlar (Enzimatik Antioksidanlar).....	27
2.17.2. Sekonder antioksidanlar (Non-enzimatik Antioksidanlar).....	30
2.18. Ekzojen antioksidanlar (İlaçlar).....	32
2.19. Antioksidan Etki Tipleri	32
2.20. Oksidatif Stres.....	33
3. MATERYAL VE METOT.....	35
3.1.Materyal	35
3.1.1. Analizlerde kullanılan cihaz ve malzemeler	35
3.1.2. Analizlerde kullanılan kimyasallar	35
3.1.3. Hayvan Materyali	35
3.1.4. <i>Polygonum cognatum</i> Meissn. Etanol Ekstraktının Hazırlanması.....	35

3.2. Metot.....	36
3.2.1. Deneysel Uygulamalar.....	36
3.2.2. Numunelerin Alınması.....	36
3.2.3. Biyokimyasal analizler	37
3.2.4. Histopatolojik Analizler.....	49
3.3. İstatistiksel Analizler	50
4. BULGULAR.....	51
4.1. Biyokimyasal Bulgular	51
4.1.1. Kan Plazması Biyokimyasal Analizlerin Sonuçları.....	51
4.1.2. Karaciğer Dokusu Biyokimyasal Analizlerin Sonuçları.....	53
4.2. Histopatolojik Bulgular.....	62
4.2.1.Pankreas	62
4.2.2. Karaciğer.....	65
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	68
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	76
KAYNAKLAR	77
EKLER	106
EK-1. ÖZGEÇMİŞ	106
EK-2. ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU.....	107
EK-3. ETİK KURUL ONAY FORMU	108

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tezi olarak sunduğum bu alıőmamn tüm aőamalarında ilgi ve yardımlarını esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım tez danıőmanım, değerli hocam sayın Doç. Dr. Betül APAYDIN YILDIRIM'a en içten teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Yüksek lisans eğitimimde katkıda bulunan Biyokimya AD'nda görev yapan hocalarıma, bitki ekstralarının hazırlanmasında katkılarından dolayı sayın Prof.Dr. şaban KORDALI'ye, histopatolojik incelemelerdeki katkılarından dolayı sayın Doç. Dr. Serkan YILDIRIM'a, deneysel aőamadaki tüm katkılarından dolayı sayın Dr. Öğr.Üyesi Sefa KÜÇÜKLER'e teőekkürlerimi sunuyorum.

Ayrıca değerli anneme süreçteki tüm manevi desteğinden dolayı sonsuz teőekkürlerimi sunuyorum.

Eray ONAY

ÖZET

Diyabetik Ratlarda Madımak (*Polygonum cognatum* Meissn.) Etanol Ekstraktının Bazı Biyokimyasal Parametreler ve Histopatolojik Değişimler Üzerine Etkisi

Amaç: Bu çalışmada, Streptozotosin ile diyabet oluşturulmuş ratlarda Madımak (*Polygonum cognatum* Meissn.) etanol ekstraktının diyabet üzerine koruyucu ve tedavi edici etkisinin olup olmadığı araştırıldı.

Materyal ve Metot: Sunulan çalışmada ağırlıkları 250–300 gram arasında değişen Spraque-Dawley cin.si 24 adet erkek rat her grupta 6 rat olacak şekilde; Kontrol; Diabetes mellitus (DM), *Polygonum cognatum* Meissn. etanol ekstraktı (PCE) ve Diabetes mellitus + *Polygonum cognatum* Meissn. etanol ekstraktı uygulanan grup (DM+PCE) 4 gruba ayrıldı. Deneysel diyabet oluşturmak üzere Streptozotosin (STZ) DM ve DM+PCE gruplarına 60 mg/kg/i.p tek doz uygulandı. STZ uygulamasının 7. gününde kan glukoz düzeyi 250 mg/dL ve yukarısı olan hayvanlar diyabetli olarak kabul edildi. PCE 10 mg/kg/p.o gavaj yoluyla 20 gün boyunca uygulandı. 20 gün sonunda ratlar sakrifiye edilerek kan ve karaciğer dokusu örnekleri alındı.

Bulgular: Kontrol ve diyabet grupları karşılaştırıldığında diyabet grubunda Glukoz, AST, ALT, ALP, LDH, TG, CHOL, LDL-CHOL ve MDA düzeyinde artış ($p<0.001$); HDL-CHOL, GSH düzeylerinde, GPx, CAT ve SOD aktivitelerinde azalma saptandı. STZ ile birlikte PCE uygulamasının Glukoz, AST, ALT, ALP, LDH, TG, CHOL, LDL-CHOL ve MDA düzeylerinde azalmaya, HDL-CHOL, GSH düzeylerinde, GPx, CAT ve SOD aktivitelerinde artışa neden olduğu belirlendi.

Sonuç: Biyokimyasal ve histopatolojik bulgular doğrultusunda PCE'nin diyabetli ratlarda kan şekerini düşürdüğü, karaciğer enzimleri ve lipid profili üzerine olumlu etkiler sağladığı, lipid peroksidasyonunu azalttığı, antioksidan enzim düzeylerini önemli oranda arttırdığı ve oluşan oksidatif stresi önlediği görülmektedir. Madımağın etanol ekstraktının diyabet ve komplikasyonlarının tedavisinde kullanılmasının yararlı olabileceği düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: Antioksidan, AST, diyabet, LDL-CHOL, madımak, rat.

ABSTRACT

Effects of Madimak (*Polygonum cognatum* Meissn.) Ethanol Extract on Some Biochemical Parameters and Histopathological Changes in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats.

Aim: In this study, it was investigated whether Madimak (*Polygonum cognatum* Meissn.) ethanol extract has protective and therapeutic effect on diabetes in streptozotocin-induced diabetic rats.

Material and method: A total of 24 healthy Sprague-Dawley male rats were randomly divided into four groups containing of 6 rats per group as Control; Diabetes mellitus (DM); *Polygonum cognatum* Meissn. ethanol extract(PCE) and DM+PCE. Experimental diabetes was induced by a single dose of 60 mg/kg/i.p Streptozotocin(STZ) injection for DM and DM+PCE groups. The animals showing diabetes (Blood glucose level >250 mg/dL) will be selected for diabetes groups in 7thdays. PCE was given at a dose of 10 mg/kg /day/p.o via gavage 20 days. All of rats were sacrificed on 20thday, taken blood and dissected liver tissues.

Results: Compared with the control and diabetes groups, glucose, AST, ALT, ALP, LDH, TG, CHOL, LDL-CHOL and MDA levels increased($p<0.001$);HDL-CHOL, GSH levels, GPx, CAT and SOD activities were decreased in diabetes group. PCE given with STZ decreased glucose, AST, ALT, ALP, LDH, TG, CHOL, LDL-CHOL and MDA levels ($p<0.001$); HDL-CHOL, GSH levels, GPx, CAT and SOD activities were increased.

Conclusion: According to the biochemical and histopathological findings, it is seen that PCE decreased glucose, positive effects on liver enzymes and lipid profile, reducing of the lipid peroxidation, increased antioxidant enzyme levels and prevented oxidative stress in diabetic rats. Because of these positive effects, it is thought that it may be beneficial to use Madimak ethanol extract in the treatment of diabetes and its complications.

Key Words: Antioxidant, AST, diabetes, LDL-CHOL, madimak, rat.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ADA	: Amerikan diyabet birliği
ADP	: Adenozin difosfat
ALP	: Alkalen fosfataz
ALT	: Alanin aminotransferaz
AST	: Aspartat aminotransferaz
ATP	: Adenozin trifosfat
β	: Beta
CAT	: Katalaz
°C	: Santigrat derece
CHOL	: Kolesterol
DM	: Diabetes mellitus
dL	: Desilitre
DNA	: Deoksiribo nükleik asit
DTNB	: 2,2'-dinitro-5,5'ditiyo-dibenzoikasit
EDTA	: Etilendiamintetraasetikasit
FAD	: Flavın adenin dinükleotid
g	: Gram
GPx	: Glutatyon peroksidaz
GSH	: Glutatyon
GR	: Glutatyon redüktaz
GST	: Glutatyon transferaz
H₂O₂	: Hidrojen peroksit
HCl	: Hidroklorik asit
HDL-CHOL	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein

OH[•]	: Hidroksil radikali
LDH	: Laktat dehidrogenaz
LDL CHOL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
LPO	: Lipit peroksidasyonu
MDA	: Malondialdehit
µmol	: Mikro mol
mg	: Miligram
mL	: Mililitre
mmol	: Milimol
NAD⁺	: Nikotinamid adenin dinükleotid
NADPH	: Nikotinamid adenin dinükleotid hidrojen fosfat
¹O²	: Singlet oksijen
O^{2•-}	: Süperoksit radikal
PC	: <i>Polygonum cognatum</i>
PCE	: <i>Polygonum cognatum</i> Meissn. ekstraktı
ROS	: Reaktif oksijen türleri
SOD	: Süperoksit dismutaz
STZ	: Streptozotosin
TBA	: Tiyobarbütirik asit
TCA	: Triklorasetik asit
TG	: Trigliserit
TNF	: Tümör nekrozis faktör
TURDEP	: Türkiye diyabet epidemiyoloji araştırma projesi
WHO	: Dünya sağlık örgütü

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1. <i>Polygonum cognatum</i> Meissn bitkisi	4
Şekil 2.2. Tip 2 Diyabetin gelişmesi ile insülin direnci ve β -hücre disfonksiyonu arasındaki etkileşim.....	10
Şekil 2.3. STZ'nin kimyasal yapısı	20
Şekil 2.4. Glutatyonun formülü	30
Şekil 4.1. Plazma Glukoz düzeyinin gruplara göre dağılımı	55
Şekil 4.2. Plazma AST aktivitesinin gruplara göre dağılımı	55
Şekil 4.3. Plazma ALT aktivitesinin gruplara göre dağılımı	56
Şekil 4.4. Plazma ALP aktivitesinin gruplara göre dağılımı	56
Şekil 4.5. Plazma LDH aktivitesinin gruplara göre dağılımı.....	57
Şekil 4.6. Plazma TG seviyesinin gruplara göre dağılımı	57
Şekil 4.7. Plazma Kolesterol seviyesinin gruplara göre dağılımı.....	58
Şekil 4.8. Plazma HDL Kolesterol seviyesinin gruplara göre dağılımı.....	58
Şekil 4.9. Plazma LDL Kolesterol seviyesinin gruplara göre dağılımı	59
Şekil 4.10. Plazma ve karaciğer dokusu MDA düzeyinin gruplara göre dağılımı	59
Şekil 4.11. Plazma ve karaciğer dokusu GSH düzeyinin gruplara göre dağılımı	60
Şekil 4.12. Plazma ve karaciğer dokusu GPx aktivitesinin gruplara göre dağılımı	60
Şekil 4.13. Plazma ve karaciğer dokusu CAT aktivitesinin gruplara göre dağılımı.....	61
Şekil 4.14. Plazma ve karaciğer dokusu SOD aktivitesinin gruplara göre dağılımı	61
Şekil 4.15. Kontrol grubu, pankreas dokusu mikroskopik görünümü.....	63
Şekil 4.16. DM grubu pankreas dokusu mikroskopik görünümü	63
Şekil 4.17. PCE grubu, pankreas dokusu mikroskopik görünümü	64
Şekil 4.18. DM + PCE grubu, pankreas dokusu mikroskopik görünümü	64

Şekil 4.19. Kontrol grubu, karaciğer dokusu mikroskopik görünümü	65
Şekil 4.20. Diyabet grubu, karaciğer dokusu mikroskopik görünümü.	66
Şekil 4.21. PCE grubu, karaciğer dokusu mikroskopik görünümü	66
Şekil 4.22. DM+PCE grubu, karaciğer dokusu mikroskopik görünümü.....	67



TABLolar DİZİNİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 2.1. Diabetes Mellitusun Komplikasyonları	12
Tablo 3.1. Plazmada GSH tayini	45
Tablo 3.2. Dokuda MDA tayini	48
Tablo 4.1. Tüm grupların plazmasında ölçülen bazı biyokimyasal parametreler	52
Tablo 4.2. Kontrol ve diğer grupların plazmalarındaki bazı biyokimyasal parametreler	53
Tablo 4.3. Kontrol ve diğer grupların karaciğer dokusundaki bazı biyokimyasal parametreler	54
Tablo 4.4. Pankreas ve karaciğer dokularında histopatolojik bulguların skorlanması ..	67

1. GİRİŞ

İnsanoğlu varoluşundan beri tamamlayıcı terapileri kullanmaktadır. Geçmişten günümüze kadar bitkiler insanlık için hem besin hem de ilaç kaynağı olmuştur. Dünya Sağlık Örgütü dünya genelinde 4 milyara yakın bireyin sağlık sorunlarını öncelikle bitkisel ilaçlarla tedavi etme eğiliminde olduklarını bildirmektedir. Bununla birlikte eczanelerden reçete ile alınan ilaçların yaklaşık %25'inin etken maddesi bitkisel kaynaklıdır.¹

Hastalıkların tanı ve tedavilerinde gözlenen hızlı gelişmeler ile birlikte yirminci yüzyılın ortalarından itibaren tamamlayıcı tedavilerin kullanımında bir artış olmuştur.² Yaşam süresinin artışıyla birlikte, bakım ve tedavisi güç olan birçok hastalıktaki görülme sıklığı, yeni geliştirilen teknolojik imkanların maliyetinin yüksek oluşu, bu imkanlara ulaşılma güçlükleri, sağlık çalışanlarının sayıca yetersiz oluşu, güncel tedavi yöntemlerine insanların kuşkuyla yaklaşımları ve olası yan etkilerinden duyulan kaygı tamamlayıcı tedavi yöntemlerine olan ilginin artışında büyük ölçüde etkili olmuştur.³

Dünya genelinde yarım milyon kadar bitki türü tanımlanıp isimlendirilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü raporunda tıbbi amaçlarla kullanılan 70.000 kadar bitkinin 21.000 kadarı ilaç üretiminde kullanılmaktadır. Tıbbi bitki bakımından zengin bir floraya sahip olan Türkiye bu bitkilerin ihracatını yapan 110 ülke arasında 18. sırada yer almaktadır.⁴⁻

6

Türkiye'de *Polygonum* cinsine bağlı 27 bitki türü teşhis edilmiş olup bunlardan *Polygonum cognatum* (Meissn.) orta Anadolu'da insanlar tarafından yoğun olarak pişirilerek tüketilen ve halk arasında "madımak" olarak bilinen pazarlarda da satılan bir bitkidir. Şeker hastalığına karşı, idrar arttırıcı olarak, böbrek taşlarına karşı ve bebeklerin vücutlarında oluşan isiliğe karşı kullanılmaktadır.⁷⁻⁹

Diabetes mellitus (DM), pankreasın insülin sekresyonundaki yetersizlik, dokuların insüline cevabının bozulmuş olması veya her iki durumun birlikte görülmesi sonucu meydana gelen, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarını etkileyen bir metabolizma hastalığıdır. Bununla birlikte DM düz kasların yapılarının ve fonksiyonlarının bozulmasına sebep olduğu için diyabet hastaları ateroskleroz, konjestif kalp yetersizliği, hipertansiyon ve anjiyopati gibi kardiyovasküler sistem hastalıklarına yatkın hale gelirler.^{10,11} Diyabet hastalarında vücudun antioksidan savunma sisteminin zayıfladığı, bunun sonucunda da reaktif oksijen türleri ile serbest radikallerin üretimindeki artışa neden olarak diyabet ile ilgili komplikasyonların meydana gelmesi ve gelişmesine ortam hazırladığı kabul edilmektedir.¹²

DM'nin farmakolojik tedavisi insülin ve hipoglisemik (kan şekeri düşürücü) ilaç kullanımı temeline dayanmaktadır.¹³ Ancak bu tedavi yöntemlerinin yan etkilerinin olmasından dolayı bitkisel ve alternatif tedavi yöntemleri daha çok rağbet görmektedir.^{14,15} Ülkemizde de diyabetin tedavi edilmesi için geleneksel bitkiler kullanılmaktadır.^{16,17} Birçok tıbbi bitkinin kan şekeri düşürücü özellikleri ile ilgili birçok bilimsel araştırma mevcuttur.^{18,19} Aynı zamanda diyabet oksidatif hasara da sebep olan bir hastalık olduğu için antioksidan etkiye sahip bileşikler içeren bitkilerin diyabet tedavisinde olumlu yönde etkilerinin olabileceği düşünülmektedir.²⁰

Yabani bitkiler oldukça yüksek antioksidan aktiviteye sahip bileşikler ihtiva ederler.²¹ Antioksidanlar, oksidasyonu başlangıç, gelişme veya her iki basamakta inhibe eden veya gecikmesini sağlayan maddelerdir. Canlının bünyesinde antioksidan aktiviteye sahip olan bileşikler temel bir ihtiyaç olmakla beraber yaşamın devamı için de gereklidir. Antikarsinojenik, antiaging ve antimutajenik gibi biyolojik etkiler bu antioksidanlardan sağlanır.²² Doğal kaynaklı antioksidan maddeler yabani bitkiler, tahıl ve baklagil ürünlerinde ve bitkisel kaynaklı içeceklerde zengin olarak bulunurlar.²³

Karaciğer, karbonhidrat metabolizmasının düzenlenmesinde kritik bir rol oynar.²⁴ Diyabete bağlı olarak karaciğerde glikojen ve lipid metabolizmasını etkileyen çeşitli yapısal ve fonksiyonel bozukluklar oluşabilir.²⁵ Diyabet sonucu özellikle karaciğer olmak üzere pek çok organda oksidatif stresin arttığı belirtilmiştir.²⁶ Hipergliseminin neden olduğu oksidatif stres sonucu hepatositlerde belirgin şişkinlik, kromatin yoğunlaşması, apoptotik cisimcikler ve nekroz olduğu bildirilmiştir.²⁷ Ayrıca oksidatif strese en duyarlı yapılardan biri olduğu bilinen pankreas β hücrelerinde gözlenen hasarın, hipergliseminin toksik etkilerinden kaynaklandığı düşünülmektedir.²⁸

Bu çalışmada diyabetes mellitus'un ilaçlarla tedavisinin yan etkileri göz önüne alınarak alternatif tedavi yöntemi geliştirme amacıyla antioksidan aktiviteye sahip *Polygonum cognatum* Meissn. etanol ekstraktının streptozotosinin uyardığı diyabetin önlenmesinde veya iyileştirilmesinde kullanılabilirliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. *Polygonum cognatum* Meissn (Madımak) Bitkisinin Tanımı ve Tarihçesi

Polygonum cognatum Meissn. türü Plantae alemi, Magnoliophyta bölümü, Magnoliopsida sınıfı, Caryophyllales takımı, Polygonaceae (Kuzukulağıgiller) familyası, Polygonum cinsine dahildir. Polygonum cinsi adını Yunanca çok anlamına gelen “Poly” ve boğum anlamına gelen “gonu” kelimelerinden almaktadır.²⁹

“Madımak” veya “madımalak” olarak bilinen *P.cognatum* odunsu gövdeli, toprak yüzeyine paralel, çiçekleri küçük pembe renkte ve yenilebilir olan çok yıllık otsu bir bitki türüdür. Türkiyede halk arasında madımak, madımalak, madımak pancarı, badımalak, badımak, mercimenek, mercimelek ve kuş ekmeği ismiyle de bilinir.³⁰ Erzurum bölgesinden toplanan *P. cognatum* Meissn. bitkisi Şekil 2.1’de sunulmuştur.



Şekil 2.1. *Polygonum cognatum* Meissn bitkisi

Madımak bitkisine yolların kenar kısımları, tarlaların sınır bölgeleri, yamaç ve uçurumlar alanları ile kültür arazileri gibi yerlerde 720–3000 m rakımlarda rastlanır. Ülkemizde sebze olarak özellikle , Sivas, Yozgat, Tokat, Çorum ve Gümüşhane gibi Karadeniz bölgesinin iç şehirlerinde ve Orta Anadolu'da tüketimi oldukça yaygındır. Önceleri sadece köylerde bilinen madımak, daha sonra şehirlerde de pazar tezgâhlarında yerini almıştır. Madımak el ile ya da bir bıçak yardımı ile toplanabilir.³¹ Madımak bitkisi Anadolu'nun birçok yerinde yemek olarak sofralarda yer almaktadır. Bu bitkinin çorbadan sulu yemeğine, yahniden salatasına kadar çok sayıda yemeği yapılmaktadır.

Yetiştirildiği bölgelerde oldukça fazla kullanılan bir yemek malzemesi olduğu halde tıp alanında kullanımı çok sınırlıdır. Şeker hastalarında hipoglisemik etkili, idrar artırıcı ve damarları büzücü özelliğinden dolayı uzun süren kanamaların durdurulmasında, hemoroidlerde, kusma, diyare, böbrek taşlarının düşürülmesinde ve özellikle tohumları bronşitin tedavisinde kullanılmaktadır.^{30,32} Egzema ve diyabet tedavisi için Burdur'da tüketilirken, bitkinin lapa haline getirilmiş hali guatr hastalığı tedavisi amacıyla hastanın boğazına sarılır.³² Jinekolojik hastalılarda Erzurum'da süt içerisinde haşlanarak tüketilir ve buğu şeklinde kullanılır.³³ Romatizma hastalığı için Tunceli'de kullanılır.³⁴

2.2. *Polygonum cognatum* Meissn.'in Kimyasal Özellikleri

P.cognatum (madımak), fenolik bileşiklerce zengin olduğu için kültür bitkilerinin ve yabancı bitkilerin gelişimi üzerinde olumsuz yönde etkisi vardır. İçeriğinde catechol, epicatechin, catechin, coumarin, P- coumaric asit, gallik asit, salisilik asit, gentisic asit, chlorogenic asit, sinapic asit, caffeic asit, t-cinnamic asit ve quercitrin gibi 13 farklı fenolik bileşik vardır. Madımağın toprak üstünde kalan bölümlerinden elde edilen ekstraktların inhibitör etkisi toprak altında kalan bölümlerinden elde edilene oranla daha fazladır.²⁹

Madımak içeriğinde bulunan organik asitlerden dolayı hafif ekşi bir tada sahiptir ve 100 gr yenilebilir kısımda 1.4 gr protein, 0.4 gr yağ, 25 mg sodyum, 55 mg kalsiyum ve 6 mg fosfor bulunmaktadır.⁸ Öte yandan madımak bitkisi 86.21 mg/100 g'lık askorbik asit içeriği ile aynı zamanda bir C vitamini kaynağıdır.³⁵ Önemli antioksidanlardan biri olan C vitamini genel olarak birçok hastalığa karşı koruyucu etkiye sahiptir. Öte yandan C vitamininin, saklanmış etlerde ve içme sularında görülen nitrit ve nitratlardan meydana gelen ve çeşitli kanser türlerine neden olan N-nitrous bileşimlerinin meydana gelmesini önlediği belirtilmiştir.³⁶ Ülkemizde içme suyundan kaynaklı nitratlar özellikle kırsal bölgelerde büyük sorun oluşturur. Madımak bitkisinin salata olarak tüketildiğinde iyi bir C vitamini sağlayıcı olduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte madımak bitkisinin birçok kültür bitkisine oranla mineral içeriğinin oldukça zengin olduğu tespit edilmiştir.³⁵

Farmakolojik araştırmaların bazılarında bitki ekstralarının antibakteriyel özelliğinde fenolik bileşiklerin etkili olduğu belirtilmiştir.³⁷ Farmakolojik bir çalışmada madımağın etanol ve eter ekstralarının *Bacillus subtilis* ve *Staphylococcus aureus* bakteri türlerine karşı antibakteriyel etki gösterdiği, fakat madımağın su ekstresinin etkisinin olmadığı rapor edilmiştir.³⁸

2.3. Diabetes Mellitusun Tanımı ve Tarihçesi

Diabetes mellitus (DM), insülin sekresyonundaki eksiklik veya insülinin etkisindeki yetersizlik sebebiyle vücudun karbonhidrat, protein ve yağlardan yeterli düzeyde yarar sağlayamadığı, devamlı tıbbi takip gerektiren, kronik olan bir metabolizmal hastalıktır.³⁹ Hastalık hem bireyi hem de toplumu olumsuz yönde etkilemekle birlikte komplikasyonları ile bireyin beslenme alışkanlıklarından uyku durumuna kadar birçok alanda anormalliklere neden olmaktadır. Anormalliklerin

temelinde organlardaki insülin sekresyonundaki kusurlar, insülin salgılanmasındaki yetersizlikler veya insüline verilen cevabın azalması yatmaktadır.⁴⁰

Diyabet tarihte bilinen en eski hastalıklar arasında olmakla birlikte ilk olarak milattan önce 1550 de Eber Papirüslerinde rastlanmaktadır. Milattan sonra 2. yüzyılda Kapadokyalı Aretaeus tarafından Yunanca dia+betes “akıp giden” anlamına gelen “Diabetes” adı verilmiştir.⁴¹ 17. yüzyılda Thomas Willis Latince “tatlı” anlamına gelen “mellitus” kelimesini idrarın şeker içermesinden dolayı “diabetes” kelimesine ilave etmiştir.⁴²

Diabetes mellitus (DM), genellikle kalıtsal ve çevresel etmenlerin birleşimi ile oluşan metabolik bir bozukluktur.⁴³ Diabetes mellitus tüm dünyada oldukça sık görülen kronik hiperglisemi ile karakterize bir endokrin hastalık olup pankreasta bulunan Langerhans adacıklarının β hücrelerden insülinin salınımındaki eksiklik, insüline karşı oluşan duyarlılık veya her ikisindeki bozukluklar sonucu meydana gelmektedir.⁴⁴ Hastalık karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması anormalliklerine sebep olmaktadır.¹³

Diyabet oldukça sık görülen ve ömür boyu devam eden bir hastalıktır. Türkiye’de yetişkin nüfusun % 7.2’si diyabetten etkilenmektedir.^{45,46} İlerleyen yıllarda da yaygınlaşmaya devam edeceği tahmin edilmektedir. Şöyle ki; ülkemizde 20 yaş üstü bireylerde 1997 yılında yapılan “Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Araştırma Projesi” (TURDEP-1) verileri ülkemizde diyabet yaygınlığını % 7.2, 2010 yılı TURDEP-2 verileri ise diyabet yaygınlığının % 90 oranında artarak % 13.7 ye ulaştığını göstermektedir.⁴⁷ Tüm bu verilerin ışığında Türkiye’nin diyabet görülme sıklığı bakımından önümüzdeki 20 yıl içinde dünyada ilk 10’a gireceği öngörülmektedir.

2.4. Diyabetes Mellitus' un Sınıflandırılması

Amerikan Diyabet Birliği (ADA), 1997 yılında Boston'da bir toplantı düzenleyerek yeni bir sınıflandırma yapmıştır ve DM' u dörde ayırmıştır.^{42,48,49}

1. Tip 1 Diabetes Mellitus

- Tip 1A Diyabet (Otoimmün)
- Tip 1B Diyabet (İdiyopatik)

2. Tip 2 Diabetes Mellitus

- İnsülin Direnci
- İnsülin Sekresyonunda Azalma

3. Diğer Spesifik Tipler

- Endokrin pankreas hastalıkları
- β hücresinde genetik bozukluklar
- Endokrinopatiler
- İlaç veya kimyasal ajanlarla oluşan
- Enfeksiyonlara bağlı
- Otoimmün diyabetin nadir formları
- Bazen diyabetle ilişkili olabilen diğer genetik sendromlar

4. Gestasyonel Diyabet

2.4.1. Tip 1 Diabetes Mellitus

Beta hücrelerindeki tahribata bağlı olup çoğunlukla insülin eksikliği ile sonuçlanan immün aracılı diyabet türüdür veya pankreastaki beta hücrelerinin otoimmün yıkımına bağlı olarak kronik gelişen bir hastalıktır.⁴⁸ Tip 1 diyabet çoğunlukla 40 yaş öncesi görülmektedir. Tip 2'ye göre daha az sayıda görülen bu tip, diyabet hastası bütün bireylerin % 10'u kadardır.⁵⁰ Tip 1 diyabetli bireylerin %

90'nında otoimmün (Tip 1A), % 10'u civarında ise non-otoimmün (Tip 1B) β -hücreleri harabiyeti vardır.⁵¹

Tip 1A Diyabet (Otoimmün): Genetik eğilimi olan bireylerde toksinler, virüsler ve stres gibi çevresel tetikleyici faktörlerin etkisiyle otoimmünite tetiklenerek ilerleyici β -hücre hasarı başlamaktadır. Tip 1A diyabetli hastaların serumlarında başlangıç aşamasında adacık otoantikoru pozitif olarak görülür.⁴²

Tip 1B Diyabet (İdiyopatik): Otoimmünite haricindeki bazı sebeplere bağlı olarak mutlak insülin eksikliği sonucunda oluşur.³⁹ Tip 1B diyabetli bireylerin serumlarında adacık otoantikoru gözlenmez.⁴²

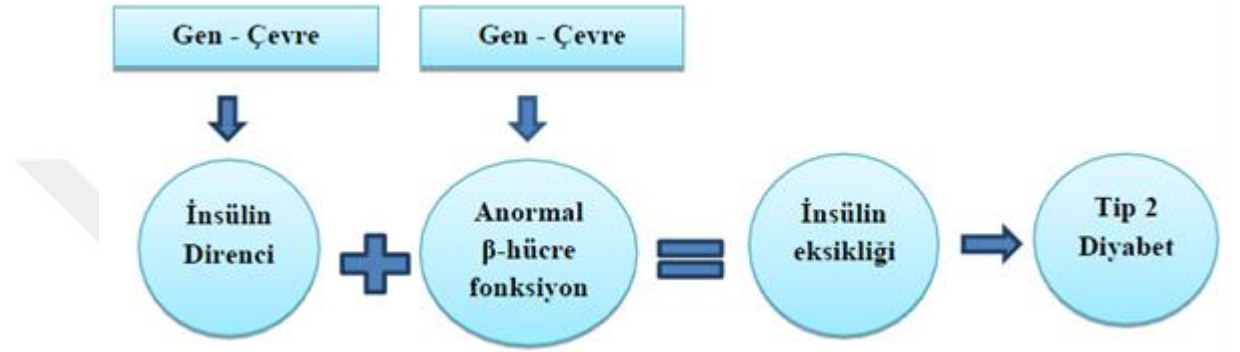
2.4.2. Tip 2 Diabetes Mellitus

Tip 2 diyabet insüline karşı oluşan direnç ile pankreastaki beta hücrelerinin insülin salgısında bozulmalara sebep olan ve diyabetli kişilerin % 80- 90'ını oluşturan en sık görülen diyabet tipidir. 40 yaş ve üzeri kişilerde daha sık görülmekle birlikte son yıllarda ergen ve çocuklarında Tip 2 diyabet etkilemektedir.⁵²⁻⁵⁵

Tip 2 diyabete neden olan birçok faktör gösterilmektedir. Bunların başlıcaları; kötü beslenme, ileri yaş, aile öyküsü, obezite, ırk, fiziksel aktivite azlığı ve hamilelik süresince kan şekerinin yüksek olmasıyla anne karnındaki bebeğin bu durumdan etkilenmesidir.⁵⁶ Olguların % 85'inde aşırı kilo ve obezite gözlenmektedir.^{46,55,57} Çünkü obezitenin insülin direncinin artmasına sebep olduğu bilinmektedir.⁵⁸ Tip 2 diyabette de insülinin etkisi veya salgılanmasında azalma söz konusudur.⁵⁹ (Şekil 2.2)

İnsülin Direnci: Organizmada üretilen insülinin kullanımında ortaya çıkan sorunlar hücre-reseptör defektinden kaynaklanmaktadır. Bu sebeple glukoz hücre içine emilip enerji olarak kullanılamaz. İnsülinin etkisi periferik dokularda (özellikle karaciğer, kas ve yağ dokusunda) yetersiz kalır, yağ hücresinde ve kasta glukoz tutulumu azalır.³⁹

İnsülin Sekresyonunda Azalma: İnsülini yeteri kadar salgılayamayan pankreas, kandaki glukoz düzeyine yanıt veremez ve karaciğerde glukoz yapımı aşırı derecede artış gösterir. İnsülin sekresyonundaki defekt ve sabaha karşı daha aktif olan kontr-insüliner sistem hormonları adrenalin, büyüme hormonları ve kortizol karaciğer glukoz yapımı artışına sebep olmaktadır.³⁹



Şekil 2.2. Tip 2 Diyabetin gelişmesi ile insülin direnci ve β-hücre disfonksiyonu arasındaki etkileşim.⁶⁰

Tip 2 diyabetli bireylerin sayısı Dünya’da hızla artış göstermektedir. Ekonomik kalkınma, yaşlanan nüfus, artan kentselleşme, beslenme şeklindeki değişiklikler, fiziksel inaktivite artışı ve diğer yaşam tarzı durumlarının değişimi bu artışın nedenlerindedir. Dünya’daki 382 milyon yetişkin nüfusun yaklaşık % 8.3’ü diyabetli bireylerden oluşmaktadır. Bununla birlikte bu artışa göre 2035 yılında 592 milyon kişinin yani her 10 yetişkinden birinin diyabetli olacağı tahmin edilmektedir.⁶¹ Türkiye’de 1997-98 yıllarında 20 yaş ve üzeri yetişkin bireylerde diyabet görülme sıklığı % 7.2 iken⁶² bu oran 2010 yılında % 13.2’ ye yükselmiştir.⁶³

2.4.3. Tip 2 Diyabette Klinik Belirtiler

Tip 2 diyabetin erken döneminde belirtilere rastlanmadığı için hastalık tanı konulmadan yaklaşık 4-7 yıl önce başlamaktadır.^{53,55} Başlangıcı genellikle sinsi olan Tip 2 diyabetin en çok görülen belirtileri aşırı susama, sık idrara çıkma, kilo alma, açlık hissinde artma veya kilo kaybı, yorgunluk hissi, el ve ayaklarda uyuşma, dikkat

dağınıklığı, tekrarlayan enfeksiyonlar, yara iyileşmesinde gecikme ve karıncalanma hissidir.^{56,64,65}

2.4.4. Tip 2 Diyabette Risk Grupları

Ailede varolan diyabet, prediyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, yüksek riskli etnik grup mensubu, trigliserid >250 mg/dL, HDL kolesterol <35 mg/dL, fazla kilolu veya obez olma, gestasyonel diyabet hikayesi, polikistik over sendromu, 4 kilonun üzerinde bebek doğurma öyküsü, non-alkoliksteatohepatit, akantozis nigrikans, bazı antidepresan ve atipik antipsikotik ilaçların kullanımı, şizofreni, böbrek transplantasyonu ve fiziksel inaktivite gibi risk faktörlerinden bir ya da birkaçı 40 yaş üzeri bireylerde bulunuyorsa diyabet riski artar.⁶⁶

2.5. Diabetes Mellitusun Komplikasyonları

DM sonucunda hiperglisemi gelişir. Bu hiperglisemik durumun devamı halinde periferik ve otonom sinir sisteminde, böbreklerde ve retinada patolojik durumlar ortaya çıkabilir. Ayrıca DM, koroner kalp hastalıkları, serebrovasküler hastalıklar ve periferik damar hastalıkları gibi problemlerin genç yaşlarda meydana gelmesine ve şiddetli seyrine sebep olabilir.^{67,68} Diyabette metabolizma bozukluğunun önemli bir sonucu olarak, büyük ve küçük vasküler anormalliklerin birini veya her ikisini de içeren çeşitli komplikasyon durumları meydana gelir.⁶⁹ Geçiş metalleri metabolizmasındaki bozukluklar ve peroksit düzenlenmesindeki anormallikler, hastalığın oluşmasında ve uzun dönem komplikasyonlarında önemli rol oynarlar.⁷⁰ Serbest radikal üretimindeki artış, antioksidan savunma mekanizmalarındaki yetersizlik ve proteinlerin glukozilasyonu birçok diyabet türünde hipertansiyon, ateroskleroz ve retinopati gibi diyabetik komplikasyonlara yol açar.⁷¹ (Tablo 2.1)

Glukozun dokular içine girmesi için insülin gereklidir. İnsülin eksikliğinde ise glukoz, kana ve yağ dokusuna yeterli düzeyde taşınamaz. İnsülin salınımındaki

yetersizlik ayrıca hepatik glukojenolizis, ketojenezis ve glukoneojenezise sebep olur. Sonuç olarak, hiperglisemi (yüksek kan şekeri) ve ketoasidozis (metabolik asidoz) meydana gelir.

Ulusal düzeyde hastalıklara bağlı kaybedilen yaşam süresi ve engellilik hali ölçeği DAL'e (Disability Adjusted Life Years) göre yaşam süresindeki kısalma ve engellilik haline sebebiyet veren ilk 20 hastalığın arasında diyabet bütün yaş gruplarında % 1.9 ile 12. sırada yer alan hastalıktır.⁷² Ülkemizde ölüme sebep olan hastalıkların ilk 10'u arasındaki dağılıma bakıldığında diyabetin % 2.2 ile 8. sırada yer aldığı görülmektedir.⁷³ İnsülin ilaçları ve oral yoldan alınan antidiyabetik ilaçların keşfedilmesiyle son zamanlarda tedavilerde ilerleme kaydedilmiş ve diyabetli hastalarda yaşam süreleri belirgin düzeyde uzamıştır. Öte yandan diyabetin prevalansı ve kronik komplikasyonların görülme sıklığında artış gözlenmiştir.⁷⁴ DM, metabolizmanın farklı boyutlarda etkilenmesi sonucu retinopati, nefropati, nöropati, periferik arter hastalığı, iskemik kalp hastalıkları ve serebrovasküler hastalıklar gibi çeşitli komplikasyonlara sebep olmaktadır.⁷⁵

Tablo 2.1. Diabetes Mellitusun Komplikasyonları

Akut Komplikasyonlar	Kronik Komplikasyonlar	
	Makrovasküler Komplikasyonlar	Mikrovasküler Komplikasyonlar
-Hipoglisemi		
-Diyabetik Ketoasidoz		
-Hiperglisemi	-Koroner arter hastalığı	-Retinopati
-Hiperozmolar	-Serebrovasküler hastalık	-Nefropati
-Nonketotik Koma	-Periferik vasküler hastalıklar	-Nöropati
		-Diyabetik Ayak

2.6. Karaciğer

Karaciğer, glukozun glikojen formuna dönüştürülüp depolanması, glikojenin çözülmesi ve ihtiyaç halinde yeniden kan dokusuna salınması olaylarının gerçekleştiği önemli hücreleri içeren bir organdır.^{76,77}

Diyabette karaciğer, iskelet kasları ve yağ dokusu insüline karşı oluşan direncin en fazla yerleşik olduğu yerlerdir. Karaciğerde insülin direnci, bir gecelik açlık sonrası glukoz yapımını arttırır ve yemeğin hemen ardından glukoz üretiminin baskılanmasını azalma yönünde etkiler. Emilimin ardından insüline bağımsız en büyük glukoz tüketen dokular glukozun ¼'ünü taşır. Bu sebepten böyle durumlarda insülin direncinde ekstrahepatik dokulara göre karaciğer son derece önemli rol oynar. Yemeğin ardından, glukoz benzeri bir şekilde karaciğer ve iskelet dokuları tarafından alınır. Bundan dolayı karaciğer ve kaslar yemeğin ardından insülin duyarlılığı bakımından aynı öneme sahiptir.⁶⁹

2.7. Karaciğer Fonksiyon Testleri

2.7.1. AST (Aspartat Aminotransferaz)

Aspartat aminotransferaz (AST) herhangi bir organa özgü bir enzim olmayıp, karaciğer hücrelerinde, böbrek dokusunda, plasentada, kalp ve iskelet kaslarında bulunur. Bu organlarda doku hasarı geliştiğinde serum AST konsantrasyonunda yükselme görülür. Karaciğer hücreleri içinde bulunan AST enziminin ortalama % 80'i mitokondri içinde, diğer bir kısımda çözünür halde sitoplazma içinde bulunur. AST'nin mitokondriyel formunun salınımı için membran geçirgenliğinde değişime neden olan hasardan daha şiddetli bir bozukluğun olması gereklidir. Bu durumun bir sonucu olarak AST aktivitesindeki artış, ALT aktivitesindeki artıştan daha geç gerçekleşir. AST aktivitesindeki artış karaciğer ile ilgili hastalıklarda en yaygın şekilde görülür.^{78,79}

2.7.2. ALT (Alanin Aminotransferaz)

Alanin aminotransferaz (ALT) bir sitoplazmik enzimdir. Hepatoselüler membran geçirgenliğinin artışında hücre dışına salınımında artış gözlenir. Karaciğerde doku hasarının şiddetli olduğu serum ALT seviyesinin yüksek oluşuyla anlaşılır. ALT enzimi transferazlar grubunda yer alır ve ALT albumin metabolizmasında AST ile birlikte görev alır. ALT, hücre sitoplazmasında L-alanin ve alfa-ketoglutarat'ın piruvat ve glutamata geri dönüşümlü transaminasyonunu katalize eder. Piridoksal 5'-fosfat, ALT ve pek çok aminotransferazlara sıkı şekilde bağlanan bir kofaktördür ve AST'de olduğu gibi B6 vitamininin alınımındaki yetersizlik enzim aktivitesinde azalmaya sebep olur.^{80,81}

AST ve ALT'nin serumdaki yüksek konsantrasyonu genellikle sağlık taramalarında karaciğer hastalıklarının göstergesi olarak kullanılır. Diyabetli hastalarda serum aminotransferazlarının yükselmesi karaciğerde yağ infiltrasyonunun olmasından kaynaklanmaktadır. Obezitede de serum aminotransferazlarının özellikle de ALT aktivitesinin yükseldiği bilinmektedir.⁸² Diyabette serum glukoz konsantrasyonu, AST aktivitesi ile birlikte serum ALT düzeylerinde de önemli oranda yükselmektedir.⁸³

2.7.3. ALP (Alkalin Fosfataz)

ALP kemiklerde ve karaciğer hücrelerinde (safra kanallarının yakınındaki) bulunur. Kemik ve karaciğer hasarında ALP yükselir. Safra kanalları tıkanıklığı durumlarında GGT ve ALP birlikte yükselir. Kemik tümörü, kemik iliği hastalıkları ve kemik rahatsızlığı durumlarında ALP yükselirken GGT referans değerleri arasındadır.⁸⁴

2.8. Lipit Paneli Testleri

2.8.1. Trigliserit

Nötral yağların büyük çoğunluğunu trigliserit adı verilen lipitler oluşturur ve üç molekül yağ asidinin bir molekül gliserol ile esterleşmesi sonucu oluşur.

2.8.2. Kolesterol

Lipoproteinlerin ve hücre zarının yapı taşlarından biri olan kolesterol safra tuzlarının ön maddesini ve steroid hormonları oluşturmaktadır. Kolesterol başta sinir dokusu olmak üzere vücuttaki hemen hemen bütün hücrelerde kolesterol esterleri şeklinde bulunmaktadır. Kolesterolün üçüncü karbonundaki hidroksil (-OH) grubunun yağ asitleri ile esterleşmesi sonucunda kolesterol esterleri meydana gelir.⁸⁵

2.8.3. Lipoproteinler

Lipoproteinler kanda lipidleri taşıyan kompleks yapılardır. Makromolekül olan lipoproteinlerin iç yüzeylerinde kolesterol, trigliserit ve diğer lipitler bulunurken, dış yüzeylerinde ise fosfolipidler, apoproteinler ve kolesterolden oluşur. Lipidler proteinlerden daha az yoğunluğa sahiptirler bundan dolayı lipoproteinlerin lipid miktarı ne kadar fazlaysa yoğunluğu o kadar azdır.⁸⁶

- **Düşük Dansiteli Lipoproteinler (LDL)**

Kolesterol oranı en fazla %75 olan lipoproteinlerdir. Çok düşük yoğunluklu lipoproteinlerin (VLDL) lipid kısımlarının parçalanması sonucunda LDL oluşur. LDL kolesterolü karaciğer dışındaki dokulara taşıdığı için kötü kolesterol olarak adlandırılır ve diğer dokulardaki kolesterol sentezini düzenler.⁸⁷

- **Yüksek Dansiteli Lipoproteinler (HDL)**

Protein oranı lipid oranından çok olan yani lipit oranı düşük olan lipoproteinlerdir. HDL karaciğere periferel dokulardaki zararlı kolesterolü taşıdığı için iyi kolesterol olarak adlandırılır.⁸⁵

HDL kolesterol miktarı çoklu doymamış yağ asitlerinden zengin beslenme sonucu azalır.⁸⁸

2.9. Pankreas

Karnın arka duvarında ve midenin arka yüzünde, duodenum ile dalak arasında yer alır. Pankreasın iki tip salgısı vardır. Bunlardan biri endokrin diğeri ise ekzokrin salgılardır. İnsülin hormonu bir endokrin salgısı olmakla birlikte, glukagon ve somatostatin doğrudan kana verilmektedir. Tripsin, amilaz ve lipaz ise ekzokrin salgısıdır. Bu salgılar karbonhidrat, yağ ve proteinlerin sindirilmesinde görevlidirler.⁸⁹

Pankreas, iç salgıların yanı sıra dış salgılarda üreten bir bezdir. Dış salgının görevi, onikiparmak bağırsağında alkali ortamın sürdürülmesini sağlamaktır. Pankreas, langerhans adacıkları adı verilen özelleşmiş hücre kümelerinden oluşmuştur. Langerhans adacıkları çok sayıda olduğu halde, pankreas ağırlığının en çok % 1'i ve pankreas hücrelerinin ise % 2-3'ünü oluştururlar. Bu hücre kümelerinin renkleri açık olup bağdoku içerisinde düzgün biçimde dağılmışlardır.⁹⁰

Langerhans adacıklarında beş tip hücre vardır. Bunlardan A (α) hücreleri glukagon hormonunu, B (β) hücreleri insülin ve amilin hormonlarını salgılamaktadır. C hücreleri α hücrelerinin öncüsüdür veya α ve β hücrelerinin granül içeriklerini boşaltmış ya da dinlenme aşamasındaki tipleridir. D (γ) hücreleri somatostatin hormonu ve vazoaktif intestinal peptidi salgılar ve F (PP) hücreleri pankreatik polipeptid adlı hormonu salgılamaktadır.⁹¹

2.10. İnsülin

Pankreastan salgılanan bir hormondur. İnsülin karbonhidrat, yağ, protein ve nükleik asitlerin sentez ve depolanmasını metabolik olarak uyarır. Birçok endojen molekülün hücre membranında taşınmasını, membrandaki insülin reseptörlerini aktif duruma getirmek koşuluyla düzenler.

İnsülin karaciğer hücrelerinde, glukozun glikojen formuna dönüştürülüp depolanmasının artmasını, glikojenin çözülmesini ve buna bağlı olarak hücre dışına

glukozun çıkmasının ve diğer besinlerin glukozu dnstrlmelerinin önlenmesini sağlayan önemli bir hormondur. İnsulin yağ ve kas doku hücrelerinde, hücre içerisindeki glukoz taşıyıcılarının hücre membranına ulaşmalarını sağlar ve böylece taşıyıcılar kan dokusundan hücre içerisine glukozun geçişini kolaylaştırır.^{76,77,92} öte yandan insulin, bu hücrelerde glukozun metabolizmasını arttırarak piruvata dnstrlmesine sebep olur, daha sonra piruvat aerobik metabolizma ile CO₂ ve H₂O evrilerek ATP açığa çıkar. İnsulin, glukoz moleküllerini kan dışına çıkararak, metabolizmada kullanılmasını ya da daha sonra kullanılmak üzere depolanmasını sağlayarak ve aynı zamanda kan şekeri düzeyini düşürerek dengelemede önemli görevler üstlenir.^{93,94}

Kanda glukoz düzeyi düşünce, insülin salgılanması azalır ve insülin ile zıt yönde çalışan kan glukoz seviyesini arttırıcı kortizol, glukagon, büyüme hormonu ve katekolaminler gibi hormonlar görev yapar. Bununla birlikte, stoklardan glukoz çekilerek kana salınım süreci başlılmış olur. Sonuç olarak karbonhidrat metabolizmasını düzenleyen bu sistemin herhangi bir sebeple aksaması halinde, diyabet ortaya çıkar.⁹⁵

İnsüline dirençli durumlarda insülin reseptörüne bağlanmada bozukluk meydana gelir. İnsülin direnci iki yerde kendini gösterir. Bunlardan birincisi karaciğer dokusudur. İnsülin direnci nedeni ile karaciğer dokusunun glukoz depolama özelliği azalır ve periferik glukoz çıkışında artış meydana gelir, glikoneojenez ve glikojenoliz nedeni ile kas ve yağ dokularında erime başlar ve sonuçta kan glukoz seviyesi hızla yükselir. İnsülin direncinin ikinci yeri ise kas dokusudur. Oluşan direnç sonucu kas hücreleri içerisine glukoz geçemediği için kandaki glukoz seviyesi artar ve hücrelerdeki glukoz yetersizliği karaciğerden sürekli glukoz salınmasına sebep olur.⁹⁶⁻¹⁰²

2.11. Deneysel Diyabet Oluşturulması

Birçok hastalığın patogenezinin anlaşılması, tedavi olanaklarının ve hastalıktan korunma yollarının belirlenebilmesi için deneysel hayvan modeli kullanımına ihtiyaç vardır. Araştırılan hastalığa uygun olan hayvan türlerinin genetik yönden seçilebilmesi, çevre faktörlerinin etkilerini göz önüne alacak kontrollerin kullanılabilmesi, istatistiksel değerlendirme yapabilmek için yeterli sayıda örnekte çalışılabilmesi, hayvan modelleri ile çalışmayı alternatif kılan temel öğelerdir.¹⁰³ Özellikle farmakolojik araştırmalarda *in vivo* yöntemle yürütölen deneylerin büyük bölümü, insanlardaki hastalığı temsil eden hayvan modelleri üzerinde yapılır. Bu modellerin bazıları için insandaki hastalığa patolojik yönden benzerlik gösterse de tam olarak o hastalıkla birebir aynı olduğu kesin bir ifadeyle söylenemez. Laboratuvar hayvanlarında DM oluşturulması için birçok yöntem kullanılmaktadır. Pankreasın cerrahi olarak çıkartılması etkili bir metod olmakla birlikte, diyabeti tetikleyebilmek için en azından pankreasın % 90-95'inin alınması gereklidir.¹⁰⁴ Diyabeti meydana getirmek için anterior hipofiz ekstraktı enjeksiyonunun kullanımı daha az güvenilir sonuçlara sahiptir.¹⁰⁵ Daha etkili ve yaygın bir kullanıma sahip bir diğer yöntem ise, streptozotosin enjeksiyonudur. Streptozotosin (STZ; N-nitro glukozamin türevi), memelilerde insölin üreten beta hücrelerine kısmen toksik etkili olan, sito-toksik kimyasal ve geniş spektrumlu bir antibiyotiktir.¹⁰⁶⁻¹⁰⁹ STZ kullanılarak ratlarda oluşturulan diyabet oldukça elverişlidir ve uygulanması kolaydır.^{106,110,111}

2.12. Streptozotosin (streptozotocin, STZ)

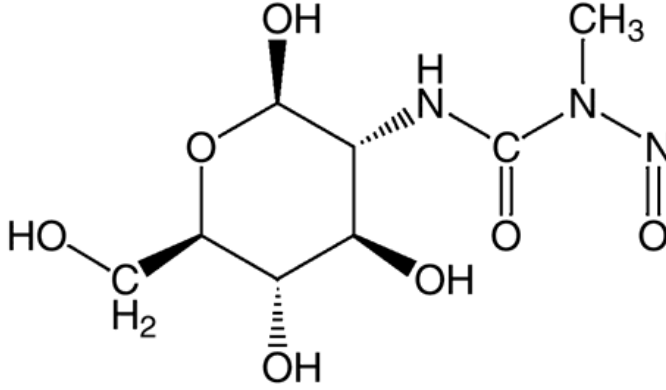
Deney hayvanlarında özellikle sıçan ve farelerde Tip 1 diyabeti oluşturmak amacıyla STZ kullanımı yaygındır.¹⁰⁸ STZ enjeksiyonu Langerhans adacıklarının beta hücrelerinin tahribatına yol açar.^{106,112,113} STZ'nin intravenöz veya intraperitoneal olarak uygulanması ile diyabeti tetiklediği rapor edilmiştir.¹⁰⁸

STZ pankreastaki β hücrelerine hasar vererek hem Tip 1 hem de Tip 2 diyabete neden olmaktadır.¹⁰⁷ N-(Metilnitrosokarbamil)- α -D-glukozamin yapısındadır (Şekil2.3). Işık geçirmeyen bir kap içerisinde muhafaza edilmelidir. Yapısı nötral pH'da hızla bozulduğundan ortam pH'ı 4 ila 4.5 civarında olmalıdır ve bunu sağlamak sitrat tamponu kullanılmalıdır.¹⁰³

STZ yapısında glukoz molekülü içerir ve pankreastaki β hücrelerinin içine girişini GLUT2 sağlar.¹¹⁴ STZ'nin diyabet oluşturuca etkisinin GLUT2 üretimini azaldığı hallerde ortadan kalktığı gözlenmekle birlikte¹¹⁵, çoklu dozlarda uygulanan STZ'nin de GLUT2 üretiminde azalmaya neden olduğu gözlenmiştir.¹¹⁶

STZ'nin öncelikli olarak etkisinin β hücrelerinin glukozu verdiği yanıtı yok etmek olduğu bilinir.^{117,118} Daha sonra kalıcı beta hücre hasarı ortaya çıkar. Sıçanlara STZ uygulamasından 2 saat sonra kandaki glukoz seviyesinde yükselme söz konusudur ve 6. saatten itibaren ise kanın insülin seviyesindeki azalışa bağlı olarak hipergliseminin oluşmasıyla birlikte STZ'nin diyabetik etkileri ortaya çıkar.¹¹⁹ STZ'nin glukoz oksidasyonunu,¹²⁰ insülinin biyosentezi ve sekresyonunu azalttığı da^{121,122} rapor edilmiştir. STZ'nin pankreasta bulunan β hücrelerinin DNA molekülünü hedefleyerek STZ'nin hücre içinde nitrozüre gruplarının düzensizliği ile oluşan reaktif karbonyum iyonları DNA baz dizilerinde alkilasyon meydana getirir.^{123,124} Bu olayı DNA tamiri takip eder ve tamir esnasında görev alan poli (ADP-riboz) polimeraz (PARP) enzimi hücre içerisindeki nikotinamid adenin dinükleotidi (NAD) kullanmak suretiyle NAD stoklarını boşaltır ve hücredeki ATP içeriğini aşağı seviyeye çeker. Böylelikle hücrelerin enerji stoklarının bitmesi β hücrelerinde nekroza sebep olur.¹¹⁴ NAD ve PARP inhibitörleri ile tedavi, STZ'nin diyabet oluşturma etkisine karşı koruyucu bir yöntemdir.¹²⁵ STZ'nin nitrik oksit (NO) verici özelliğinin DNA hasarında rol oynadığı ileri sürülmektedir.

STZ bileşiği aynı zamanda oksidan özelliğe sahiptir. Hücre içerisine STZ uygulandıktan sonra ksantin oksidazın aktifleştiği ve bununla birlikte hidrojen peroksit ve hidroksil radikallerinin üretiminin yapıldığı bildirilmiştir.



Şekil 2.3. STZ'nin kimyasal yapısı

Yetişkin ratlarda Tip I diyabet oluşturmak amacıyla tek doz 40-60 mg/kg i.v, i.p. veya s.c. yoldan uygulanması yaygın olmakla beraber (66), 35-80 mg/kg dozda da uygulamalar mevcuttur.^{126,127} Bununla birlikte STZ'nin 40 mg/kg'ın altındaki i.p. uygulamalarının diyabetik etkisi olmadığı bildirilmiştir.¹²⁸

STZ, Tip II diyabet oluşturmak amacıyla yeni doğan hayvanlara doğumu takip eden ilk hafta 1. ve 2. gün uygulanmaktadır. STZ'ye bağlı olarak gelişen pankreastaki β hücrelerindeki hasarın büyük bölümünün takip eden günlerde rejenere olarak, Tip II diyabet oluşumuna benzerlik gösteren bir tabloya sebep olduğu bildirilmiştir.¹²⁹

STZ enjeksiyonu sonrasında hayvanların diyabet olup olmadıklarının anlaşılması için uygulamayı takip eden 2-3 gün içerisinde ratların kanlarında glukoz seviyeleri (>200 mg/dl ya da > 11.0 mmol/L) ölçülmeli ¹³⁰⁻¹³³ ve kandaki insülin seviyesi düşüklüğü (<0,04 μ g)¹³⁴ normalin üzerinde idrar yapma (>25 ml/gün)¹³⁴ ve idrarda glukoz varlığı (>%2) değerlendirilmelidir.¹³⁵

2.13. Serbest Radikaller

Serbest radikaller, dış orbitallerinde eşleşmemiş halde elektron bulunduran ve kısa ömürlü olan reaktif atom veya moleküller şeklinde tanımlanır. Serbest radikallerin oluşmasını ve reaksiyonlarını önlemeye çalışan maddelere ise antioksidanlar olarak tanımlanır. Bu serbest radikallerden en sık rastlanılanları süperoksit ($O_2^{\cdot-}$), hidrojen (H^+), hidroksil (OH^{\cdot}), peroksit radikali (HO_2), nitrojendioksit (NO_2) ve nitrojenoksit (NO)'tir. Serbest radikaller normal metabolizma tarafından oluşturulmasının yanısıra etki bakımından moleküler değişimin neden olduğu gen mutasyonları, aging (yaşlanma) ve doku-hücre yıkımında yol açabilirler.¹³⁶

2.13.1.Serbest Radikal Çeşitleri

Süperoksit Radikali ($O_2^{\cdot-}$)

Tüm oksijenli solunum yapan hücrelerde oksijen molekülünün bir elektron alarak indirgenmiş forma dönüşmesi sonucu, serbest süperoksit radikal anyonu oluşur.



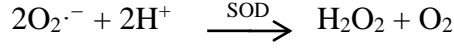
Süperoksit radikali, ksantin oksidaz'ın rol aldığı enzimatik tepkimelere girer ve bu radikal türü, bazı oksidaz tepkimelerde, fagositoz'un elektron taşıma sistemi aşamasında meydana gelir. $O_2^{\cdot-}$ radikalinin enzimatik dismutasyona girerek azalması, SOD enzimi ile katalizlenmesiyle olur.¹³⁷

Hidrojen Peroksit (H_2O_2)

Serbest radikal olmayan H_2O_2 biyolojik zarlara nüfuz edebilmesi ve reaktif oksijen türlerinin üretilmesine katkıda bulunmasından dolayı önemlidir. Bir başka önemli fonksiyonu ise intraselüler alanda sinyal molekülü olarak görev almasıdır.¹³⁸

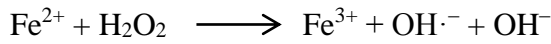
Moleküler halde bulunan oksijenin çevresinde bulunan moleküllerden iki elektron alması veya süperoksitin bir elektron alması ile peroksit oluşur. Oluşan bu peroksit molekülü iki hidrojen atomu ile birleşerek hidrojen peroksit (H_2O_2) meydana

gelir. H₂O₂ uzun ömürlü bir oksidan olup membranlardan kolaylıkla geçebilme kabiliyetine sahiptir. Bununla birlikte biyolojik sistemlerde süperoksitin dismutasyonu ile hidrojen peroksit üretimi gerçekleşir.¹³⁷



Hidroksil Radikali (OH·)

Bu radikalin oluşumu hidrojen peroksitin geçiş metallerinin varlığında indirgenmesiyle gerçekleşir.



Yarılanma ömrü çok kısa olan Hidroksil radikali meydana geldiği yerde büyük tahribatlara sebep olur. Ayrıca hidroksil radikali yeni radikallerin oluşmasına da sebep olabilmektedir. Bu olayı yağ ve tiollerden bir proton kopararak gerçekleştirmektedir.¹³⁷

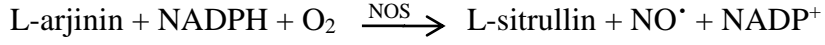
Singlet Oksijen (¹O₂)

Yapısında ortaklanmamış elektron bulunmadığı için serbest radikal değildir. Oksijene ait eşleşmemiş elektronlarından birinin aldığı enerji ile yer değiştirmesi sonucu meydana gelir. Bu yer değiştirme ya başka orbitale geçiş ya da kendi spininin tersi yönünde hareket etmesi şeklinde gerçekleşir. Fakat orbitalinde barındırdığı elektronların aynı yönde olması ¹O₂ 'in diğer reaktif oksijen türleriyle okside olmasına katkı sağlar. Fotokimyasal reaksiyonlarda singlet oksijen oldukça önemli role sahiptir.^{139,140}

Nitrik Oksit (NO·)

Azot oksit veya azot monoksit olarak ta adlandırılan bu bileşik renksiz ve oldukça toksik bir gazdır. NO otokrin ve parankim bir hücresel ajan olup birçok hastalık durumunda metabolizma dengesinin sürdürülmesinde önemli bir etkiye sahiptir.¹⁴¹

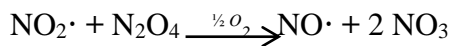
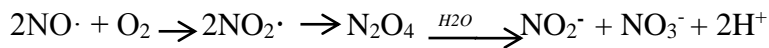
Nitrik Oksit, L-Argininin sitruline dönüşmesi esnasında meydana gelen bir ara ürün olup, bu reaksiyon nitrik oksit sentetaz (NOS) enzimi ile katalizlenmektedir.

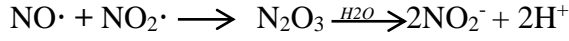


NO sentezinde FAD (flavin adenin dinükleotit), FMN (flavin mononükleotit), NADPH (Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat'ın yükseltgenmiş hali), BH₄ (tetrahidrobiopterin) ve Hem (hemoglobin) kofaktorleri aracılığı ile sitruline dönüşür.^{142,143}

NO[•] radikali eşleşmemiş halde elektron içermesine karşın biyomoleküllerin birçoğu ile kolaylıkla tepkimeye giremez. Bununla birlikte diğer serbest radikallerle (peroksil, alkil vb.) kolayca tepkimeye girip daha az sayıda reaktif molekül meydana getirir. NO[•], Fe-S proteinlerinden demiri çıkararak demirin bağlandığı yere kendisi bağlanır ve Fenton reaksiyonunu uyarıcı bir etki gösterir. NO[•] bu mekanizma ile özellikle kanser oluşumunda büyük rol oynar. O₂[•] nin yüksek miktarlarda üretimi NO[•] ile paralel bir seyir izler ve OH[•] ve NO₂[•] meydana gelmesine sebep olurlar. Tepkime esnasında iki ara ürün meydana gelir. Bunlardan biri peroksinitrit (ONOO⁻), diğeri ise peroksinitröz asit (ONOOH)' tir. Bu oluşumun bir sonucu olarak tirozin, 3-nitrotirozine (NO₂Tyr) dönüşür. NO₂Tyr düzeyindeki artış oksidatif hasarın varlığında gözlenir. Ayrıca NO₂Tyr düzeyinin ateroskleroz, nörodejeneratif hastalıklar, septik şok, organ nakli, akut akciğer hasarı, romatoid artrit, yaşlanma, sigara kullanımı, yangılı bağırsak enfeksiyonları, viral ve bakteriyel enfeksiyonlarda arttığı belirtilir.^{138,141}

Peroksinitrit metabolize edildiğinde nitrit (NO₂⁻) ve nitrat (NO₃⁻) meydana gelir. NO[•] radikalinin sabit son ürünleri nitrit ve nitrattır. Vücut sıvılarının birçoğunda nitrit nitrata dönüşmüş halde bulunur. NO[•] elektriksel olarak yüksüz durumda olduğundan dolayı herhangi bir reseptöre ihtiyaç duymadan kolayca membrandan geçebilir ve bir dizi nitrojen dioksitlere dönüşebilir.¹³⁷





Diğer Serbest Radikaller

Serbest oksijen radikallerinin etkisiyle peroksil radikalleri (ROO·), karbon merkezli radikaller (R·), tiyol radikalleri (RS·) ve alkoksil radikalleri (RO·) gibi serbest radikaller oluşabilir. Özellikle peroksil radikali çoklu doymamış yağ asitlerinden oluşur ve çok uzun bir yarılanma ömrüne sahip bir radikaldir. Oksijenle tiyol radikalleri yeniden reaksiyona girerek tiyol peroksil (RSO₂·) veya sülfenil (RSO·) vb. gibi radikalleri oluşturabilirler.^{144,145}

2.13.2. Serbest Radikallerin Kaynakları

Serbest radikallerin oluşumu ya metabolik yollarla ya da çeşitli etkenlerle meydana gelebilir. Serbest radikaller elektriksel olarak pozitif (+) yüklü, negatif (-) yüklü veya nötr (yüksüz) halde olabilirler. Bir serbest radikal, radikal olmayan bir yapı ile reaksiyona girdiğinde başka bir serbest radikal oluşturur. Bu sayede serbest radikaller zincir reaksiyonları meydana getirebilirler. Serbest radikaller, hücrelerde endojen ve ekzojen kaynaklı faktörlere bağlı olarak oluşurlar.¹⁴⁶

Endojen radikal kaynaklarını; katekolaminler, hidrokarbonlar, tiyoller, flavinler ve antibiyotiklerin otooksidasyonu, proteinler ve enzimler (ksantin oksidaz, triptofan dioksijenaz, hemoglobin), mitokondriyal elektron transportu, lipoksijenaz, prostoglandin, NADPH oksidaz, iskemi, travma, oksidazlar ve flavoproteinler oluştururken, eksojen radikal kaynaklarını diyetel etkenler, ilaçlar, radyasyon vb. çevresel etmenler oluşturur.¹³⁹

2.14. Serbest Radikallerin Etkileri

Doymamış yağ asitlerinin süperoksit radikalleri aracılığı ile pentan, alkoller, hidroksi yağ asitleri, aldehitler, etan ve peroksitler gibi türlü ürünlere yıkılmasını kapsayan reaksiyonlar dizisine lipid reaksiyonu adı verilir.¹⁴⁷

Membran lipitleri serbest radikallerin verdiği zararlı etkilerinden çok fazla etkilenirler.¹⁴⁸ Hücre membranında bulunan yağ asitleri ve kolesterolün sahip olduğu doymamış bağlar serbest radikallerle kolay bir şekilde reaksiyona girer ve peroksidasyona sebep olur.^{149,150} Bu olay neticesinde membranda akışkanlık bozulur ve permeabilitede değişiklikler oluşur.¹⁵¹

Proteinlerde ise reaktif oksijen türlerinin etkisi anlaşılmamıştır. Shanlin ve ark.¹⁵² yaptıkları çalışmalarda bazı oksitlenmiş proteinlerin hücreler tarafından kötü bir şekilde işlendiğini, bu nedenle yaşlanmada ve diyabet gibi kronik koşullarda biriktiklerini bildirmişlerdir. Bu tür birikimlerin etkileri, tersinir veya geri döndürülemez işlevsel inaktivasyona ve proteazlara olan duyarlılığın artmasına neden olabilir.¹⁵³

Hidroksil ve peroksinitrit radikalleri DNA yapısında uç kırıklarına, baz çiftleri mutasyonlarına (pürin ve pirimidin mutasyonları) neden olmaktadır. Guaninin 8-hidroksi guanine (8-OH-G) çevrilmesine etki etmektedir. Ayrıca DNA (Deoksiribo Nükleik Asit) içeriğinde kayıpların olmasına, yer değiştirmelere, yırtılmalara ve sekans amplifikasyonlarına sebep olarak zarar verebilmektedir.¹⁵⁴

Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucunda peroksitler, H₂O₂, glioksal ve okzoaldehitler meydana gelirler. Okzoaldehitler proteinlere, RNA (Ribonükleik Asit)'ya ve DNA (Deoksiribonükleik asit)'ya bağlanarak antimitotik etki göstererek yaşlanma ve kanser vakalarında büyük rol oynarlar. Bağ dokuda bulunan hiyaluronik asit, H₂O₂ ve O₂⁻'nin etkisi altında parçalanmaktadır. Bu durumda hiyaluronik asidin bol bulunduğu yerlerde patolojik lezyonlar meydana gelir.^{148,155}

2.15. Lipit Peroksidasyonu, Malondialdehid (MDA)

LPO glikolipid, steroller, gliserid ve fosfolipidlerin yapılarında olan çoklu doymamış yağ asitlerinin (PUFA) serbest radikallerin etkisiyle etan, pentan, aldehit ve alkol gibi ürünlere yıkımlanmasıyla oluşan reaksiyonların tamamını kapsamaktadır ve

oldukça zararlıdır. Serbest radikaller hücre zarı yapısındaki çoklu doymamış yağ asidinin zincirinde bulunan α -metilen grubundan H atomunu uzaklaştırarak lipid radikallerini meydana getirirler. Bu oluşan lipid radikalleri otooksidasyona sebep olur, geri dönüşümü olmayan ve metabolizmaya zarar veren reaksiyon devam eder.^{148,155,156}

Reaksiyon sonunda 3 veya daha fazla çift bağ bulunduran yağ asitlerindeki peroksidasyon sonucu oluşan ürün olan malondialdehid (MDA); çapraz bağlanmalara, polimerizasyona, deformabilite, iyon transportu ve enzim aktivitesi gibi membran özelliklerinin etkilenmesine sebep olmaktadır. MDA'nın hücre membranında geçiş kolaylığı olduğu için DNA'da zincir kopmalarına da sebep olmaktadır. Oluşan MDA yağ asitlerinde oksidasyon oluşumunun bir göstergesi olmamakla beraber LPO'nun derecesi ile ilişkili olduğu bilinmekte ve bu sebepten dolayı LPO seviyesi tespitinde MDA'nın ölçümü spektrofotometrik bir ölçüm ile yapılmaktadır. Perokside lipidlerin yıkım ürünü olan MDA ile tiyobarbitürik asitin (TBA) reaksiyona girerek pembe renkli çözelti oluşturması ve bu çözeltinin absorbansının saptanması ile LPO düzeyleri tespit edilmektedir.^{148,157}

Malondialdehid (MDA): Reaktif bir radikalın yağ asitlerinin metilen gruplarından bir hidrojen atomunun koparılması ile yağ asitlerinin oksidasyonu başlar. Merkezde karbon bulunan radikale moleküler oksijenin bağlanmasıyla lipid hidroperoksitleri oluşur ve bunların yıkımı sonucu hidroksialkenaller ve MDA oluşur. Bu oluşan biyoaktif aldehitler hücrelerde hasarlara sebep olabilir ya da metabolize edilirler.¹⁵⁸

Malondialdehit uçucu formda, düşük molekül ağırlıklı, kısa zincirli 1,3-dikarbonil bileşiği olup orta derecede zayıf bir asittir ($pK_a = 4.46$).¹⁵⁹ Malondialdehit, malonaldehit olarak da adlandırılır ve yıllar boyunca lipid peroksidasyonunun belirteci olarak kullanılmıştır. Malondialdehit'in canlılardaki potansiyel toksisitesi ve

oluşturduğu immun cevap iyi bilinmektedir. Çoğunlukla bisiklik endoperoksitler vasıtasıyla linolenik, araşidonik ve dokosaheksaenoik asitler gibi 2 çift bağdan daha fazlasını içeren PUFA'nın peroksidasyonu sonucu ortaya çıkar. Bazen de eikozanoid metabolizması sırasında enzimatik olarak da oluşturulur.^{158,160}

2.16. Antioksidan Savunma Sistemleri

Reaktif oksijen türlerinin oluşmasını önlemek ve ortaya çıkardıkları hasarı yok etmek ya da minimum seviyeye indirmek için organizma çok sayıda savunma mekanizması geliştirmiştir. Bunların tamamı antioksidan savunma sistemleri olarak tanımlanmaktadır. Antioksidanlar, endojen veya ekzojen kaynaklı olabilirler. Bununla birlikte serbest radikal oluşumunu engelleyen ve var olan radikalleri pasif hale getirenler olarak ta ikiye ayrılırlar. Buna ek olarak enzim yapısında olanlar ve enzim yapısında olmayanlar şeklinde sınıflandırılan antioksidanlarda vardır.¹⁶¹

2.17. Endojen (Doğal) Antioksidanlar

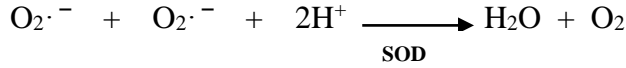
Enzimatik ve nonenzimatik antioksidanlar olmak üzere iki grupta incelenir.

İnsan vücudunda bulunan önemli intraselüler antioksidanlar katalaz, süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ve glutatyon redüktaz enzimleridir. Süperoksit dismutazın yapısında bakır, çinko ve manganez bulunmasının yanısıra, glutatyon peroksidaz selenyum içerdiğinden bu enzimler için 'metaloenzim' terimide kullanılır. İntraselüler ortamın aksine ekstraselüler ortamda antioksidan savunma transferrin, C ve E vitamini, haptoglobin, seruloplazmin, albumin, bilirubin, β -karoten ve α -1 antitripsin ile sağlanır.¹⁶²

2.17.1. Primer Antioksidanlar (Enzimatik Antioksidanlar)

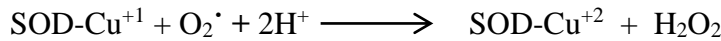
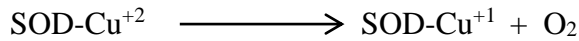
Süperoksit dismutaz (SOD): Fridovich ve Mc Cord tarafından ilk kez 1968 yılında tanımlanan süperoksit dismutaz, metalloenzim ailesinden bir enzim olup, süperoksidin H_2O_2 ve moleküler oksijene dönüşümünü katalizleyerek, hücre içi alandaki

süperoksit seviyesini kontrol etmede önemli rol alır.¹⁶³⁻¹⁶⁵



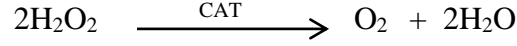
İnsan vücudunda SOD'un İKİ FARKLI türü mevcut olup bunlar biri mitokondride tetramerik Mn içeren Mn-SOD, diğeri ise sitozolde görülen dimerik çinko (Zn) ve bakır (Cu) iyonları içeren Cu-Zn-SOD izomerlerdir. Bunlardan hücrede en fazla oranda bulunanı Cu-Zn-SOD izomeri olup bu izomer 21. kromozomda yer alırken, Mn-SOD izomeri ise 6 numaralı kromozomda yer almaktadır. Her iki SOD türünün katalizlediği reaksiyon da aynıdır. Bununla birlikte sitozolik Cu / Zn-SOD izomerinin siyanid ile inhibisyonu sağlanabilirken, mitokondrial Mn-SOD inhibe olmaz.^{163,166} Süperoksit dismutaz glikoprotein yapısında bir enzim olup, süperoksit radikallerinin hücresel alandan en hızlı şekilde uzaklaştırılmasını sağlayarak hücresel hasarın minimum seviyeye indirgenmesine yardımcı olur. Oksijen tüketiminin yüksek seviyede olduğu dokularda, SOD aktivitesinin de yüksek olduğu gözlenir. Bununla birlikte hücre dışı sıvılarda SOD'un aktivitesi oldukça düşüktür.¹⁶⁷

SOD'un türleri arasında var olan diğeri farklılıklar ise aktif metal bölgesi, aminoasit dizilimi ve hücresel dağılımdır. Mn-SOD ve Fe tipi prokaryotlarda bulunurken, ökaryotlarda ise ekstrasellüler SOD, Mn, ve Cu/Zn görülür.¹⁶⁸

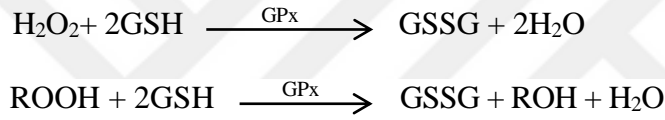


Katalaz (CAT): 1901 yılında ilk kez Leew tarafından bulunup tanımlanan katalaz enzimi 1937 yılında Summer ve Dounce çalışmaları sonucunda karaciğeri dokusundan kristal formda izolasyonu yapılmıştır. Katalaz enzimi dört alt üniteden oluşmakla birlikte her alt ünite NADPH ve bir adet hem grubu molekülü içerir. Katalaz enzimlerinin birçoğunda NADPH molekülü yüzeye yakın bir yerde ve oldukça sıkı bir biçimde bağlı olarak bulunur. Katalazın kandaki aktivitesi önemli ölçüde

eritrositlerden sağlandığı için, insan eritrositleri katalaz enzimi yönünden oldukça zengin yapıya sahiptir. Dört tane hem grubu ile bir hemoprotein olan CAT, büyük moleküllü lipid hidroperoksitleri etkilemeyip, H₂O₂'yi oksijen ve suya parçalar.^{169,170}



Glutasyon peroksidaz (GPx): Sitozolik bir metaloenzim yapısında olup, hidroperoksidlerin indirgenmesini sağlayan tetramerik dört adet selenyum atomu içerir. Mitokondrilerde az miktarda bulunmakla birlikte daha çok sitozolik bir enzimdir. GPx aktivitesindeki artış ile hidrojen peroksitte azalmaya neden olur ve bu şekilde hücrel hasar ortadan kaldırılmış ve ya azaltılmış olur. Glutasyon peroksidaz'ın katalizlediği reaksiyonlar aşağıda gösterilmiştir.¹⁷¹

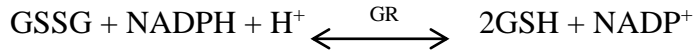


PLGPx (Fosfolipid hidroperoksit glutasyon peroksidaz), sitozolik bir enzim olup, monomerik bir yapıya sahiptir ve selenyum atomu ihtiva eder. Bununla birlikte membranda bulunan fosfolipid hidroperoksitleri alkole indirger. Membranda bulunan vitamin E' nin yeterli düzeyde olmaması durumunda, PLGSH-Px membranın peroksidasyonuna karşı korunmasına yardımcı olur.^{172,173}

Glutasyon redüktaz (GR): Glutasyon redüktaz otozomal dominant genlerle ileri nesillere aktarılmakla birlikte, bu gen 8. kromozom üzerinde yer alır. Doku dağılımı yönünden glutasyon peroksidaza benzerlik gösterir. GR'nin içeriğindeki flavin adenin dinükleotid (FAD) bulunur ve NADPH'tan bir elektronun GSSG'nin disülfüd bağlarına aktarılması reaksiyonunu katalizler. Temel kaynağı pentoz fosfat yolu olan NADPH serbest radikallerin oluşturduğu hasarlara karşı gereklidir.¹⁷⁴

GR enzimin fonksiyonlarından en önemlisi GSSG'yi GSH formuna çevirmektir. Bu indirgenme reaksiyonu sırasında NADPH'dan gelen elektronlar okside durumdaki

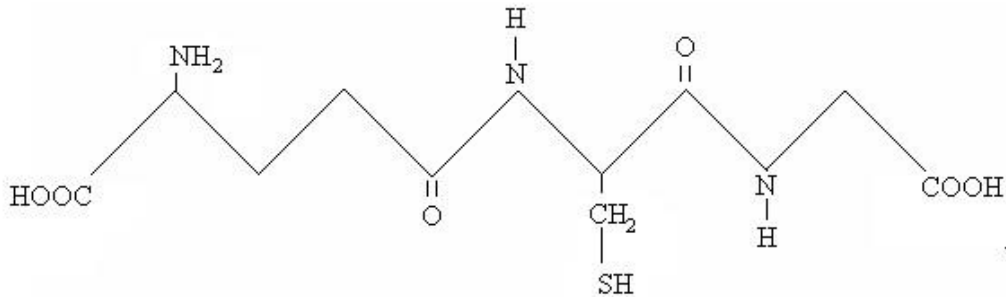
glutatyonun disülfid bağına doğrudan iletilmeyip, çoğunlukla önce redükte nikotinamid adenin dinükleotid fosfattan (NADPH) flavin adenin dinükleotide transfer edilirler. Sonraki alt birimlerdeki iki sistein arasındaki disülfid köprüsüne aktarılmak üzere okside glutatyona transfer edilmiş olurlar. Alt ünitelerin her biri, FAD bağlayıcı, NADPH bağlayıcı ve ara yüz alanından oluşan üç adet yapı ihtiva ederler. Flavin adenin dinükleotid ve NADP^{+} 'nin izoalloksozin ve nikotinamid halkaları birbirine bağlanırlar. Okside glutatyon için bağlayıcı alanın bir alt biriminin FAD alan ile diğer alt birimin ara yüz alanından oluşur.¹⁶⁹



2.17.2. Sekonder antioksidanlar (Non-enzimatik Antioksidanlar)

Lipid fazda olan antioksidanların; β -karoten ve α , β , γ (-) tokoferoller (E vitamini), hücre sitozölü veya kan plazmasında sıvı fazda bulunanların ise; hemoglobin, askorbik asit, melatonin, metionin, sistein, albümin, bilirubin, seruloplazmin, miyoglobulin, üre, ferritin, laktoferrin ve glutatyondur.

Glutatyon (GSH): 1888'de ilk kez De Rey Pailhade tarafından izole edilmiş bir enzim olan glutatyon, Hopkins tarafından 1921'de kristalleştirilmiş ve 1929 yılında kimyasal formülü ortaya çıkarılmış bir tripeptittir. Glutatyon; glutamik asit, sistein ve glisinden oluşur.^{175,176}



Şekil 2.4. Glutatyonun formülü¹⁷⁷

Kandaki glutatyonun tamamına yakını eritrositlerde bulunur ve eritrositleri oksidatif yıkıma karşı korur.¹⁷⁸⁻¹⁸⁰ Glutatyon'un eritrositler içinde sentezi 3 aşamada gerçekleştirilir ve bu aşamalarda herhangi birinde oluşan bir genetik bozukluk GSH yetersizliğine sebep olur. Bu durum çok önemli bir antioksidan olduğunu gösterir. Bundan dolayı glutatyon peroksit ve serbest radikallerle etkileşime girip oksidatif hasara karşı hücreleri korur. Hücre zarındaki doymamış yağların peroksitler tarafından oksitlenmesi sonucu bir takım patolojik değişiklikler oluşur. Akciğer, kalp, kas, sindirim sistemi, savunma ile ilgili hastalıklar, diyabet, kanser, romatoid artrit, yaşlanma, arteroskleroz gibi birçok patolojik durumdan serbest radikaller sorumlu tutulur. Bu sorunlar GPx ile önlenir. Yeterli düzeyde GPx aktivitesinin olması ile hücrelerin onkogenik (kanserojenik) maddelere karşı direncinde artış sağlanır. GPx böbrek, karaciğer ve pankreas nekrotik dejenerasyonlardan korur.¹⁸⁰⁻¹⁸²

Diğer sekonder antioksidanlar: İnsan vücudunda sınırlı miktarda olduğu halde vitaminlerin vücuda etkisi oldukça yoğundur. Vitamin A ve E vücutta hücreler hasarları önleyerek hücrelerin normal işlevlerini devam ettirmelerinde ve bazı zararlı etkiye sahip maddelerin aktivitelerinin azaltılmasında rol alırlar. Buna antioksidan etki de denir. Antioksidanlar, serbest radikalleri nötralize ederek hücrelerin radikal saldırılarına karşı koruma duvarını oluştururlar. Beta karoten ve tokoferollerin antioksidan yönünden etkileri uzun zamandan beri bilinmektedir. β -karoten, hücreyi dışardan savunma ile görevli iken; hücre duvarından içeri sızmak isteyen saldırganlara karşı savunmayı selenyumun yardımı ile E vitamini üstlenir.¹⁶⁹

E vitamini lipidleri oksidatif hasardan korur. İnce barsaklardan kolayca emilir ayrıca vücudun tüm dokularına taşınmasıyla hücre membranları etrafında depo edilir. Bu durum hücre membranında koruyucu bir tabakanın meydana gelmesine olanak sağlar.¹⁶⁹

2.18. Ekzojen antioksidanlar (İlaçlar)

Ksantin Oksidaz İnhibitörleri: Allopürinol, folik asit, tungsten, pterin aldehid, oksipürinol,

NADPH Oksidaz İnhibitörleri: Lokal anestezikler, adenozin, kalsiyum kanal blokerleri, cetiedil, non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar, difenilin iodonyum.

Soya Fasulyesi İnhibitörleri: Ksantin dehidrojenazın ksantin oksidaza dönüşümünü proteolitik etki ile inhibe ederler.

Recombinant süperoksit dismutaz

Diğer Nonenzimatik Serbest Radikal Toplayıcıları: Mannitol, albumin, DMSO.

Endojen Antioksidan Aktiviteyi Arttıran Maddeler: GPx aktivitesini arttıran asetilsistein, ebselen.

Troloks-c: E vitamini analogu

Demir Redoks Döngüsünün İnhibitörleri: Seruloplazmin, Deferroksamin,

Nötrofil Adezyon İnhibitörleri

Sitokinler: İnterlökin-I ve TNF.

Barbütiratlar

2.19. Antioksidan Etki Tipleri

Antioksidanlar etki tipleri 4'e ayrılır.

1. Toplayıcı etki (scavenging etki) : Serbest oksijen radikallerini etkileyip tutma veya reaktif olamayan yeni bir moleküle dönüştürmeye toplayıcı etki denir.

2. Bastırıcı etki (quencher etki) : Serbest oksijen radikalleri ile etkileşip bir hidrojen atarak inaktif şekle dönüştüren veya aktivitelerini azaltan etkiye bastırıcı etki denir.

3. Onarıcı etki (repair etki) : Genellikle DNA'daki hasarların onarılmasında bu

etki sürekli geçerlidir.

4. Zincir kırıcı etki (chain breaking etki) : Kendilerine serbest oksijen radikallerini bağlayarak zincirlerini kırıp fonksiyonlarına engel olan etkiye zincir kırıcı etki adı verilir.¹⁴

2.20. Oksidatif Stres

Hücrede enerji üretiminde oksijen canlılar için hayati öneme sahiptir. Bu enerji üretim süreçlerinde serbest radikaller oluşur.¹⁸³ Hücreler ürettikleri antioksidanlar ile serbest radikallerin zararlı etkilerinden korunurlar. Serbest radikallerin oluşumu ile antioksidan savunma mekanizması arasında bir denge olması gerekir. Eğer serbest radikallerin ortadan kaldırılma hızı üretilme hızından daha yavaş gerçekleşirse bu denge bozularak hücrelerde serbest radikal miktarı artar ve hücre fonksiyonları üzerinde olumsuz etki oluştururlar. Buna “oksidatif stres” denir.¹⁸⁴ Serbest radikaller bir veya daha fazla ortaklanmamış elektrona sahip, kararsız, kısa ömürlü, düşük ağırlıklı ve çok etkin moleküllerdir. Serbest radikaller, atomik ya da moleküler yapılarda ortaklanmamış tek elektron bölümleri olduklarından başka moleküller ile kolayca elektron alışverişine girerler ve "reaktif oksijen partiküllerini" veya "antioksidan molekülleri" içerirler.¹⁸⁴ Nötralize edilmeyen serbest radikaller hücre membran proteinlerini yıkarlar, membran lipit ve proteinlerini yok ederler, hücre membranını sertleştirerek hücre fonksiyonunu engellerler, nükleer membranı geçip DNA'yı mutasyonlara ve kırılmalara hassas hale getirirler, bağışıklık sistemindeki hücreleri yok ederek vücutta ciddi hasarlara neden olabilirler. Hücrelerde endojen ve ekzojen kaynaklı olarak serbest radikaller oluşur. Ekzojen kaynaklı etmenler arasında alloksan, parakuat gibi kimyasallara maruz kalma; parasetamol, karbon tetraklorür gibi ilaç toksikasyonları sigara dumanı ve hava kirliliği yapan fitokimyasal maddeler; uyuşturucu ve alkol gibi alışkanlık yapıcı maddeler; iyonize ve ultraviyole radyasyon; solventler gibi çevresel faktörler; bleomisin,

adriamisin, doksorubisin ve nitrofurantoin gibi antineoplastik ajanlar nedeniyle serbest radikaller toksikolojik açıdan önemlidir.^{184,185} Serbest radikallerin oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarları sınırlandırmak için biyolojik sistemlerde çeşitli antioksidan savunma sistemleri gelişmiştir. Canlı hücrelerde bulunan DNA, protein, lipid ve karbonhidrat gibi okside olabilecek maddelerin oksidasyonunu antioksidanlar önleyebilirler veya geciktirebilirler. Bu olaya “antioksidan savunma” denir.¹⁸⁴ İyi bir antioksidanda bulunması gereken özellikler; ortamdaki serbest radikalleri gidermeli, redoks metallerinin şelatörü olarak görev yapabilmeli, antioksidan sistemdeki diğer antioksidanlarla etkileşimler yapabilmeli, gen ekspresyonu üzerinde olumlu etkileri olmalı, emilimi oldukça hızlı olmalı, dokulardaki ve biyolojik sıvılardaki konsantrasyonları fizyolojik açıdan uygun seviyelerde olmalı, hem membranlarda hem de su içeren ortamlarda fonksiyonel olmalıdır.¹⁸⁵

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Materyal

3.1.1. Analizlerde kullanılan cihaz ve malzemeler

Bu çalışmada Hettich Universal 32 R soğutmalı santrifüj, Thermo Orion Star III pH metre, Heildolph magnetik karıştırıcısı, Ika-MS2 mini shaker, Biotechepoch ELISA reader, Denver hassa terazi, GFL 2012 distilesu cihazı, GFL su banyosu, Buchi rotary evaporatör ve eppendorf marka otomatik pipet kullanıldı.

3.1.2. Analizlerde kullanılan kimyasallar

Çalışmada kullanılan kimyasal malzemeler Sigma ve Merck firmalarından temin edildi. Diyabet oluşturulmak üzere kullanılan Streptozotosin (Sigma, St, Louis, MO, USA) literatürden faydalanılarak pH: 4.5, 0.1 M soğuk sitrat tamponunda çözündürülüp 60 mg/kg dozunda intraperitoneal olarak uygulandı.¹⁸⁶

3.1.3. Hayvan Materyali

Çalışma için kullanılan ratlar Atatürk Üniversitesi'ne bağlı Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi (ATADEM) tarafından sağlanmış olup 10.11.2016 tarih ve 75296309-050.01.04-E.1600267147 sayılı yazı ile gereken etik kurul belgesi ile onaylanmıştır.

Bu çalışmada 6-7 haftalık 250-300 g 24 adet Sprague-Dawley erkek rat kullanıldı. Ratlar standart rat yemi ve musluk suyu ile ad libitum beslendiler ve 12 saat aydınlık/karanlık döngüsünde, 22±2 °C oda sıcaklığında, %55±5 neme sahip ortamda tutuldular.

3.1.4. *Polygonum cognatum* Meissn. Etanol Ekstraktının Hazırlanması

Deneyde kullanılacak *P. cognatum* Meissn. bitkisi, Prof. Dr. Şaban KORDALI tarafından teşhis edilerek herbaryumu yapıldı ve Atatürk Üniversitesi Ziraat Fakültesi

Herbaryumunda muhafaza edildi. Erzurum yöresinden toplanan bitkiler gölgede kurutularak değirmende öğütüldü ve ekstraktları Ziraat Fakültesi Uçucu Yağ Laboratuvarında öğütülen bitkilerden (100'er gr) alındı ve 1000 mL'lik balonlara konularak balonlara ayrı ayrı 500'er mL etanol ilave edildi. 48 saat sonunda bitki materyalleri ve etanol ince bir tülbentten süzülüp bitki materyalleri süspansiyondan ayrıldı. Toplanan karışımdan etanol evaporatör yardımıyla uzaklaştırılarak ekstraktlar elde edildi. Elde edilen ekstraktın yüzde verimi belirlenerek çalışma için kullanılmak üzere +4°C'deki buzdolabında muhafaza edildi.¹⁸⁷ *P.cognatum* bitkisinin diyabet hastalığında kullanımına dair literatüre rastlanmadığı için *P.cognatum* etanol ekstraktının ön çalışmalar sonucu 10 mg/kg olarak kullanılmasına karar verilmiştir.

3.2. Metot

24 adet Sprague-Dawley cinsi canlı ağırlıkları 250-300 gr olan erkek rat Kontrol Grubu, Diyabet Grubu (DM), *P.cognatum* Meissn. etanol ekstraktı uygulanan Grup (PCE) ve Diyabet + *P.cognatum* Meissn. etanol ekstraktı uygulanan Grup (DM+PCE) olmak üzere rastgele seçilip tartılarak ve ortalama ağırlıkları eşitlenerek ve her kafeste 6 hayvan olacak şekilde 4 gruba ayrıldı.

3.2.1. Deneysel Uygulamalar

Diyabet oluşturmak üzere 18 saatlik açlık sonrası (suya erişim serbest), DM ve DM+PCE gruplarına intraperitoneal (i.p.) olarak soğuk sitrat tamponda (0.1 M, pH=4.5) çözülmüş Streptozotosin (60 mg/kg/i.p) 0.5 mL, Kontrol ve PCE gruplarına ise eş hacimde sitrat tamponu i.p uygulandı. STZ uygulamasından 7 gün sonra glukometre ile ölçülen açlık kan glukoz değeri 250 mg/dL ve üstü olan ratlar diyabetik olarak kabul edilerek PCE ve DM+PCE grubuna *P.cognatum* ekstraktı 10 mg/kg dozunda gastrik gavaj ile oral olarak 20 gün boyunca günde bir kez uygulandı.

3.2.2. Numunelerin Alınması

Deneysel uygulamanın 27. gününde bütün ratlar Xylazin (8mg/kg) ve Ketalar (60 mg/kg) anesteziği altında dekapitasyon işlemi uygulanarak kan ve karaciğer doku örnekleri alındı.

Plazmanın Hazırlanması: Alınan kan lityum heparinli tüplere aktararak, 3000 rpm'de, +4 °C'de 10 dk santrifüj edilerek plazmaları ayrılıp, biyokimyasal analizler yapılınca kadar -20 °C'de derin dondurucuda saklandı.

Biyokimyasal ve Histopatolojik Analizler: Alınan karaciğerin bir kısmı % 10'luk formaldehit içine konulup histopatolojik muayene için ayrıldı, geriye kalan kısmı ise biyokimyasal analizler yapılınca kadar -20 °C'de derin dondurucuda muhafaza edildi.

3.2.3. Biyokimyasal analizler

Biyokimyasal analizler için gerekli miktarda karaciğer dokusu tartılarak analizlere göre uygun tampon çözeltiler seçilerek sulandırılıp, Qiagen TissueLyser II kullanılarak homojenize edildi. Analizlerde belirtilen rpm ve sürede santrifüj edilerek süpernatantlar elde edildi. GPx ve SOD aktivitelerini g protein cinsinden ifade edebilmek için karaciğer dokusunda protein düzeyleri ölçüldü.¹⁸⁸

1. Plazmada Glukoz Tayini

Beckman Coulter otoanalizörüne ait aynı marka ticari kit kullanıldı.

Kit içeriği :

PIPES tamponu (pH 7.6) 24.0 mmol/L

ATP \geq 2.0 mmol/L

NAD+ \geq 1.32 mmol/L

Mg⁺² 2.37 mmol/L

Heksokinaz \geq 0.59 kU/L

G6P-DH \geq 1.58 kU/L

Prensibi: Glukoz, adenzin trifosfat (ATP) ve magnezyum iyonlarının mevcudiyetinde heksokinaz (HK) tarafından, glukoz-6-fosfat ve adenzin difosfat (ADP) açığa çıkaracak şekilde fosforilatlaştırılır. Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz (G6P-DH), glukoz-6-fosfatı spesifik olarak glikonat-6-fosfata oksidize eder ve NAD⁺ eş zamanlı olarak NADH'ye indirgenir. Absorbansta 340 nm'deki artış numunedeki glukoz konsantrasyonu ile orantılıdır.¹⁸⁹

Hesaplama: Beckman Coulter analiz cihazı ile her bir numunenin glukoz düzeyi ölçüldü.

2. Plazmada Aspartat Transaminaz (AST) Tayini

Beckman Coulter otoanalizörüne ait aynı marka ticari kit kullanıldı.

Kit içeriği :

Tris tamponu, pH 7.65 (37°C) 80 mmol/L

L-aspartat 240 mmol/L

2-Oksoglutarat 12 mmol/L

LDH \geq 0.9 kU/L

MDH \geq 0.6 kU/L

NADH 0.20 mmol/L

Piridoksal fosfat (P-5-P) 0.1 mmol/L (Kat. No. 60106 veya OSR60180

kullanıldığında)

Prensibi: Bu yöntemde, aspartat aminotransferaz (AST), aspartat ve 2-oksoglutaratın transaminasyonunu katalize eder ve L-glutamat ve oksalasetat oluşur. Reaksiyon karışımına piridoksal fosfat eklenmesi AST'nin maksimum katalitik etkisini garanti eder. Oksalasetat, malat dehidrojenaz (MDH) tarafından L-malata indirgenirken eş zamanlı olarak NADH de NAD⁺ ya dönüştürülür. NADH tüketimi nedeniyle

absorbanstaki düşüş 340 nm'de ölçülür ve numunedeki AST aktivitesiyle orantılıdır. Endojen piruvat, inkübasyon dönemi sırasında LDH reaksiyonu ile temizlenir.¹⁹⁰

Hesaplama: Beckman Coulter analiz cihazı ile her bir numunenin aspartat aminotransferaz aktivitesi ölçüldü.

3. Plazmada Alanin Transaminaz (ALT) Tayini

Beckman Coulter otoanalizörüne ait aynı marka ticari kit kullanıldı.

Kit içeriği :

Tris tamponu, pH: 7.15 (37 C) 100 mmol/L

L-Alanin 500 mmol/L

2-Oksoglutarat 12 mmol/L

LDH \geq 1.8 kU/L

NADH 0.20 mmol/L

Piridoksal Fosfat (P-5-P) 0.1 mmol/L (Kat. No. 60106 veya OSR60180 kullanıldığında)

Prensibi: ALT, alanindeki amino grubunu piruvat ve glutamat oluşturacak şekilde 2-oksoglutarata aktarır. Reaksiyon karışımına piridoksal fosfat eklenmesi ALT'nin maksimum katalitik etkisini garanti eder. Piruvat, NADH ile laktat dehidrojenazla (LDH) katalize edilen bir reaksiyona girer ve laktat ile NAD⁺ açığa çıkar. NADH tüketimi nedeniyle absorbanstaki düşüş 340 nm'de ölçülür ve numunedeki ALT aktivitesiyle orantılıdır. Endojen piruvat inkübasyon dönemi sırasında temizlenir.¹⁹⁰

Hesaplama : Beckman Coulter analiz cihazı ile her bir numunenin alanin transaminaz aktivitesi ölçüldü.

4. Plazmada Alkalen Fosfataz (ALP) Tayini

Beckman Coulter otoanalizörüne ait aynı marka ticari kit kullanıldı.

Kit içeriği :

2-Amino-2-Metil-1-Propanol (AMP) pH 10.4, 0.35 mol/L

p-Nitrofenil fosfat 16 mmol/L

HEDTA 2 mmol/L

Çinko Sülfat 1 mmol/L

Magnezyum Asetat 2 mmol/L

Prensibi: Alkalın fosfataz aktivitesi, pH 10.4'de fosfat akseptörü olarak magnezyum ve çinko iyonlarının ve 2-amino-2-metil-1-propanolün (AMP) mevcudiyetinde p-nitro- fenilfosfatın (pNPP) p-nitrofenole (pNP) dönüşme oranını ölçmek suretiyle belirlenmektedir. pNP oluşumuna bağlı absorban değişim oranı 410/480 nm'de bikromatik olarak ölçülür ve numunedeki ALP aktivitesi ile doğru orantılıdır.¹⁹¹

Hesaplama: Beckman Coulter analiz cihazı ile her bir numunenin alkalen fosfataz aktivitesi ölçüldü.

5. Plazmada Laktat Dehidrogenaz (LDH) Tayini

Beckman Coulter otoanalizörüne ait aynı marka ticari kit kullanıldı.

Kit içeriği :

D(-)N-Metilglukamin tamponu, pH 9.4 (37°C) 325 mmol/L

Laktat 50 mmol/L

NAD⁺ 10 mmol/L

Prensibi: LDH, NAD⁺'nın NADH'ye indirgenmesi ile eş zamanlı olarak laktatın piruvata oksidasyonunu katalize eder. NADH artışı 340 nm'de ölçülür ve numunedeki enzim aktivitesi ile doğru orantılıdır.¹⁹²

Hesaplama: Beckman Coulter analiz cihazı ile her bir numunenin laktat dehidrogenaz aktivitesi ölçüldü.

6. Plazmada Trigliserit (TG) Tayini

Beckman Coulter otoanalizörüne ait aynı marka ticari kit kullanıldı.

Kit içeriği :

PIPES tamponu (pH 7.5) 50 mmol/L Lipazlar 1.5 kU/L (25 µkat/L)

Mg²⁺ 4.6 mmol/L Gliserol kinaz 0.5 kU/L (8.3 µkat/L)

MADB 0.25 mmol/L Peroksidaz 0.98 kU/L (16.3 µkat/L)

4-Aminoantipirin 0.5 mmol/L Askorbat Oksidaz 1.48 kU/L (24.6 µkat/L)

ATP 1.4 mmol/L Gliserol-3-fosfat oksidaz 1.48 kU/L (24.6 µkat/L)

Prensibi: Trigliserid prosedürü, bir dizi birleşik enzimatik reaksiyona dayanır. Numunedeki trigliseridler, gliserol ve yağ asitleri vermek üzere bir mikrobiyal lipaz bileşimiyle hidrolize edilir. Gliserol, gliserol-3-fosfat üretmek için, gliserol kinaz (GK) varlığında adenzin trifosfat (ATP) tarafından fosforilat haline getirilir. Ggliserol-3-fosfat, hidrojen peroksit (H₂O₂) ve dihidroksi aseton fosfat üretmek için, GPO (gliserol fosfat oksidaz) varlığında moleküler oksijen tarafından okside edilir. Oluşan H₂O₂, 660/800nm'de okunan bir kromofor üretmek için peroksidaz (POD) varlığında 4-aminofenazon N,N-bis(4-sulfobutil)-3,5-dimetilanilin, disodyum tuzu (MADB) ile reaksiyona girer. 660/800 nm'de emilimdeki artış, numunenin trigliserid içeriği ile orantılıdır.¹⁹³⁻¹⁹⁵

Hesaplama: Beckman Coulter analiz cihazı ile her bir numunenin trigliserit düzeyi ölçüldü.

7. Plazmada Kolesterol (CHOL) Tayini

Beckman Coulter otoanalizörüne ait aynı marka ticari kit kullanıldı.

Kit içeriği :

Fosfat tamponu (pH 6.5) 103 mmol/L

4-Aminoantipirin 0.31 mmol/L

Fenol 5.2 mmol/L

Kolesterol esteraz ≥ 0.2 kU/L (3.3 μ kat/L)

Kolesterol oksidaz ≥ 0.2 kU/L (3.3 μ kat/L)

Peroksidaz ≥ 10.0 kU/L (166.7 μ kat/L)

Prensibi: Bu prosedürde, bir numunedeki kolesterol esterleri kolesterol esteraz (CHE) tarafından hidrolize uğratılır. Açığa çıkan serbest kolesterol, kolesterol oksidaz (CHO) tarafından kolesten-3-one'ye oksidize edilir ve eş zamanlı olarak, peroksidaz (POD) mevcudiyetinde kromofor üretecek şekilde 4-aminoantipirin ve fenol ile oksidatif olarak bağlanan hidrojen peroksit (H_2O_2) açığa çıkar. Oluşan kırmızı kinonimin boyası, absorbanstaki bir artışla birlikte 540/600 nm'de spektrofotometrik olarak ölçülebilir.¹⁹⁶

Hesaplama: Beckman Coulter analiz cihazı ile her bir numunenin kolesterol düzeyi ölçüldü.

8. Plazmada HDL Kolesterol Tayini

Beckman Coulter otoanalizörüne ait aynı marka ticari kit kullanıldı.

Kit içeriği :

Anti insan- β - lipoprotein antikoru Değişken

Kolesterol esteraz (CHE) 0.8 IU/mL

Kolesterol oksidaz (CHO) 4.4 IU/mL

Peroksidaz (POD) 1.7 IU/mL

Askorbat Oksidaz 2.0 IU/mL

Good tamponu (pH 7.0) 30 mmol/L

N-Etil – N - (2-hidroksi-3-sülfopropil) – 3,5- dimetoksi- 4 -oroanilin (F-DAOS) 0.20 mmol/L

4-Aminoantipirin 0.67 mmol/L

Prensibi: R1'deki anti insan- β -lipoprotein antikoru HDL dışındaki lipoproteinlere (LDL, VLDL ve şilomikronlar) bağlanır. Oluşan antijen-antikor kompleksleri R2 eklendiğinde enzim reaksiyonlarını bloke eder. HDL-kolesterol miktarı, bir enzim kromojen sisteminin mevcudiyetinde belirlenir.¹⁹⁷

Hesaplama: Beckman Coulter analiz cihazı ile her bir numunenin HDL kolesterol düzeyi ölçüldü.

9. Plazmada LDL Kolesterol Tayini

Beckman Coulter otoanalizörüne ait aynı marka ticari kit kullanıldı.

Kit içeriği :

Kolesterol esteraz 3.7 IU/mL

Kolesterol oksidaz 3.7 IU/mL

Peroksidaz 4.9 IU/mL

Sodyum azid %0.1

Good Tamponu (pH 6.8) 25 mmol/L

4-aminoantipirin 0.8 mmol/L

Katalaz 743 IU/mL

HDAOS 0,47 mmol/L

Prensibi: R1'deki koruyucu bir ajan, LDL'yi enzimatik reaksiyonlardan korur. LDL olmayan tüm lipoproteinler (HDL, VLDL, CM) kolesterol esteraz (CHE) ve kolesterol oksidazla (CHO) reaksiyon vasıtasıyla parçalanır. Bu reaksiyon ile açığa çıkan hidrojen peroksit (POD) R1'deki katalaz tarafından parçalanır. R2 eklendiğinde, koruyucu reaktif sodyum azid tarafından inaktive edilen LDL ve katalazdan ayrılır. Artık, CHO/PAP sistemi vasıtasıyla LDL miktarı belirlenebilir.¹⁹⁸

Hesaplama: Beckman Coulter analiz cihazı ile her bir numunenin LDL kolesterol düzeyi ölçüldü.

10. Plazmada MDA Tayini:

Kullanılan Çözeltiler: % 20 Trikloroasetik asit (TCA) çözeltisi, TBA çözeltisi (% 0.67) ve n-bütanol.

Prensip: Tiyobarbütirik asit kullanılarak düşük pH'da 535 nm'de iki TBA molekülü ve bir MDA molekülünün birleşmesi ile oluşan kromojenden dolayı en yüksek pik oluşturan stabil kırmızı-pembe renk elde edildi. Bir kısım MDA peroksidasyon sırasında oluşurken, büyük çoğunluğunda ortam asitleştirildikten sonra uygulanan ısıtma aşamasında lipid peroksidlerin yakılması sonucu oluşur.¹⁹⁹

Deneyin Yapılışı: Test işaretli tüpe 0.5 mL plazma konulduktan sonra üzerine 2.5 mL TCA çözeltisi, kör işaretli diğer bir tüpe ise 3 mL TCA eklendi. Her iki tüpe de birer mL TBA çözeltisi ilave edildi. Yarım saat 95 °C'de su banyosunda bekletildi. Daha sonra buzlu su içerisinde hızla soğutuldu. 4 mL n-bütanol tüplere ilave edilerek karıştırıldı. 10 dakika 3000 rpm'de santrifüj edildi. Ayrı bir tüpe n-bütanol tabakası alınarak, 535 nm'de a absorbanları spektrofotometrede okundu. Kalibrasyon eğrisi 2.5-5-10 ve 20 µmol/L etil alkolde çözünmüş 1.1.3.3-tetraetoksipropan kullanılarak çizilen standart eğriden plazmadaki MDA düzeyleri hesaplandı.

11. Plazmada GSH Tayini:

Analizde kullanılan çözeltiler

- Proteinsizleştirme çözeltisi: % 10'luk TCA çözeltisi
- 400 mM Tris-HCl tamponu (pH: 8.9)
- 2.5 mM DTNB çözeltisi
- **Standart çözelti:** 1 mM stok GSH çözeltisi hazırlandı. Bu stok çözeltden 5µM-100µM arasında seyreltmeler yapılarak standart çözeltiler hazırlandı.

Plazmada glutatyon düzeyinin ölçülmesinde Tietze yöntemi kullanıldı. Bu yöntemde göre plazma ile aynı hacimde eklenen TCA çözeltisi ile proteinsizleştirilmiş

örneklerdeki glutasyonun hem sülfhidril hem de primer amino grubu 5,5-ditiyobis-2-nitrobenzoik asit (DTNB) ile şiddetli kolorimetrik türevler oluşturur ve bu türevlerin oluşturduğu renk spektrofotometrik olarak saptanır.²⁰⁰

Deneyin Yapılışı: TCA ile yapılan proteinsizleştirme işleminden sonra çökelti santrifüj edilerek uzaklaştırıldı. Üst fazda GSH tayini yapıldı (Tablo 3.1).

Tablo 3.1. Plazmada GSH tayini

Çözelti/Numune	Kör	Örnek	Standart
Distile su	200 µL	-	-
Üst Faz Örnek	-	200 µL	-
GSH	-	-	200 µL
400 mM Tris-HCl	700 µL	700 µL	700 µL
2.5 mM DTNB	100 µL	100 µL	100 µL

Oda sıcaklığında 10 dakika inkube edilerek absorbanslar 412 nm’de okundu.

Hesaplama: Serum glutasyon düzeyleri, glutasyon standart grafiği kullanılarak okunan absorbans değerlerinin karşılaştırılması sonucu µM olarak hesaplandı.

12. Plazma ve Karaciğer Dokusunda Glutasyon Peroksidaz (GPx) Tayini:

Analizde kullanılan çözeltiler:

-TAMPON I-Tris-HCl tamponu (50mM pH:7.6): 6.057 g Trishidroksi metilaminometan ve 0.372 gr EDTA-Na₂ ve 3.90 mL HCl alınıp toplam hacim distile su ile 1000 mL’ye tamamlandı.

-TAMPON II- Tris tamponu (0.4M pH: 8.9): 48.46 g Trishidroksi metilaminometan alınarak hacim distile su ile 1000 mL’ye tamamlandı ve pH HCl ile 8.9’a ayarlandı.

-Red GSH Solüsyonu: 6 mg Red Glutasyon alınarak hacim tampon I ile 10 mL’ye tamamlandı.

-CHPO: 5µL alınarak tampon I ile 10mL'ye tamamlandı.

-DTNB Solüsyonu: 0.099 gr DTNB alınıp hacim metanolle 25 mL'ye tamamlandı.

-TCA: % 10'luk TCA çözeltisi hazırlandı.

Her numune için bir kontrol bir de örnek tüpü hazırlandı Tüplere 0.1 mL kan (0.5 mL süpernatant) numunesi konuldu ve üzerine 0.7 mL tampon I'den ilave edildi (0.3 mL dokuda). Sadece örnek tüplerine 0.1 mL CHPO konulup ardından örnek ve kontrol tüplerine 5'er sn aralıklarla 0.1 mL Red. GSH eklendi ve 37 °C'de 10 dakika bekletildi. Üzerlerine 5 sn aralıklarla 1 mL TCA solüsyonu eklendikten sonra 5 dakika beklenip 2500 rpm'de 5 dakika santrifüj edildikten sonra yeni tüplere süpernatantlardan 1mL aktarıldı. Bunların üzerine de 2 mL tampon II ilavesinden sonra 0.1 mL DTNB konarak oda sıcaklığında 5 dakika bekletildi ve 412 nm'de su körüne karşı okundu.²⁰¹

Hesaplama : (E Kontrol- E Örnek) x Ekstinksiyon katsayısı/mg protein

Ekstinksiyon katsayısı: 0.76989

13. Plazma ve Karaciğer Dokusunda CAT Tayini:

Katalaz tayininde H₂O₂ ile plazmanın inkübe edilmesinden sonra ortamda kalan hidrojen peroksitin amonyum molibdatla stabil bir kompleks oluşturması ve bunun spektrofotometrik ölçümü temeline dayanan bir metot kullanıldı.²⁰²

Fosfat tamponu ile 20 kez dilue edilmiş plazmanın 0.2 mL'si, 1 mL substrat (60 µmol/L, pH: 7.4 sodyum potasyum fosfat tamponu içinde 65 mmol/mL H₂O₂) ile 37 °C'de 60 sn inkübe edildi. Enzimatik reaksiyon 1 mL amonyum molibdat (32.4mmol/L) eklenerek durduruldu ve hidrojen peroksidin molibdatla oluşturduğu sarı renkli kompleksin absorbansı 405 nm'de köre karşı spektrofotometrede ölçülerek A numune'nin absorbans değeri elde edildi. A kör 1'in absorbans değeri 1 mL substrat, 1

mL molibdat ve 0.2 mL plazmanın ilave edilmesi sonucu elde edilerek aşağıdaki formüle göre sonuçlar hesaplandı.

$$\text{Katalaz aktivite hesabı (kU/L)} = \left(\frac{A_{\text{kör1}} - A_{\text{numune}}}{A_{\text{kör2}} - A_{\text{kör3}}} \right) \times 271$$

14. Plazma ve Karaciğer Dokusunda SOD Tayini:

Analizde kullanılan çözeltiler:

A) Ölçüm Karışımı: 0.3 mM Ksantin, 0.6 mM EDTA-150 µM NBT, 0.4 M Na₂CO₃; 1.2 g /L BSA (Bovin Serum Albumin)

B) SOD enziminin aktivitesini ölçmek için kullanılan çözelti (167 U/L Xanthine oksidaz): Hazır olarak temin edilen (1 mL'sinde 32 mg protein ve 0.3 U enzim ihtiva eden) enzimden 70 µL alındı ve üzerine 4 ml soğuk 2 M (NH₄)₂SO₄ çözeltisi ilave edildi.

C) 2M (NH₄)₂SO₄ (Amonyum sülfat) : 1.0571 g (NH₄)₂SO₄ alındı, bir miktar distile suda çözüldü ve hacmi saf soğuk su ile 4 mL' ye tamamlandı. Bu çözelti taze olarak hazırlandı ve +4°C'de bekletilerek soğuk bir şekilde kullanıldı.

D) 0.8 mM CuCl₂ (Bakır klorür): 0.0136 g CuCl₂ alındı, bir miktar saf suda çözülüp hacmi distile su ile 100 mL'ye tamamlandı.

Prensibi: Ksantin, ksantin oksidaz enzimi vasıtasıyla ürik asite dönüştürülüşünde oluşan süperoksit radikalleri, ortamda NBT'nin (nitrobluetetrazolium) varlığında NBT ile reaksiyona girerek 560 nm dalga boyunda, maksimum absorbans veren formazon bileşimini meydana getirirler. Eğer ortamda SOD enzimi varsa süperoksit radikalleri bu enzim tarafından H₂O₂'ye dönüştürüldüğü için formazon oluşumu azalır ve buna bağlı olarak 560 nm'de ölçülen absorbans azalır. Absorbanstaki azalmanın miktarı bize SOD aktivitesi hakkında bilgi verecektir.

SOD' un ölçümü ve aktivitesinin belirlenmesi oluşan formazon miktarları dikkate alınarak geliştirilen formülle hesaplandı.²⁰³

Deneyin Yapılışı: 25 g doku alınır hazırlanan homojenat tamponu ile hacmi 2.5 mL'ye tamamlanarak ultratunaks ile 45 sn homojenize edildi ve 5000 G'de 60 dk santrifüj edilip süpernatantları kullanılmak üzere ayrıldı. Boş deney tüplerinin her birine 2.85 mL ölçüm tamponu konuldu. Test tüplerine 100 µL hazırlanan süpernatant/ sulandırılmış plazma eklenirken kör tüpüne 100 µL distile su eklendi. 50 µL Xanthine Oxidase çözeltisi tüm tüplere aktarıldıktan sonra 25 °C'de 20 dk inkübe edildi. Sonra tüm tüplere 1mL CuCl₂ ilave edilip, 560 nm'de reaktif solüsyonuna karşı okundu.

$$\text{Hesaplama (EU/mg doku)} = (\Delta\text{Akör} - \Delta\text{Anumune}) / \Delta\text{Akör}$$

$$(\text{U/mL plazma}) = (\Delta\text{Akör} - \Delta\text{Anumune}) / \Delta\text{Akör}$$

15. Dokuda MDA tayini:

Analizde kullanılan çözeltiler:

-Renk ayracı: % 10'luk TCA ile perklorik asitle hazırlanan TBA iyice karıştırılır.

-Homojenat Tamponu: 0.2 mM, pH 7.4 olan, 150 mL Tris-HCl.

Tablo 3.2. Dokuda MDA tayini

Çözelti/Numune	Test	Kör
FTS (fiziyojik tuzlu su)	--	250µL
Numune	250µL	--
Renk ayracı	2250µL	2250µL
Vortekslenir, 100 °C'de 20 dk beklenir.		
3000 rpm'de 10 dk santrifüj edilir.		
Süpernatant 532 nm'de okunur.		

Deneyin Yapılışı:

Tiyobarbütirik asit tepkimesi kullanılarak lipid içerik, düşük pH'da TBA varlığında ısıtılarak 532 nm'de en yüksek pik oluşturan stabil kırmızı-pembe renk elde

edildi. Bu rengi bir MDA molekülü ile iki TBA molekülünün birleşmesi sonucu oluşan kromojen verdi. MDA'nin bir kısmı peroksidasyon sırasında oluşurken, büyük çoğunlukta, ortam asitleştirildikten sonra uygulanan ısıtma aşamasında lipid peroksidlerin yakılması sonucu oluştu. Sonuçlar 1.1.3.3 tetraethoxypropane'dan 10 µL alınarak 10 mL absolut etanolde çözdürülüp +4°C'de koyu bir şişede saklanan standarttan standart kalibrasyon eğrisi oluşturularak hesaplandı ve nmol/g olarak değerlendirildi.²⁰⁴ (Tablo 3.2)

16. Dokuda GSH tayini

GSH'ın doku ekstraksiyonu ve analizi için 0.5 g doku tartıldı. Doku üzerine 5 mL % 5'lik sülfosalisilik asit (SSA) çözeltisi eklenerek dokular cam bagetle ezildi ve vortekste iyice karıştırılarak homojenize edildi. Homojenat 4500 rpm'de 15 dakika santrifüj edildi. Elde edilen süpernatant içeriğinin 1 mL'sine 5 mL fosfat tamponu eklenerek 60 °C'de 10 dakika bekletildi. Bu solüsyon çabucak oda ısısına getirildi ve 1 mL DTNB ayırıcı ilave edilerek 412 nm'de ayraç körüne karşı optik dansitesi okundu. Glutasyon hesaplaması (µmol GSH/g doku), glutasyon standardı (% 5 sülfosalisilik asit) ile elde edilen kalibrasyon eğrisinden hesaplandı.^{205,206}

Hesaplama (mmol/g) = ((ODnumune-ODkör) x Ekstinksiyon kat sayısı-ODstd)/f
f: Sulandırma katsayısı

3.2.4. Histopatolojik Analizler

Hayvanların karaciğer dokusunun bir kısmı da histopatolojik incelemeler için % 10'luk tamponlu formalin içine alındı. Histopatolojik değerlendirme amacıyla alınan karaciğer dokuları % 10'luk formalin solüsyonunda 24 saat tespit edildikten sonra, akan çeşme suyunda 10 saat yıkandı. Rutin doku takibinde alkol (70°, 80°, 90°, 96° ve 100°) ve ksilol serilerinden geçtikten sonra parafinde bloklara gömüldü. Her bloktan 4 µm kalınlığında kesitler alınıp lam üzerinde preparatlar hazırlandı. Histopatolojik inceleme

için hazırlanan preparatlar Hematoksilen-Eozin (HE) ile boyanıp ışık mikroskobu ile incelendi.

3.3. İstatistiksel Analizler

Kontrol, Diyabet grubu, *P.cognatum* Meissn. etanol ekstraktı uygulanan grup (PCE) ve Streptozotosin + *P.cognatum* Meissn. etanol ekstraktı uygulanan grupların gruplar arasındaki farklılığın önemi için SPSS 22.0 paket programı kullanılarak varyans analizi yapıldı (One Way ANOVA). Çoklu karşılaştırma için de Tukey testi yapıldı.



4. BULGULAR

4.1. Biyokimyasal Bulgular

Streptozotosin ile oluşturulan deneysel diyabet sonucu ratlardan alınan plazmaların Glukoz, AST, ALT, ALP, LDH, TG, CHOL, HDL-CHOL ve LDL-CHOL düzeylerindeki değişim Tablo 4.1’de, plazma ve karaciğer dokusu MDA, GSH düzeyi, GPx, CAT ve SOD aktivitesindeki değişim Tablo 4.2 ve Tablo 4.3’de gösterildi.

4.1.1. Kan Plazması Biyokimyasal Analizlerin Sonuçları

Ratların plazma Glukoz düzeyleri kontrol grubunda 114.67 mg/dL olarak ölçülürken, DM grubunda bu değer 326.83 mg/dL’ye yükselmiştir. PCE grubunda bu değer 103 mg/dL olarak tespit edilmiş olup, DM+PCE grubunda bu değer 138.67 mg/dL olarak ölçülmüştür. Bu değişimin istatistiksel olarak $p<0.001$ öneminde olduğu saptanarak Tablo 4.1’de gösterilmiştir.

Ratların plazma AST, ALT, ALP ve LDH aktivitesi DM grubunda kontrol ve diğer gruplara göre anlamlı olarak artarken, DM grubuna göre DM+PCE grubunda bu değerlerde azalma tespit edilmiş. Bu değişimin $p<0.001$ öneminde olduğu belirlenerek Tablo 4.1’de sunulmuştur.

Plazma TG, CHOL ve LDL-CHOL düzeyleri DM grubunda kontrol ve diğer gruplara göre artarken, DM grubuna göre DM+PCE grubunda bu değerlerde azalma görülmüştür. Plazma HDL-CHOL düzeyi kontrol grubuna göre DM grubunda düşüş görülürken DM+PCE grubunda DM grubuna göre yükseliş tespit edilmiştir. Bu değişimlerin istatistiksel olarak $p<0.001$ öneminde olduğu bulunmuştur (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Tüm grupların plazmasında ölçülen bazı biyokimyasal parametreler.

GRUPLAR	Glukoz (mg/dL)	AST (U/L)	ALT (U/L)	ALP (U/L)	LDH (U/L)	TG (mg/dL)	CHOL (mg/dL)	HDL-CHOL (mg/dL)	LDL-CHOL (mg/dL)
KONTROL	114.67±1.28 ^c	111.67±8.62 ^{b,c}	49.83±1.17 ^c	130.83±4.38 ^c	170.17±4.21 ^b	119.00±2.31 ^b	61.67±0.21 ^c	25.00±0.45 ^b	12.83±0.40 ^{b,c}
DM	326.83±8.92 ^a	452.67±9.2 ^a	166.00±1.79 ^a	262.82±7.34 ^a	265.83±6.16 ^a	131.33±1.41 ^a	69.17±1.19 ^a	23.33±0.61 ^b	19.67±0.99 ^a
PCE	103.00±2.86 ^c	109.5±7.4 ^c	46.00±1.15 ^c	124.50±1.38 ^c	163.50±1.54 ^b	104.00±1.24 ^c	65.83±0.87 ^{a,b}	33.00±0.8 ^a	12.00±0.45 ^c
DM + PCE	138.67±3.14 ^b	140.83±3.69 ^b	60.00±2.94 ^b	184.50±4.96 ^b	173.33±4.37 ^b	93.67±1.8 ^d	65.33±0.95 ^b	32.00±0.77 ^a	14.67±0.42 ^b
p	***	***	***	***	***	***	***	***	***

*** p<0.001. ^{a, b, c, d} : Aynı sütunda farklı harf ile gösterilen ortalamalar arası fark önemlidir.

DM grubunda tüm gruplara göre plazma MDA düzeyinde artış tespit edilirken, PCE grubunda DM grubuna göre MDA düzeyinde azalmanın olduğu belirlendi ($p<0.001$). Kontrol, DM, PCE ve DM+PCE gruplarında sırasıyla MDA düzeyinin, 23.88 mmol/L, 36.02 mmol/L, 21.97 mmol/L ve 27.65 mmol/L olduğu ve bu farkın $p<0.001$ önem teşkil ettiği saptandı (Tablo 4.2).

Diyabet grubunda kontrol ve diğer gruplara göre plazma GSH düzeyi ($p<0.001$), GPx ($p<0.01$), CAT ve SOD ($p<0.001$) aktivitelerinde bir azalma saptanırken, diyabet grubuna göre DM+PCE grubunda bu değerlerde anlamlı bir artış görüldü ve Tablo 4.2’de sunuldu.

Tablo 4.2. Kontrol ve diğer grupların plazmalarındaki bazı biyokimyasal parametreler

GRUPLAR	MDA (mmol/L)	GSH (mmol/L)	GPx (U/mL protein)	CAT (kU/L)	SOD (EU/mL protein)
KONTROL	23.88±1.00 ^c	3.23±0.07 ^a	0.21±0.01 ^a	268.15±6.25 ^{ab}	15.16±0.48 ^{ab}
DM	36.02±0.76 ^a	2.52±0.02 ^b	0.19±0.00 ^b	133.77±3.07 ^c	11.70±0.46 ^c
PCE	21.97±1.06 ^c	3.43±0.08 ^a	0.22±0.01 ^a	283.06±4.23 ^a	15.46±0.47 ^a
DM+ PCE	27.65±1.19 ^b	3.18±0.08 ^a	0.20±0.00 ^{ab}	251.79±2.11 ^b	13.38±0.54 ^{bc}
p	***	***	**	***	***

** $p<0.01$, *** $p<0.001$. ^{a, b, c}: Aynı sütünde farklı harf ile gösterilen ortalamalar arası fark önemlidir.

4.1.2. Karaciğer Dokusu Biyokimyasal Analizlerin Sonuçları

Karaciğer dokusu MDA düzeyleri karşılaştırıldığında diyabet grubunda MDA düzeylerinin kontrol ve diğer gruplara göre yükseldiği belirlendi ($p<0.001$). DM+PCE grubunda ise diyabet grubuna göre MDA düzeyinde azalmanın olduğu saptandı ($p<0.001$) (Tablo 4.3).

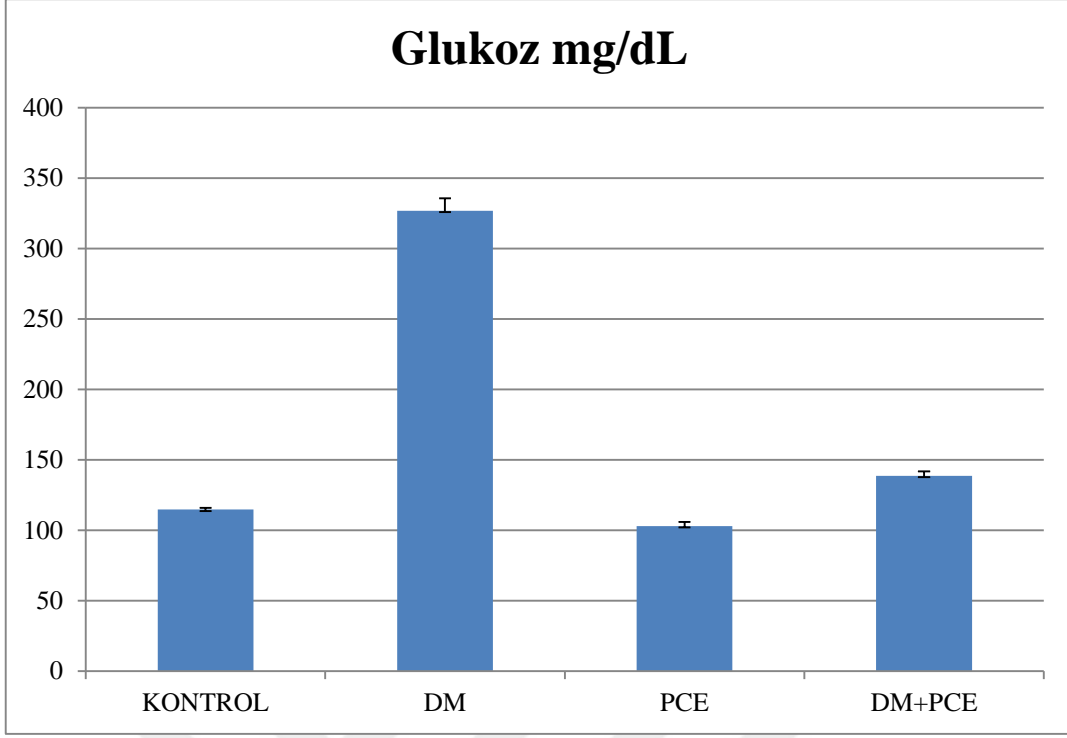
Diyabet grubunda kontrol ve diğer gruplara göre karaciğer GSH düzeyi, GPx, CAT ve SOD aktivitelerinde bir azalma saptanırken, diyabet grubuna göre DM+PCE grubunda bu değerlerde $p<0.001$ önem bulunarak Tablo 4.3’de gösterildi.

Tablo 4.3. Kontrol ve diğ er grupların karaciğ er dokusundaki bazı biyokimyasal parametreler

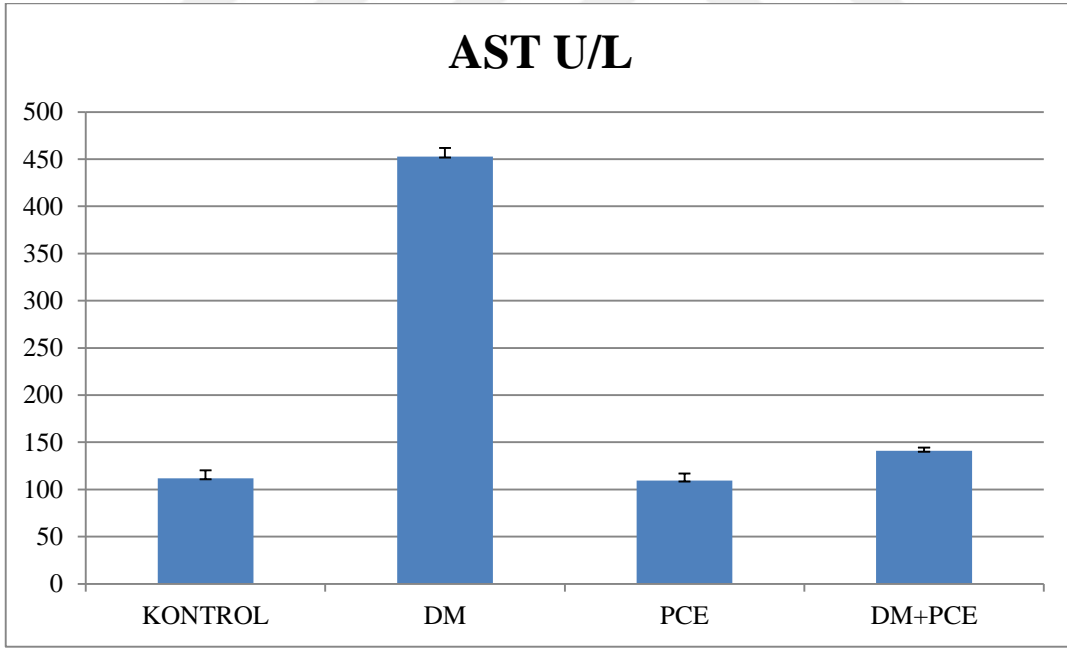
GRUPLAR	MDA (nmol/g doku)	GSH (mmol/g doku)	GPx U/g protein	CAT (kU/g doku)	SOD (EU/g protein)
KONTROL	37.31±0.58 ^{bc}	4.70±0.09 ^a	5.19±0.18 ^{ab}	249.48±2.60 ^b	19.17±0.17 ^a
DM	47.87±0.64 ^a	3.29±0.05 ^c	4.40±0.13 ^c	172.82±1.60 ^d	15.83±0.25 ^c
PCE	36.21±1.33 ^c	4.78±0.05 ^a	5.55±0.14 ^a	260.58±0.80 ^a	19.78±0.11 ^a
DM+ PCE	40.43±0.28 ^b	4.20±0.03 ^b	4.82±0.17 ^{bc}	233.99±0.92 ^c	18.08±0.21 ^b
P	***	***	***	***	***

***p<0.001. ^{a, b, c}: Aynı sütün da farklı harf ile gösterilen ortalamalar arası fark önemlidir.

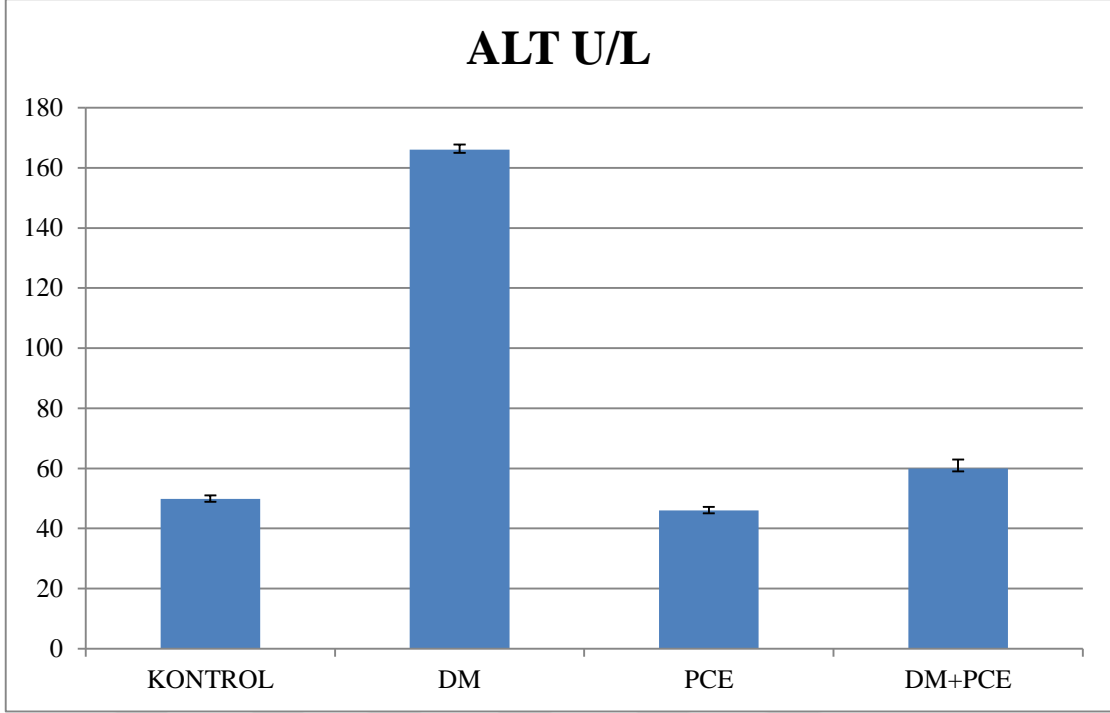
Tablo 4.1-3'de verilen tüm parametreler Ş ekil 4.1-14'de grafiksel olarak gösterildi.



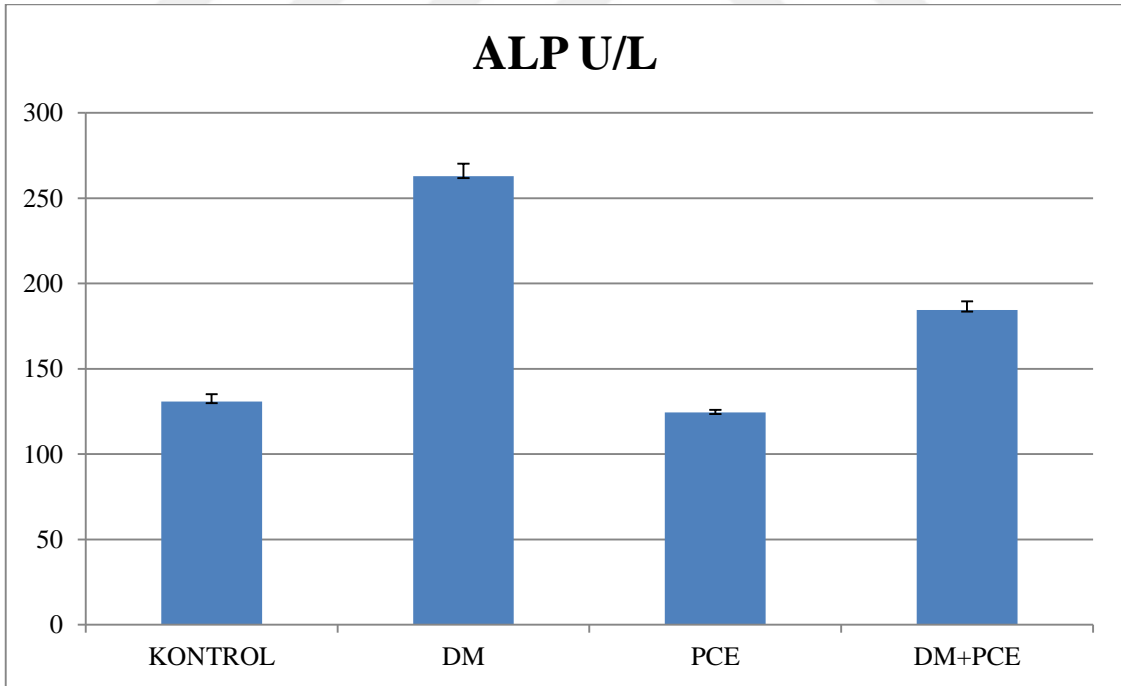
Şekil 4.1. Plazma Glukoz düzeyinin gruplara göre dağılımı



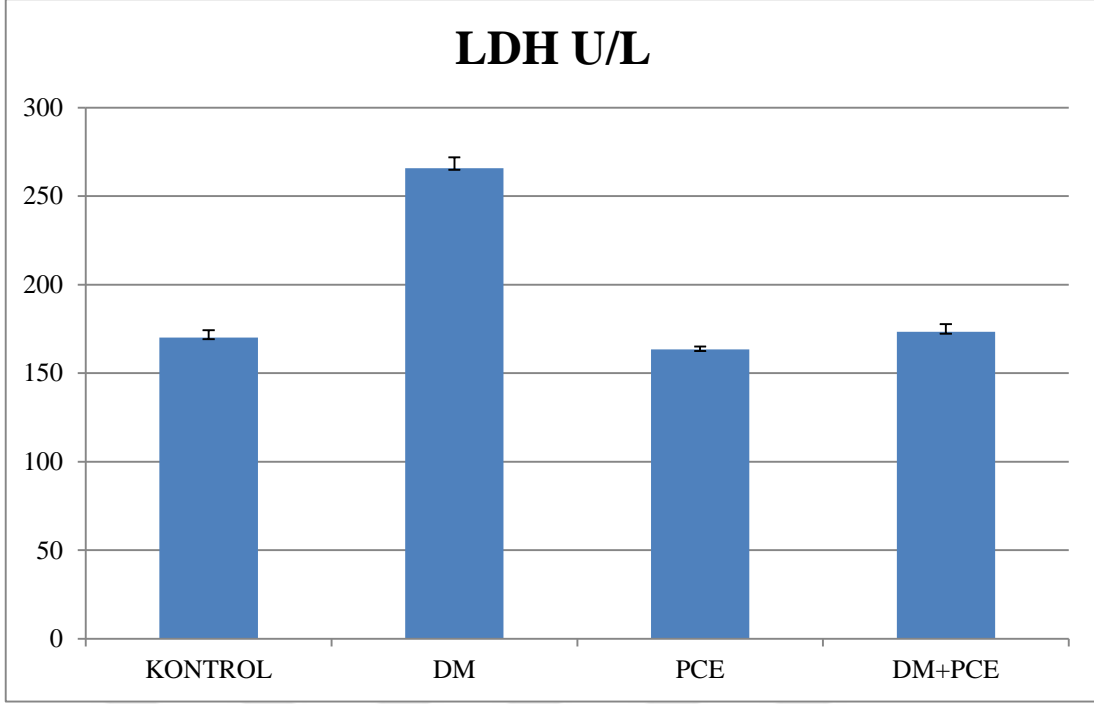
Şekil 4.2. Plazma AST aktivitesinin gruplara göre dağılımı.



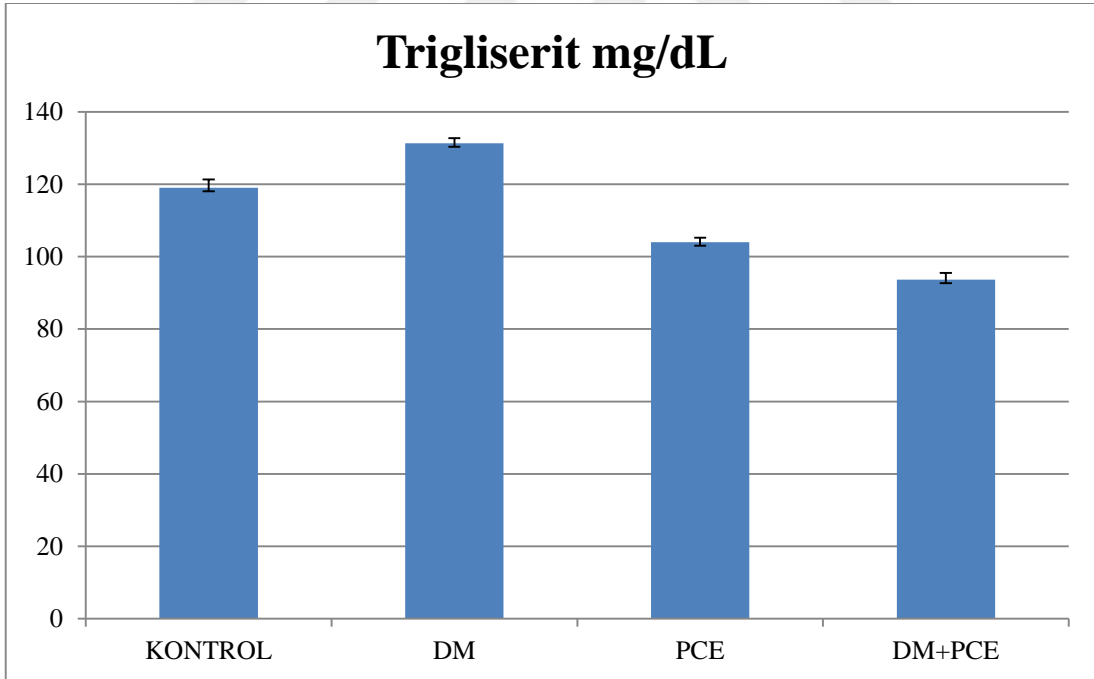
Şekil 4.3. Plazma ALT aktivitesinin gruplara göre dağılımı.



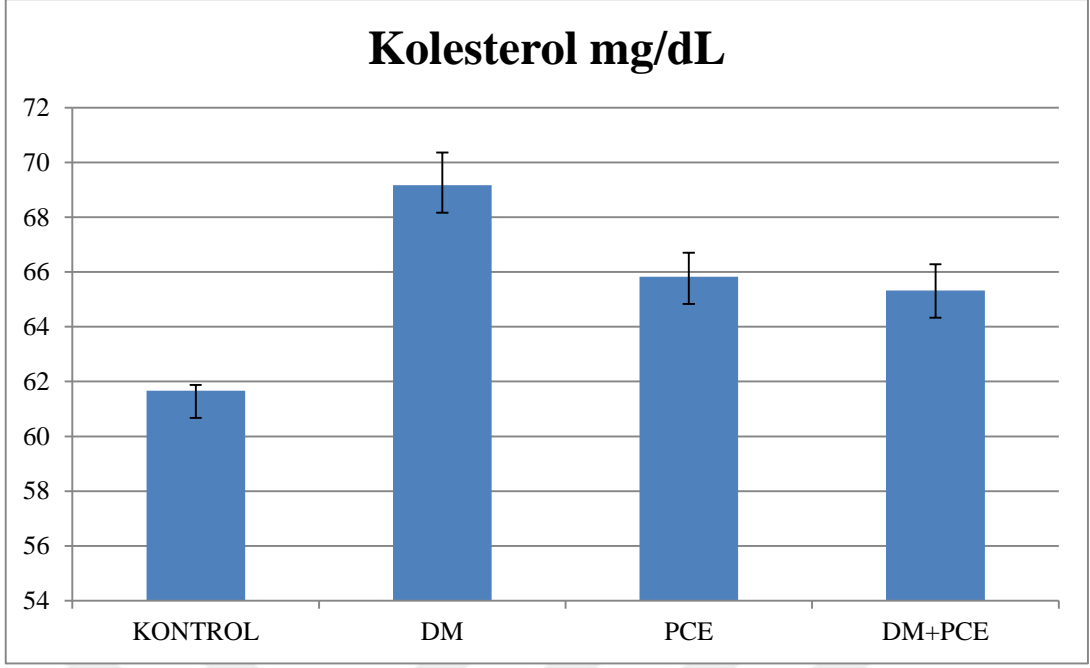
Şekil 4.4. Plazma ALP aktivitesinin gruplara göre dağılımı.



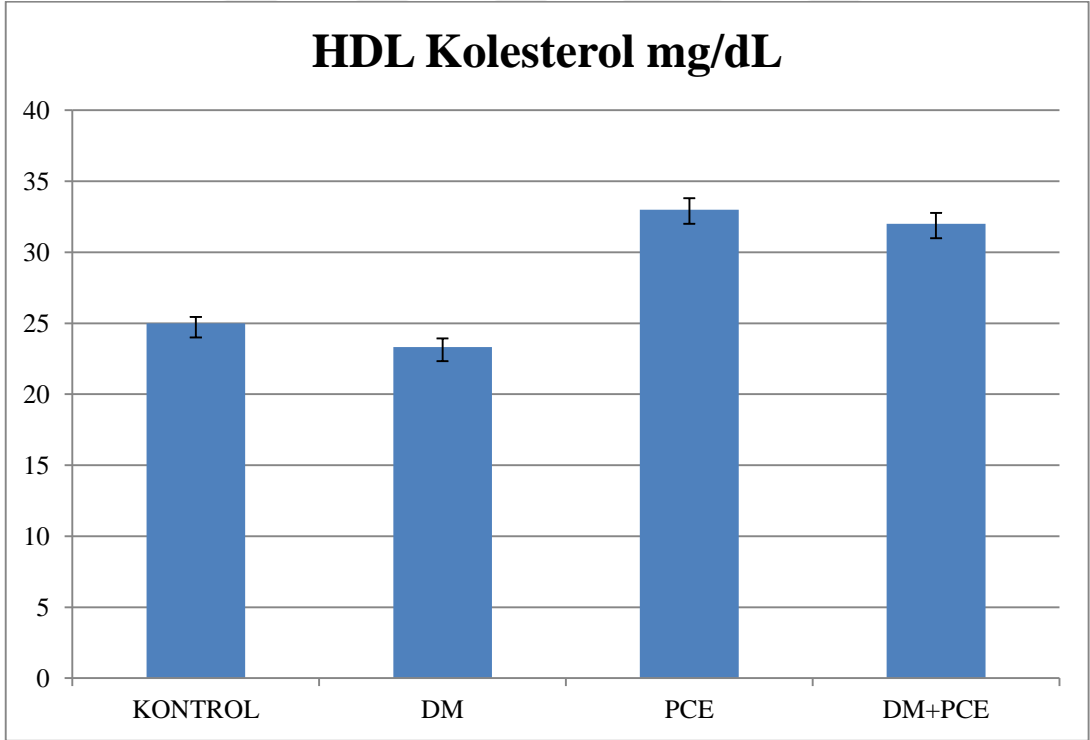
Şekil 4.5. Plazma LDH aktivitesinin gruplara göre dağılımı.



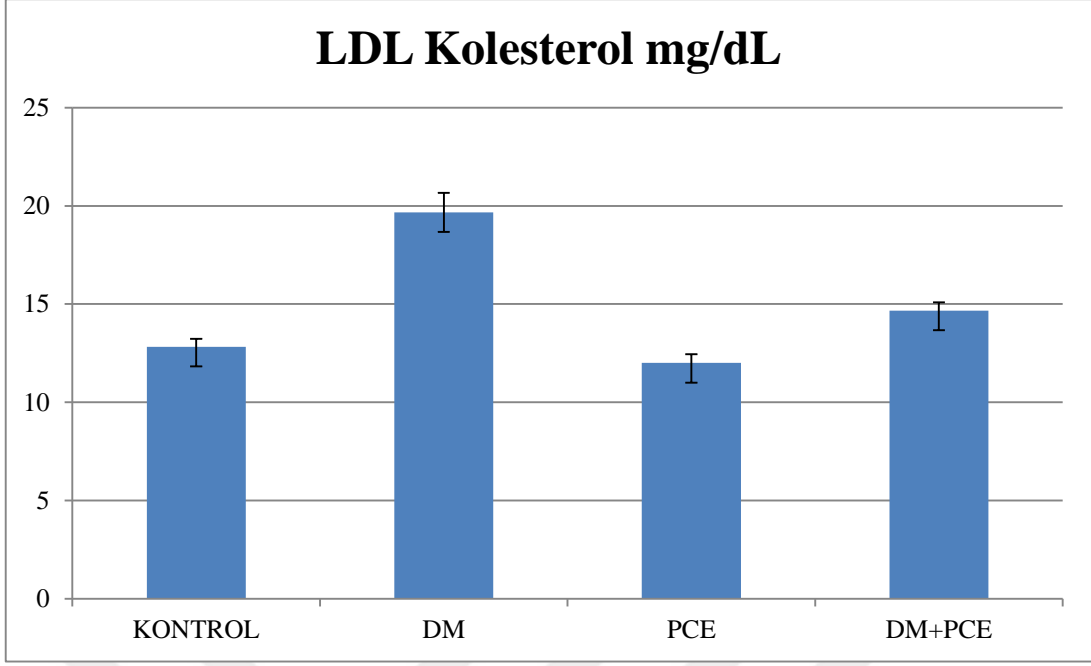
Şekil 4.6. Plazma TG seviyesinin gruplara göre dağılımı.



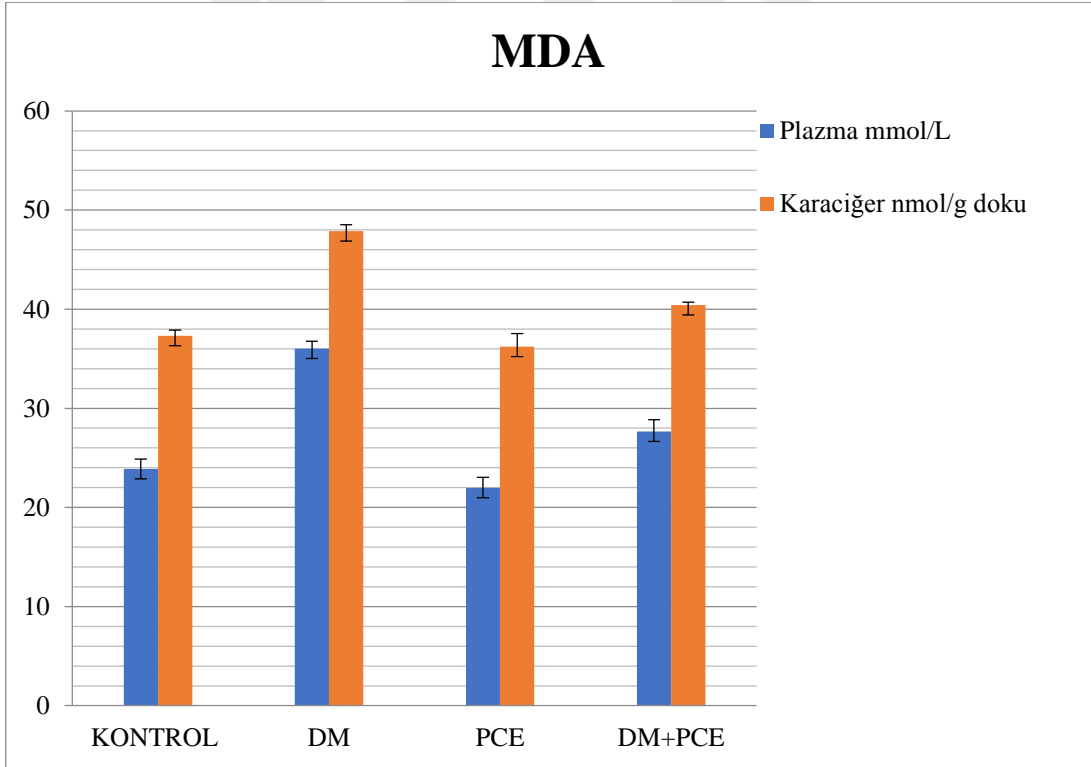
Şekil 4.7. Plazma Kolesterol seviyesinin gruplara göre dağılımı.



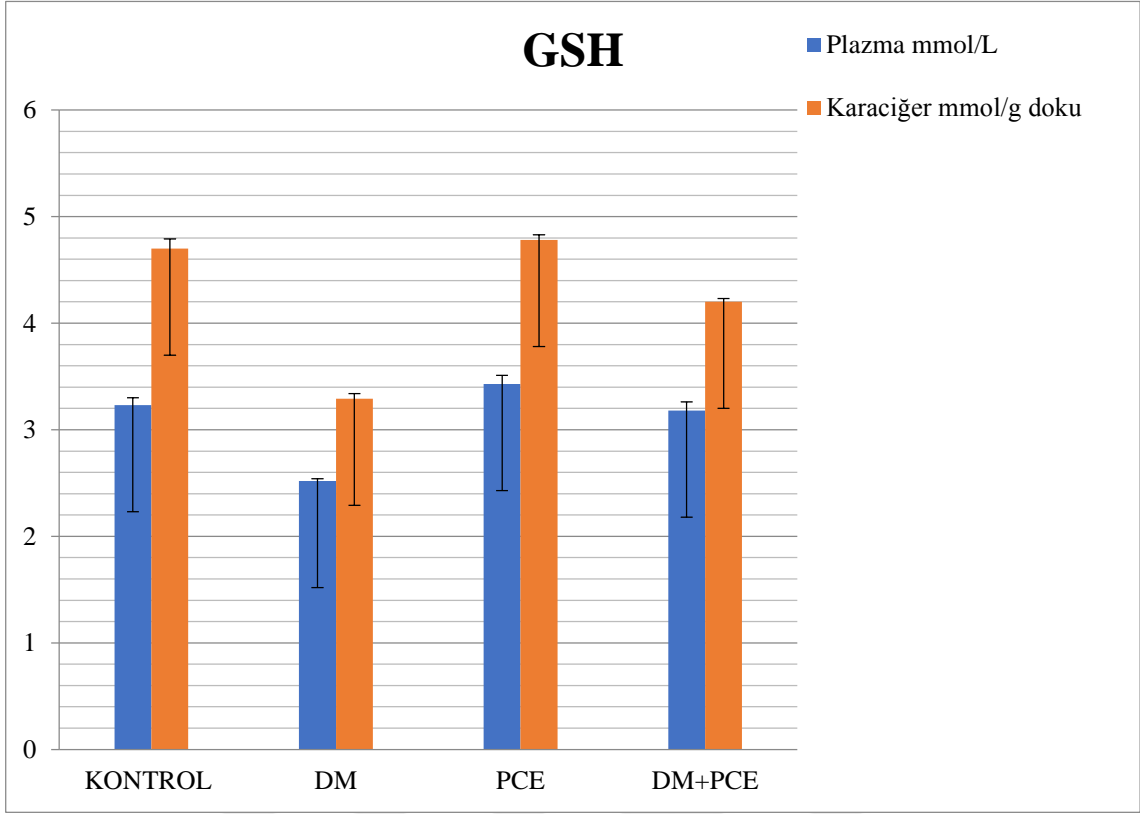
Şekil 4.8. Plazma HDL Kolesterol seviyesinin gruplara göre dağılımı.



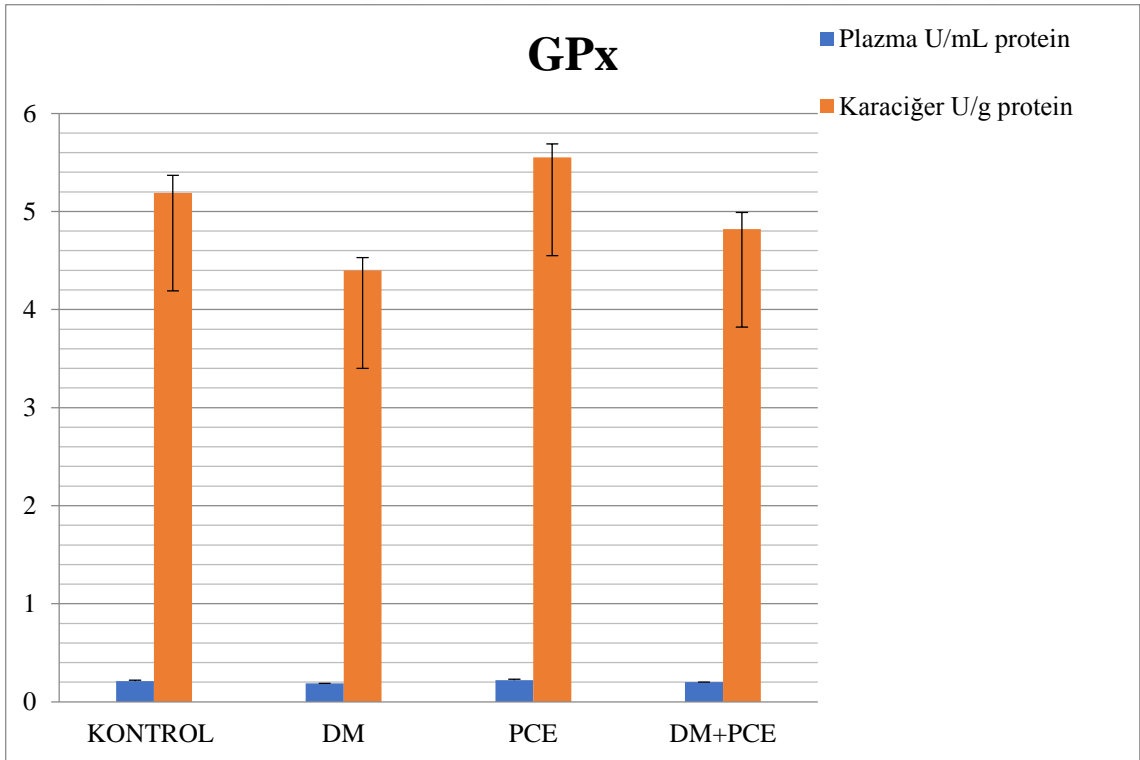
Şekil 4.9. Plazma LDL Kolesterol seviyesinin gruplara göre dağılımı.



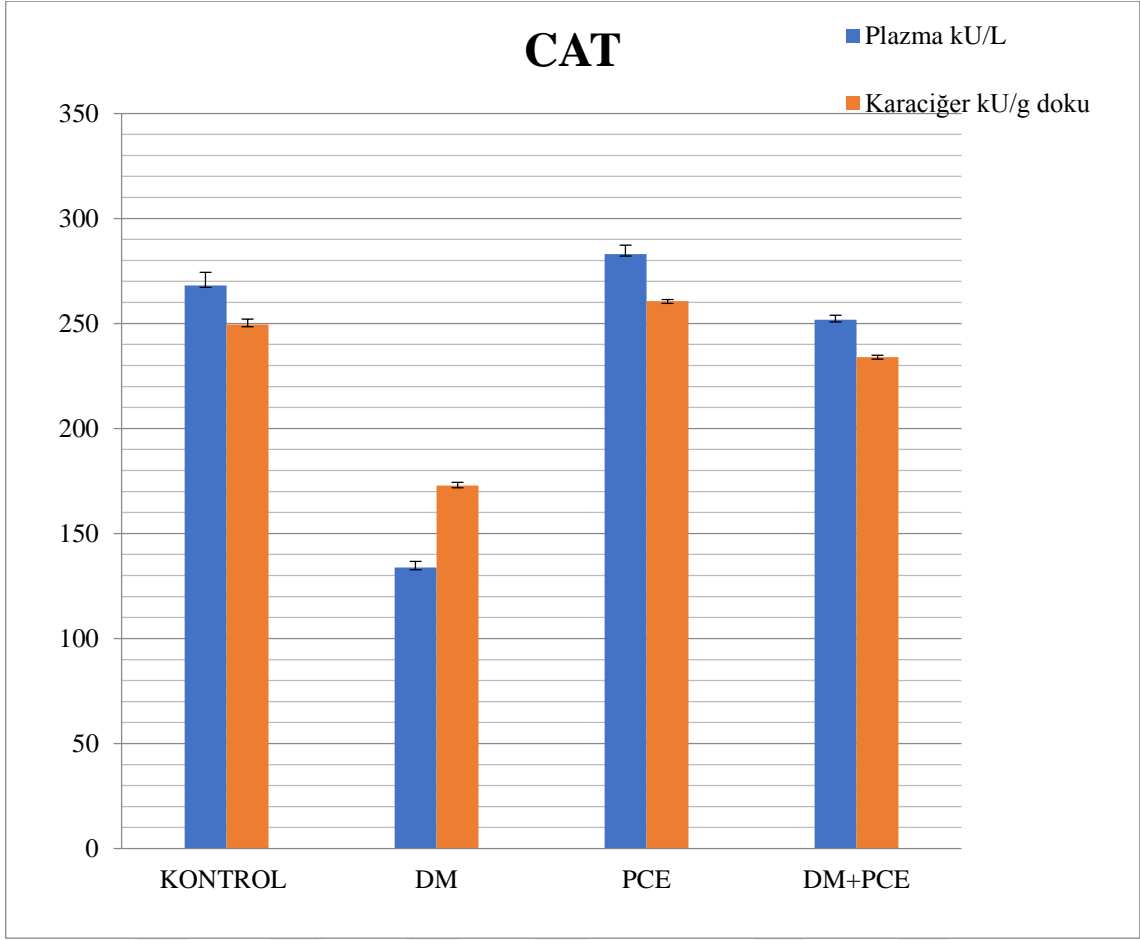
Şekil 4.10. Plazma ve karaciğer dokusu MDA düzeyinin gruplara göre dağılımı.



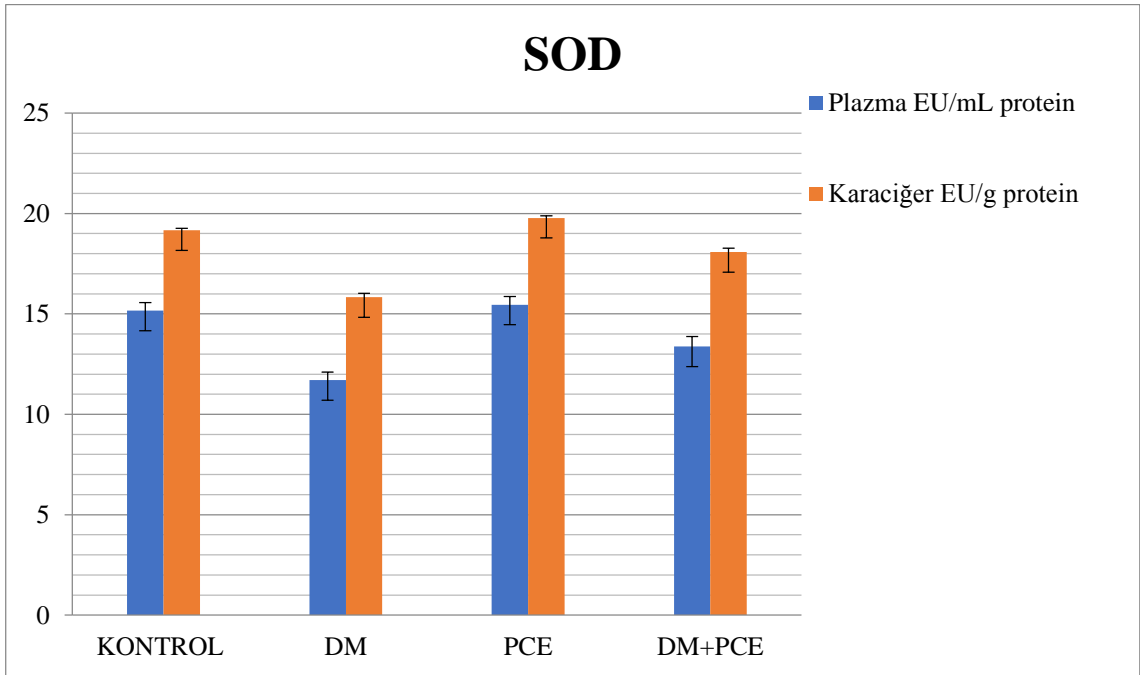
Şekil 4.11. Plazma ve karaciğer dokusu GSH düzeyinin gruplara göre dağılımı.



Şekil 4.12. Plazma ve karaciğer dokusu GPx aktivitesinin gruplara göre dağılımı.



Şekil 4.13. Plazma ve karaciğer dokusu CAT aktivitesinin gruplara göre dağılımı.



Şekil 4.14. Plazma ve karaciğer dokusu SOD aktivitesinin gruplara göre dağılımı.

4.2. Histopatolojik Bulgular

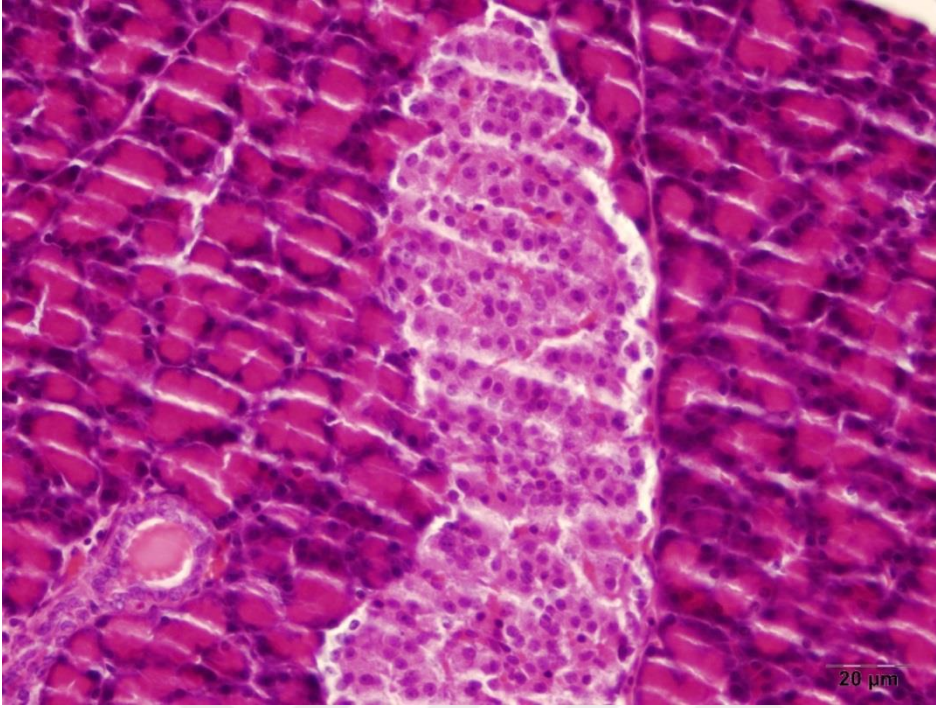
4.2.1.Pankreas

Kontrol Grubu: Bu gruptaki ratların pankreas dokuları incelendiğinde normal histolojik yapıda olduğu tespit edildi (Şekil 4.15).

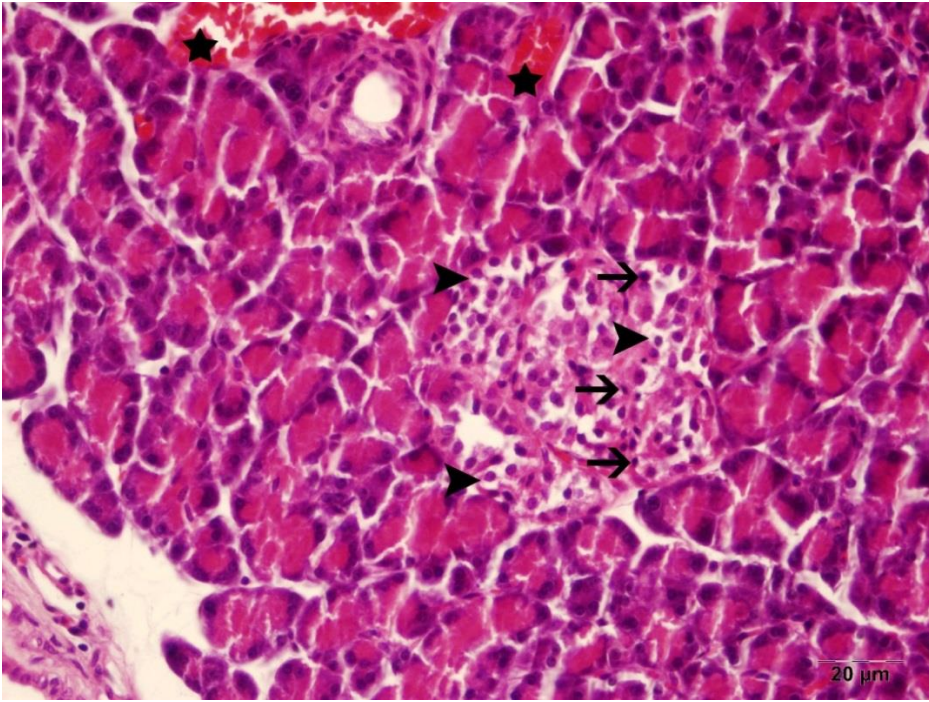
DM Grubu: Bu gruptaki ratların pankreas dokuları incelendiğinde, langerhans adacıklarında atrofi, islet hücrelerinde hidropik dejenerasyon ve nekroz belirlendi (Şekil 4.16).

PCE Grubu: Bu gruptaki ratların pankreas dokuları incelendiğinde seroza ve paransim dokularının normal histolojik görünümde olduğu belirlendi (Şekil 4.17).

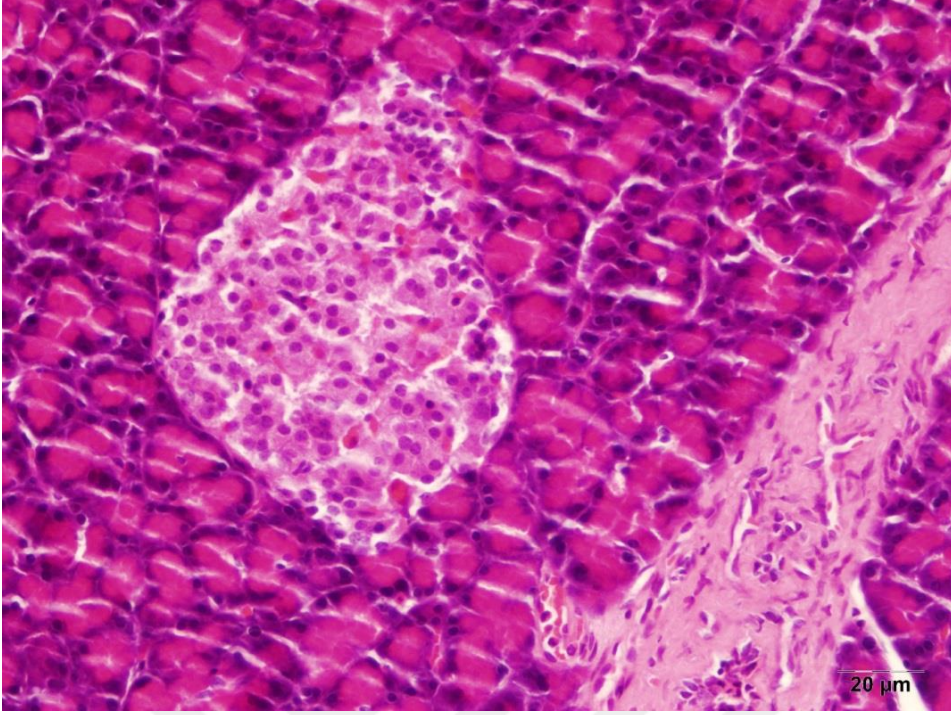
DM+PCE Grubu: Bu gruptaki ratların pankreas dokuları incelendiğinde, pankreasın langerhans adacıklarında bulunan islet hücrelerinde nadiren hidropik dejenerasyonlu hücreye rastlanırken nekrotik hücreye hiç rastlanmadı (Şekil 4.18). Histopatolojik bulgular Tablo 4.4’de özetlendi.



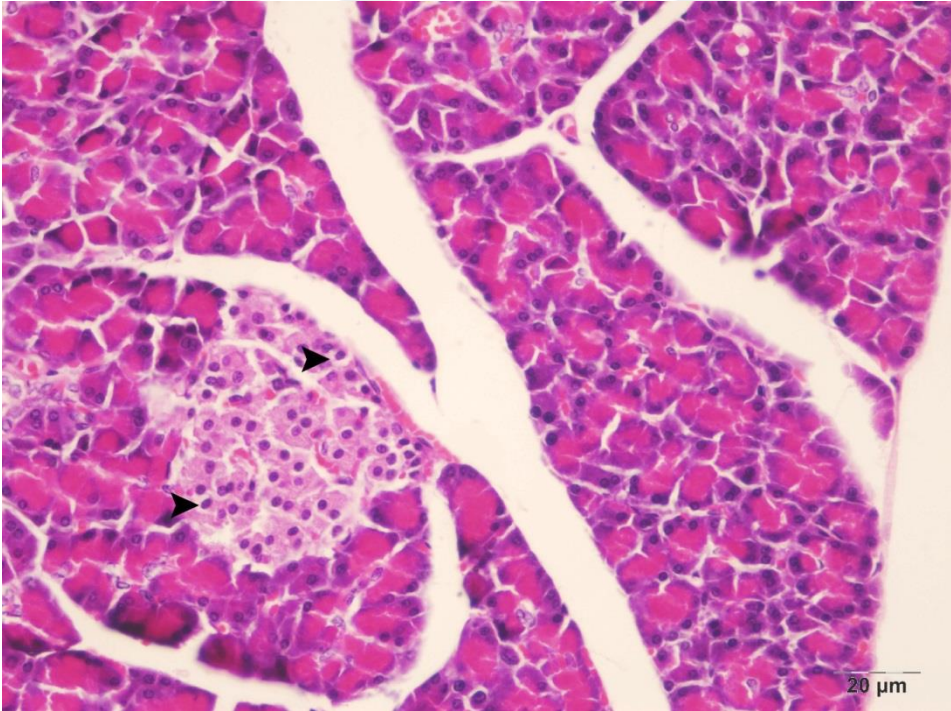
Şekil 4.15. Kontrol grubu, pankreasta langerhans adacığın normal histolojik yapıda, Bar: 20 µm.



Şekil 4.16. STZ ile diyabet oluşturulan grup, pankreasda langerhans adacığında atrofi, islet hücrelerinde hidropik dejenerasyon (kalın ok) ve nekroz (ince ok), Bar: 20 µm.



Şekil 4.17. PCE grubu, pankreasda langerhans adacığın normal histolojik yapıda, Bar: 20 µm.



Şekil 4.18. DM + PCE grubu, pankreasda langerhans adacığında, islet hücrelerinde hidropik dejenerasyon (oklar), Bar: 20 µm.

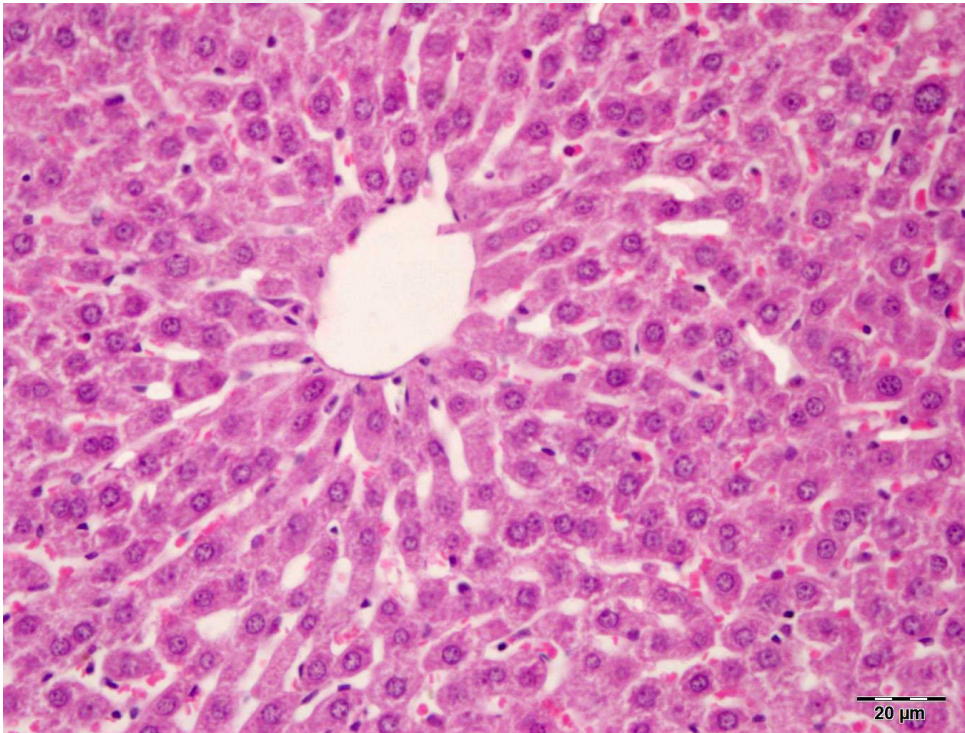
4.2.2. Karaciğer

Kontrol Grubu: Bu gruptaki ratların karaciğerler dokuları incelendiğinde normal histolojik yapıda olduğu tespit edildi (Şekil 4.19).

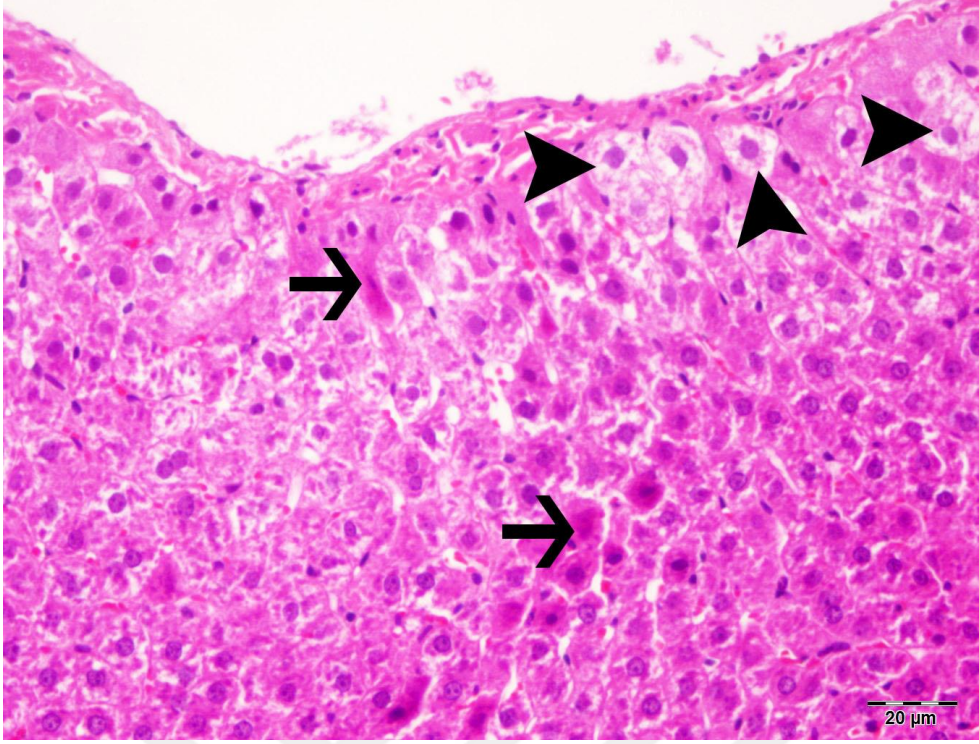
DM Grubu: Bu gruptaki ratların karaciğer dokuları incelendiğinde, hepatositlerde şiddetli düzeyde hidropik dejenerasyon, koagulasyon nekrozu ve interstisyel damarlarda hiperemi gözlemlendi (Şekil 4.20).

PCE Grubu: Bu gruptaki ratların karaciğer dokuları incelendiğinde seroza ve paransim dokularının normal histolojik görünümde olduğu belirlendi (Şekil 4.21).

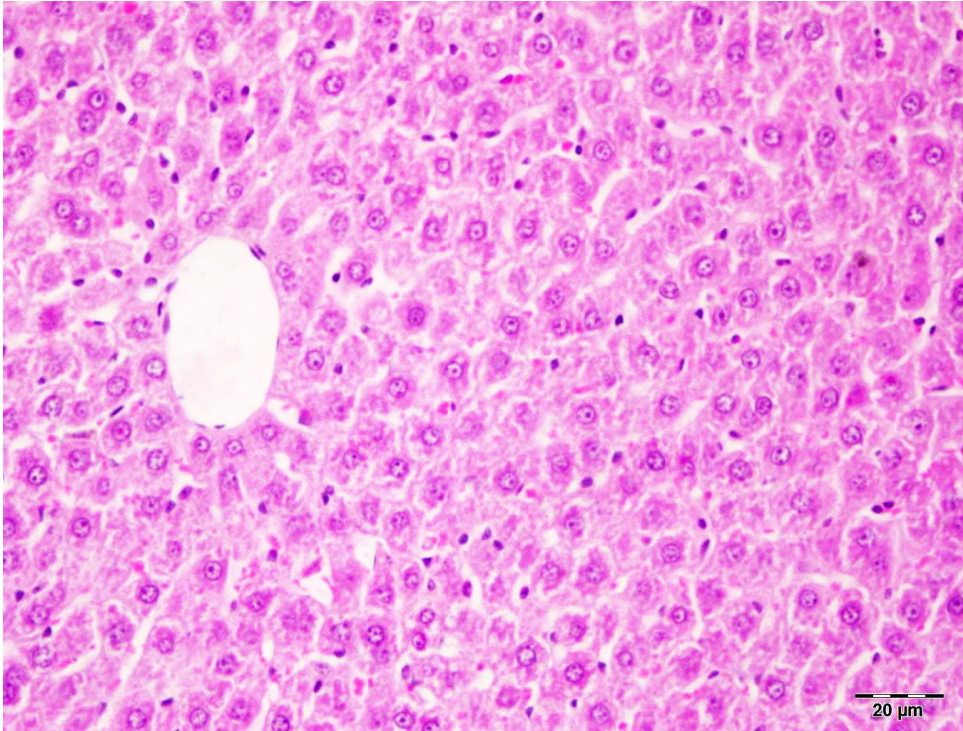
DM+PCE Grubu: Bu gruptaki ratların karaciğer dokuları incelendiğinde, hepatositlerde hafif düzeyde hidropik dejenerasyon ve sinüzoidlerde hiperemi tespit edildi (Şekil 4.22). Histopatolojik bulgular Tablo 4.4’de özetlendi.



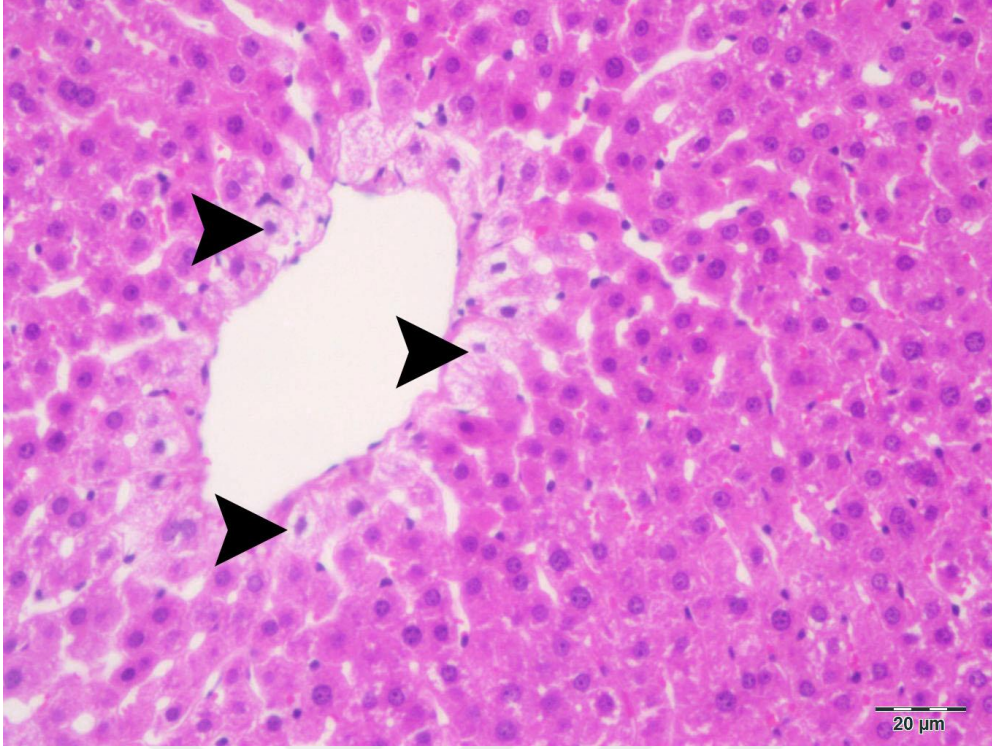
Şekil 4.19. Kontrol grubu, karaciğer dokusu, normal histolojik görünümü, Bar: 20 µm.



Şekil 4.20. Diyabet grubu, karaciğer dokusu, hepatositlerde şiddetli düzeyde hidropik dejenerasyon (okbaşları), nekroz (oklar), Bar: 20 µm.



Şekil 4.21. PCE grubu, karaciğer dokusu, normal histolojik görünümü, Bar: 20 µm.



Şekil 4.22. DM+PCE grubu, karaciğer dokuları incelendiğinde heptositlerde hafif düzeyde dejenerasyon (okbaşları), Bar: 20 µm

Tablo 4.4. Pankreas ve karaciğer dokularında histopatolojik bulguların skorlanması

	Kontrol	DM	PCE	DM+PCE
Langerhans adacıklarında atrofi	-	+++	-	+
İslet hücrelerinde dejenrasyon	-	+++	-	+
İslet hücrelerinde nekroz	-	++	-	-
Hepatositlerde dejenrasyon	-	+++	-	+
Hepatositlerde nekroz	-	++	-	-
Damarlarda hiperemi	-	+++	-	++

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Kronik bir hastalık olan diyabette yaşam kalitesini arttırmak, yaşam süresini uzatmak için kişinin alışkanlıklarında ve yaşam tarzında değişiklik yapması gerekmektedir. Bu hastalığın akut-kronik komplikasyonlarının olması, uzun süre tedavi gerektirmesi ve diyetteki aksaklıklar nedeniyle tedavisinin hem duygusal hem de fiziksel olarak yıpratıcı olması sonucu hastalar tıbbi tedavilere ek olarak tamamlayıcı ve alternatif tedavileri tercih etmektedirler.²⁰⁷⁻²⁰⁹

Son 10 yılda diyabetli hastaların tedavilerinde alternatif tedavi yöntemlerinin tercih ettikleri ve bu oranın %17-73 olduğu bilinmektedir.^{210,211} Ülkemizde ise bu oranın %25-85 civarında olduğu belirtilmektedir. Alternatif tedavi yöntemlerinden bitkisel tedaviyi kullananların %67.9 olduğu saptanmıştır.^{207,212} Bitkisel uygulamaları uygulamanın kolay olması, erişiminin rahat olması, ekonomik olması ve sağlık alanında sıklıkla kullanılması diyabet hastalarının bitkisel uygulamaları daha çok tercih etmelerini sağlar.^{207,213,214}

Oksel ve Şişman²¹⁵ alternatif tedavi yöntemlerini diyabet hastalarının %89.6'sı kan şekerini düşürmek, %8.7'si komplikasyonlarından olan diyabetik ayağı önlemek için tercih ettiklerini saptamışlardır. Küçükgüçlü ve ark.²⁰⁷ kan şekerini düşürmek için Türkiye'de diyabetli hastaların alternatif tedavi yöntemlerini tercih belirlemişlerdir.

Latince adı *Polygonum cognatum* olan madımak bitkisi Türkiye'nin birçok bölgesinde kendiliğinden yetişmekle birlikte, son zamanlarda tarımı da yapılmaktadır.¹⁰ Gövdesi toprak üstünde yatay konumda duran, çiçekleri pembe renkte, yaprakları elips şeklinde olan kısa saplı bir bitkidir.⁸² Halk arasında bezmece otu, kuşekmeği, kuşdili, kuş pidesi, çoban ekmeği gibi adlarla da adlandırılmaktadır.²¹⁶ Bitkinin fenolik içeriği oldukça zengindir.²¹⁷ Bitkinin idrar söktürücü, idrar yolu iltihabının önlemesi,

antimikrobiyal, antioksidan, antidiyabetik, antihipertansif, ve kan glukoz seviyesini düşürücü etkisi bildirilmiştir.²¹⁸⁻²²¹

Son yıllarda yapılan bilimsel çalışmalar ve laboratuvar çalışmaları bitkilerin yapısında bulunan antioksidanların varlığını ortaya koymuştur. Antioksidan özellik gösteren fitokimyasalların bazıları flavonoidler, taninler, polifenoller, diterpenler, monoterpenler, lignanlar gibi maddelerdir.²²²

Murathan 2018 yılında bazı bitki ekstraktlarını kullanıp, içerdikleri askorbik asit miktarı üzerinden bu bitkilerin antioksidan özelliğini araştırmıştır. Araştırma sonucunda *P. cognatum* bitkisinin toplam fenolik madde miktarını 223.6 mg/100g toplam flavanoid madde miktarını 26.17 mg/100g ve toplam Askorbik asit miktarını 211 mg/100g olarak bulmuştur. Bu verilerin ışığında madımak bitkisinin askorbik asit içeriğinden dolayı antioksidan etki gösterebileceği sonucuna ulaşmıştır.²²³

Diabetes mellitus insülin eksikliği veya dokuların insüline karşı oluşturduğu direnç sonucunda oluşan, karbohidrat, yağ ve protein metabolizmasında dengesizliklere yol açan ve kendisine özgü komplikasyonları olan bir hastalıktır. Fazla su tüketimi, sık idrara çıkma, normal veya aşırı yemeye karşın kilo kaybı en çok görülen semptomlarıdır.²²⁴ Özellikle son yıllarda dünya genelinde olduğu gibi Türkiye’de de diyabet hastası birey sayısında ciddi oranda bir artışın söz konusu olacağı tahmin edilmektedir.^{222,225}

DM dünyada 100.000.000’den fazla bireyi etkileyen hiperglisemi ile karakterize olan kronik metabolik bir hastalıktır. DM karaciğer, kalp, damar sistemi, böbrek, göz, kemik ve sinir sistemi başta olmak üzere birçok organda uzun süreli hasara yol açar. Tip 1 diyabet; insülin salgılamındaki yetersizlik sonucu, Tip 2 diyabet ise dokunun insüline karşı olan duyarlılığındaki azalma sonucu gelişmektedir.^{80,81}

Diyabet durumlarında kan glukoz düzeylerindeki artışın nedeni; hücelere glukozun girmesiyle dokuların glukozu kullanımının azalması ve karaciğerde glukoneogenezisin aktivasyonunun artması sonucu glukoz üretiminin artmasıdır. Yapılan birçok çalışmada STZ ile deneysel diyabet oluşturulan ratların açlık kan şekerinin yükseldiği tespit edilmiştir.²²⁶⁻²³³ Yapılan çalışmada madımak etanol ekstresinin diyabetli ratlarda kan şekerini önemli oranda düşürdüğü tespit edilmiştir. Halk arasında madımağın kan şekerini düşürücü etkisinin bilinmesine rağmen yapılan literatür taramalarında bu konuyla ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Diyabet hastalığında etkilenen organlardan biride karaciğerdir. Karaciğer plazmanın oluşumu, protein sentezi, glikojen depolanması, detoksifikasyon, hormon üretimi vb. birçok görevi yerine getirir. Birçok enzim karaciğerde bulunan hepatositlerde üretilir, yoğunlaştırılır, depo edilir, salınır ve hasar durumlarında kana karışır. AST, ALT ve ALP enzimlerinin kandaki aktiviteleri karaciğer, kas, kemik hasarlarında ve metabolik bozukluk durumlarında değişmektedir. AST karaciğer, çizgili kas, pankreas, kalp kası, eritrositlerde ve böbrek hücrelerinde bulunur ve hasar sonucu kanda aktivitesi artar. ALT karaciğer başta olmak üzere, böbreklerde ve diğer organlarda hücre hasarı sonucu kanda aktivitesi artan bir enzimdir. Yapılan birçok çalışmada deneysel diyabet oluşturulan ratlarda, plazma AST ve ALT enzim aktivitelerinde artış olduğu bildirilmiştir.²³⁴⁻²³⁸ Yapılan çalışmada da STZ ile deneysel diyabet oluşturulmuş ratlarda kontrol grubuna göre AST, ALT, ALP ve LDH enzim aktivitelerinde anlamlı bir yükseliş gözlenmiştir.

Yaman ve ark.²³⁹ çalışmasında STZ ile deneysel diyabet oluşturduğu ratların karaciğer dokularını histopatolojik olarak incelemiştir. Çalışma sonucunda kontrol grubu ratlarının karaciğerlerinin normal histolojik görünümde oldukları görülmüştür. Diyabetik ratlarda ise en belirgin bulguların hepatositlerde yaygın dejenerasyon ve

nekroz şeklinde olduğu izlenmiştir. Özellikle periasiner bölgede bulunan hepatositlerin sitoplazmasında tek büyük ya da birden fazla küçük yuvarlak vakoullerin olduğu gözlenmiştir. Bu değişikliklerden dolayı hepatositlerde dejenerasyon ve portal aralıklarda genişleme şekillendiği görülmüş ve ayrıca portal alanlarda fibrozis, safra kanalı proliferasyonu, yangısal hücre infiltrasyonu ve yer yer çift çekirdekli hepatositlerin olduğu gözlenmiştir. Bu durum diyabetin oluşturduğu karaciğer hasarına bağlanmıştır.²³⁹

Yapılan çalışmada elde edilen bulgularda da STZ ile deneysel diyabet oluşturulmuş grupta belirgin bir şekilde dejenere olmuş hepatositler ve nekroz izlenmiştir. STZ+ Madımak grubunda ise nekroz bulgularının ortadan kalktığı ve hepatositlerdeki dejenerasyonun anlamlı şekilde gerilediği gözlenmiştir.

Can ve ark.²⁴⁰ streptozotosin ile oluşturulan diyabet durumunda serum ALT seviyelerinin kontrol grubuna göre diyabetli ratlarda yükseldiğini, $p < 0.001$ düzeyinde önemli olduğunu bulmuşlardır. Gaithi ve ark.²⁴¹ ise deneysel diyabet oluşturdukları çalışmada diyabet grubunda serum ALT seviyelerindeki artışı $p < 0.05$ düzeyinde öneme sahip olduğunu vurgulamışlardır.

Denk 2019 yılında yaptığı çalışmada streptozotosin ile deneysel diyabet oluşturulmuş ratlarda AST ve ALT enzim aktivitelerinde anlamlı bir yükseliş tespit etmiş ve bu durumu diyabet kaynaklı karaciğer hasarına bağlanmıştır.^{238,242}

Yapılan çalışmalar ve bu çalışmada elde edilen bulgulara bağlı olarak diyabetli ratlarda kontrol grubuna göre plazma ALT, AST ve ALP düzeylerindeki artışın nedeninin deneysel diyabet kaynaklı hepatosellüler hasardan ve karaciğerin fonksiyonunu tam anlamıyla yapamamasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Yapılan çalışmada madımak etanol ekstresinin diyabetli ratlarda AST, ALT, ALP ve LDH düzeylerini önemli oranda düşürdüğü tespit edilmiştir. Yapılan literatür

taramalarında madımağın diyabette bu enzimler üzerine etkisine dair herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Diyabetin bulgularından biride kanda kolesterol düzeyinin artışıdır. Diyabet durumunda kolesterol alt türlerinin (CHOL, TG ve HDL, LDL, VLDL) düzeylerindeki değişimler, dislipideminin temelini oluşturur.²³⁵ Diyabet tipine göre (Tip 1, Tip 2) serbest yağ asitlerinin miktarı kan dolaşımında artmaktadır. Artan serbest yağ asitleri karaciğerde trigliserid sentezine katılarak TG sentezinin artmasına neden olurlar. Böylece VLDL kolesterol ve apolipoprotein A üretimini artar. VLDL kolesterolden de IDL-CHOL ve LDL-CHOL oluşur.²³⁶ Diyabet durumlarında insülin etkisinin azalması sonucu total kolesterol seviyesi artar.²⁴³

Birçok deneysel olarak oluşturulan diyabet çalışmalarında ratların TG, total kolesterol ve LDL-CHOL düzeylerinin kontrol grubuna göre diyabet gruplarında arttığı, HDL-CHOL düzeylerinin ise diyabette azaldığı rapor edilmiştir.^{226,232,244-246}

Godin ve ark.²⁴⁷, deneysel olarak oluşturulan diyabetli ratlarda CHOL ve TG düzeylerindeki artışın diyabetik hasara bağlı olarak periferik dokulardaki hücre membranlarında bulunan lipoproteinlerin metabolizmasında ortaya çıkan lipid peroksitlerden kaynaklandığını savunmuşlardır. Yapılan çalışmada, STZ uygulanan diyabet grubunda bu mekanizmalardan kaynaklandığı düşünülen total kolesterol seviyelerinde artış gözlemlenmiştir. CHOL miktarının artışı LDL düzeyinin artışıyla alakalıdır. Diyabetli hayvanlarda PCE uygulamasının diyabetli gruba göre plazma TG, CHOL ve LDL-CHOL seviyesinde anlamlı bir düşüşe neden olduğu, HDL-CHOL düzeyinde ise anlamlı bir artışa neden olduğu gözlenmiştir. Bu durum madımağın etanol ekstresinin kanda lipid profilini düzenleyici etkisinin olduğunu göstermiştir.

Diyabette Reaktif oksijen türlerinin (ROS) diyabette üretimindeki artışın nedeni kan glukoz düzeyinin sürekli yüksek olmasıdır. Bu durum glikozun otooksidasyonu ile

protein glikozilasyonuna sebep olmaktadır. Serbest radikaller normal hücre metabolizması esnasında yan ürün olarak oluşmaktadır, diyabet durumunda hücrel savunma sistemleriyle ROS üretimi arasındaki denge bozulur.³⁶ Bu dengenin bozulması hücre ölümüne ve dolayısıyla doku hasarına neden olmaktadır. Oksidatif hasara karşı hücreler bir takım savunma mekanizmalarına sahiptirler. Glutasyon transferaz, GPx, CAT ve SOD reaktif oksijen türlerini ortamdaki temizleyen enzimatik antioksidanlardır ve oksidatif stresi ortadan kaldırırlar.²⁴⁸

Diyabet ve daha birçok dejeneratif hastalıklarda lipid peroksidasyonu (LPO) artar.³⁷ Diyabette LPO düzeyinin arttığı, antioksidan savunma aktivitesinin azaldığı bu durumda diyabete özgü komplikasyonların gelişimini hızlandırdığı, bu komplikasyonlarında hasta yaşam kalitesini ciddi anlamda etkilediği birçok araştırmacı tarafından kabul edilen bir gerçektir.^{249,250} Oksidatif stres diyabetli hastalarda lipid peroksidasyonu artışı, serbest radikal üretimindeki artış ve antioksidan kapasitedeki azalış ile şiddetli seyretmektedir.^{251,252}

Lipid peroksidasyonu, prostaglandin ve tromboksan sentezinin bir yan ürünü olarak üretilen MDA oldukça toksik bir aldehittir.²⁵³ Lipid peroksidasyonu sonucu üretilen diğer lipid hidroperoksitler ve MDA hücre membranlarının parçalanması gibi istenmeyen biyolojik etkilere neden olabilmektedirler.²⁵⁴

Yapılan birçok çalışmada MDA düzeylerinin kontrol grubuna göre diyabet gruplarında arttığı tespit edilmiştir.^{242,255-259} Yapılan çalışmada elde edilen veriler literatür verileriyle uyumludur. STZ ile diyabet oluşturulan grupta MDA seviyesinde kontrol grubuna göre anlamlı bir yükseliş meydana gelmiştir. Madımağın etanol ekstraktının diyabetli ratlarda plazma ve karaciğer dokusu MDA düzeyini önemli oranda düşürdüğü saptanmıştır.

Baş ve ark.²⁶⁰ insan eritrositlerinde H₂O₂ 'nin zararlı etkilerine karşı madımak bitkisinin koruyucu etkisi araştırılmış bu bitkinin su ekstraktları kullanılmıştır. Madımak bitkisi uygulanan grupta H₂O₂'nin yükseltmiş olduğu MDA seviyesinde anlamlı bir düşüş gözlenmiştir. Bu durum madımağın su ekstresinin antioksidan olduğunu düşündürmüştür.

GSH serbest radikal süpürücüsü olan, intrasellüler olarak sentezlenen, lipid ve proteinleri oksidasyondan koruma görevlerini üstlenen γ -glutamil-sisteinil-glisin yapısında bir tripeptiddir.²⁶¹⁻²⁶³ Diyabet hastalığında oksidatif moleküllerin nötralize edilmesinde kullanılan GSH molekülleri tükenir.^{229,242,254,264-266}

GPx hücrelerde oluşan hidroperoksitleri ortamdan uzaklaştırır ve lipitleri peroksidasyondan korur. Hidroperoksitlerin redükte olmasıyla okside glutatyon (GSSG) oluşur. Glutatyon redüktaz enziminin katalizlediği reaksiyon ile GSSG, GSH'a dönüşür. Okside glutatyon (GSSG) toksik bir maddedir, bunun ortamdan uzaklaştırılması ve oksidatif stresin önlenmesi için GSH sentezi ve savunması gerekmektedir. Redükte ve okside GSH dengesi hücrel homeostaz için önemlidir. GSH' in hücrel koruyucu etkisi, serbest oksijen radikallerinin direk olarak ortamdan uzaklaştırılması ile olabileceği gibi glutatyon peroksidaz tarafından lipid peroksidasyon ürünlerinin katalize edilmesi, proteinlerin tiol-disülfid dengesinin korunması ve oksidatif hasarın onarımında esansiyel bileşen olarak görev yapmasına bağlıdır.²⁶⁷

Diyabet oluşturulan ratların karaciğer dokularındaki GSH düzeyi ve GPx aktivitesinde kontrol grubuna göre bir azalma olduğu yapılan çalışmalarda tespit edilmiştir.^{229,259,268,269} Yapılan çalışmada elde edilen bulgulara göre diyabetli ratların hem kan hemde karaciğer dokusunda GSH düzeyleri ve GPx aktivitelerinin diyabet grubunda diğer gruplara göre azaldığı *P. cognatum* Meissn. etanol ekstraktı uygulamasıyla bu değerlerin arttığı görülmüştür.

SOD aracılığı ile süperoksit radikali H_2O_2 ve moleküler oksijene dönüştürülür. SOD ve CAT enzimleri oksidatif hasar tespiti ve serbest radikallerin oluşturduğu hasarın önlenmesinde genellikle birlikte değerlendirilir.²⁷⁰ Pankreasta bulunan ve serbest radikalleri ortamdaki temizleyen SOD enzimini streptozotosin inhibe ederek β hücrelerinin yıkıma uğramasına ve serbest radikallerin birikmesine neden olur.²⁷¹ Tabei ve ark. diyabetik ratlarda kontrol grubuna göre SOD ve CAT aktivitelerinin anlamlı olarak azaldığını ($p < 0.001$) bulmuşlardır.²⁷²

Baş ve ark.²⁶⁰, insan eritrosit hücrelerinde H_2O_2 ve *Polygonum cognatum* bitkisinin su ile elde edilen ekstraktını uyguladıkları çalışmada H_2O_2 muameleli grupta kontrol grubuna göre enzim aktivitelerinde istatistiksel açıdan önemli bir azalma tespit etmişler, $H_2O_2 + P.cognatum$ su ekstresi grubunda H_2O_2 grubuna göre SOD ve CAT aktivitesi bakımından anlamlı bir artış saptamalarına rağmen GPx aktivitesinde ise anlamlı bir değişiklik gözlememişlerdir. Yapılan çalışmada da benzer şekilde diyabet grubunda kontrol grubuna göre antioksidan enzimlerin aktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş görülmüştür. DM+PCE grubunda antioksidan enzim aktiviteleri DM grubuna göre yükseliş göstermiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Erzurum coğrafi konumu ve iklim özelliklerinden dolayı zengin floraya sahiptir. Madımak (*P.cognatum* Meissn.) Erzurum bölgesinde yetişen ve halk arasında antidiyabetik olarak kullanılan bir bitki olmasına rağmen literatür taramasında bu bitkinin ve etanol ekstraktının diyabette kullanımı ile ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanılmaması nedeniyle deneysel olarak diyabet oluşturulan ratlarda *Polygonum cognatum* Meissn. bitkisinden elde edilen etanol ekstraktının diyabet üzerine etkisi araştırıldı.

Streptozotosinin Glukoz, AST, ALT, ALP, LDH, TG, CHOL ve LDL-CHOL düzeylerinde, oksidan parametrelerden MDA düzeyinde artışa, HDL-CHOL düzeylerinde, GPx, CAT ve SOD gibi antioksidan enzimlerin aktiviteleri ile GSH düzeylerinde azalmaya neden olduğu gözlemlendi. Tedavi amacıyla verilen *P.cognatum* Meissn. etanol ekstraktının Glukoz, AST, ALT, ALP, LDH, TG, CHOL ve LDL-CHOL düzeylerinde ve MDA düzeyinde azalmaya, HDL-CHOL düzeylerinde, GPx, CAT ve SOD aktivitelerinde ve GSH düzeylerinde artışa neden olduğu görüldü. Elde edilen biyokimyasal parametrelerin sonuçları ve histopatolojik bulgular doğrultusunda *P.cognatum* Meissn. etanol ekstraktının yapılan ön çalışmalarla belirlenen 10 mg/kg dozunun diyabetli ratlarda kan şekerini düşürdüğü, karaciğer enzimleri ve lipid profili üzerine olumlu etkiler sağladığı, lipid peroksidasyonunu azalttığı, antioksidan enzim düzeylerini önemli oranda arttırdığı ve oluşan oksidatif stresi önlediği görülmektedir. Madımağın (*P.cognatum* Meissn.) etanol ekstraktının içeriğinde bulunan C vitamini ve çok sayıda fenolik bileşiklerden dolayı diyabet ve komplikasyonlarının tedavisinde doğal bir kaynak olarak kullanılmasının yararlı olabileceği ve diyabet ile ilişkisinin açıklanması konusunda ileri düzey araştırmalara ihtiyaç olduğu kanaatine varıldı.

KAYNAKLAR

1. Farnsworth NR, Akerev O, Bingel AS. The Bulletin of WHO.,1985, 63:9865-9871.
2. Muslu KG, Öztürk C. Tamamlayıcı ve alternatif tedaviler ve çocuklarda kullanımı. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 2008 51:62-67.
3. Khorshid L, Yapucu Ü. Tamamlayıcı tedavilerde hemşirenin rolü. *Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi*, 2005, 2:124-130.
4. Bitkilerle Tedavi Sempozyumu. Merkezefendi Geleneksel Tıp Derneği, Bildiri Kitabı, İstanbul, 2011, p.12, 30-39, 128.
5. Yılmaz H, Küçüközcü G, Terzi E. Tıbbi ve Aromatik Bitkilerin Yetiştirilmesi, Ulusal Meslek Yüksekokulları Öğrenci Sempozyumu, Bildiri Kitabı, Düzce, 2010, p.1-7.
6. Tıbbi ve Aromatik Bitkiler Sektör Raporu. Batı Akdeniz Kalkınma Ajansı, 2012, p.13.
7. Üçer M. Sivas Folkloru, 1973, 1(5) 3-6.
8. Aker M. Madımak yetiştiriciliği. Cumhuriyet Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Bahçe Bitkileri Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Semineri, 1989, Tokat.
9. Baytop T. Türkiyede bitkiler ile tedavi (geçmişte ve bugün). Vol. 40. İstanbul Üniversitesi, 1984.
10. Öztürk Y, Altan VM, Yıldızoğlu-Arı N. Effects of experimental diabetes and insulin on smooth muscle functions. *Pharmacological Reviews*, 1996, 48:69-112.
11. Rao BK, Kesavulu MM, Giri R, Rao ChA. Antidiabetic and hypolipidemic effects of *Momordica cymbalaria* Hook. Fruit powder in alloxan-diabetic rats. *J Ethnopharmacology*, 1999, 67:103-9.

12. Jakus V. The role of free radicals, oxidative stress and antioxidant systems in diabetic vascular disease. *Bratislava Medical Journal*, 2000, 101: 541-551.
13. Conget I. Diagnosis, classification and pathogenesis of diabetes mellitus. *Revista Espanola De Cardiologia*, 2002,55: 528-535.
14. Rao BK, Giri R, Kesavulu MM, Rao ChA. Effects of oral administration of bark extracts of *Prerocarpus santalinus* L. On blod glucose level in experimental animals. *Journal of Ethnopharmacology*, 2001, 74:69-74.
15. Marles RJ, Farnsworth NR. Antidiabetic plants and their active constituents. *Phytomedicine*, 1995, 2:137-89.
16. Bozan B, Koşar M, Tunalier Z, Değirmenci İ, Üstüner C, Başaran A. Şeker hastalığında kullanıldığı bilinen bazı bitkilerin kan aminoasit düzeylerine etkisinin yüksek basınçlı sıvı kromatografisi ile belirlenmesi. XI. BİHAT, 22-24 Mayıs 1997 Ankara, Bildiri kitabı. Ed: Coşkun M, Ankara Üniv Ecz Fak Yay No:75:369-78.
17. Erol MK, Tuzlacı E. Eğirdir (Isparta) yöresinin geleneksel halk ilacı olarak kullanılan bitkileri. XI. BİHAT, 22-24 Mayıs 1997 Ankara, Bildiri kitabı. Ed: Coşkun M, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayın No: 75: 466-75.
18. Akev N, Can A, Sütlüpnar N. Effect of *Prunus mahaleb* seeds on blood glucose level. IX. BİHAT, 16-19 Mayıs 1991 Eskişehir, Bildiriler. Ed: Başer KHC, Anadolu Üniversitesi Yayın No: 641:33-9
19. Özbek H, Ceylan E, Kara M, Özgökçe F, Koyuncu M. Hypoglycemic effect of *Rheum ribes* roots in alloxan induced diabetic and normal mice. *Scandinavian Journal of Laboratory Animal Sciences*, 2004, 31:113-5.
20. Esfahlan AJ, Jamei R. Properties of biological activity of ten wild almond (*Prunus amygdalus* L.) species. *Turkish Journal of Biology*, 2012, 36:201-9.

21. Ho CT, Ferraro T, Chen Q, Rosen RT. Phytochemical in teas and Rosemary and their cancer-preventivep. Food Phytochemicals for Cancer Prevention. II. Tea, Spices and Herbs, (Eds: Ho CT, Osawa T, Huang MT, Rosen RT). ACS Symposium Series 547, *American Chemical Society: Washington, DC*. 1994, p 2-9.
22. Nishina A, Kubota K, Kameoka H, Osawa T. Antioxidizing component, Musizin, in *Rumex Japonicus* Houtt. *Journal of the American Oil Chemists' Society*, 1991, 68:735-739.
23. Foo LY, Porter LJ. The structure of tannins of some edible fruits. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 1981, 32:711-716.
24. Levinthal GN, Tavill AS. Liver disease and diabetes mellitus. *Clinical Diabetes*, 1999, 17:73–81.
25. Sanchez SS, Abregu AV, Aybar MJ, Sanchez Riera AN. Changes in liver gangliosides in streptozotocin-induced diabetic rats. *Cell Biology International*, 2000, 24:897–904.
26. Tolman KG, Fonseca V, Dalpiaz A, Tan MH. Spectrum of liver disease in type 2 diabetes and management of patients with diabetes and liver disease. *Diabetes care*, 2007, 30:734-743.
27. Manna P, Das J, Ghosh J, Sil PC. Contribution of Type 1 diabetes to rat liver dysfunction and cellular damage via activation of NOS, PARP, IkappaBalpha/NF-kappaB, MAPKs, and mitochondria-dependent pathways: Prophylactic role of arjunolic acid. *Free Radical Biology & Medicine*, 2010, 48:1465–1484.
28. Robertson RP, Harmon J, Tran PO, Poitout V. β -cell glucose toxicity, lipotoxicity, and chronic oxidative stress in type 2 diabetes. *Diabetes*. 53 (Supplement 1), 2004, 119-124.

29. Yılar M. *Polygonum cognatum* Meissn. (madımak)'in allelopatik potansiyelinin belirlenmesi, T.C. Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Bitki Koruma Ana Bilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Tokat, 2007.
30. Baytop T. Türkçe Bitki Adları Sözlüğü, TDK yayınları: 578, Ankara, 1997.
31. Özkan A. Madımak da neyin nesi?, *Yeni Asya*, 19.05.2010.
32. Özçelik H, Balabanlı C. Burdur ilinin tıbbi ve aromatik bitkileri. I. Burdur Sempozyumu, 2003.
33. Özgen U, Kaya Y, Houghton P. Folk medicines in the villages of Ilıca District (Erzurum, Turkey), TÜBİTAK, *Turkish Journal of Biology*, 2012, 36:93-106.
34. Tuzlacı E, Doğan A. “Turkish Folk Medicinal Plants, IX: Ovacık (Tunceli)”, *Marmara Pharmaceutical Journal*, 2010,14:136-143
35. Demir H. Erzurum’da yetişen madımak, yemlik ve kızamık bitkilerinin bazı kimyasal bileşimi. *BAHÇE*, 2006, 35: 55 – 60.
36. Kaur C, Kapoor HC. Antioxidants in fruits and vegetables- the illennium’s health. *Int. Journal of Food Science and Technology*, 2001, 36:703-725.
37. Veliöğlu S. Ekstraksiyon koşullarının siyah çayda ve Mate çayında polifenol, antioksidan ve antimikrobiyal aktivite üzerine etkileri, Ankara Üniversitesi Bilimsel Arastırma Projeleri, Ankara, 2006.
38. Yıldırım A, Mavi A, Kara Ayşe A. Antioxidant and antimicrobial activities of *Polygonum cognatum* Meissn. extracts. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 2003, 83:64–69.
39. Satman İ, İmamoğlu Ş, Yılmaz C., TEMD Diabetes Mellitus Çalışma Grubu. Diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı tedavi ve gözlem klavuzu. 4. Baskı. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Ankara, 2009.

40. Anonymous 2006. ADA (American Diabetes Association). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 2006, 29:43-48.
41. Bilous R, Donnelly R. Diyabet El Kitabı, 4. Baskıdan çeviri, editör Dinççağ N, 2013, p 5.
42. Gülman B. Diyabetik Ayak. 2. Baskı. Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Samsun, 2001.
43. Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA. Current medical Diagnosis & Treatment. International edition. New York, *Lange Medical Books/McGraw-Hill*, 2002, p:1203–1215.
44. Eiselein L, Schwartz HJ, Rutledge JC. The challenge of Type I diabetes mellitus. *Institute for Laboratory Animal Research Journal*, 2004, 45:231-236.
45. İmamoglu S, Akalın S, Yılmaz T. (Ed.) Diyabet ve Siz. İstanbul, Escort İletişim, Asist Reklam Ajansı; 2001.
46. Yılmaz C, Fadıloğlu Ç, Çetinkalp S, *Diyabet Hemşiresi El Kitabı*. Yılmaz C. (Ed.) Asya Tıp Yayıncılık, İzmir; 2002.
47. Satman İ. TURDEP Çalışma Grubu (2011), TURDEP
48. ADA. (2010a). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, **33 (1)**: S62-S69.
49. Olgun N, Eti Aslan F, Coşansu G, Çelik S. (2010). Diyabetes Mellitus. Dahili ve Cerrahi Hastalıklarda Bakım. Ed: Karadakovan A, Eti Aslan F, Nobel Kitapevi, sy. 829-864.
50. Diabetes UK. Diabetes in the UK 2009: Key Statistics on Diabetes. (2009).Erişim:http://www.nationalschool.gov.uk/policyhub/news_item/diabetes_uk09.asp]. Erişim Tarihi: 22. 07. 2016

51. Satman G. Turdep Çalışma Grubu (2010). Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II (TURDEP II)
52. 2011 IDF Faliyet Raporu. Erişim: 25.09.2015, <http://www.idf.org/publications/idfannual-report-2011>
53. Kaptan G, Dedeli Ö. (2012). Diyabetes Mellitus. Temel İç Hastalıkları Hemşireliği Kavram ve Kuramlar, İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi.
54. Sağlam H. (2004). Diyabet ve Enfeksiyonlar. *Güncel Pediatri*, 2, 44-52.
55. Olgun N. (2012). Kronik Hastalıklar ve Bakım. Hadımköy-İstanbul: Nobel Matbaacılık.
56. International Diabetes Federation (IDF). Diabetes Education Modules, 2011. Erişim tarihi: 18.02.2017 <http://www.idf.org/diabetes-education-modules>
57. Birol L. (2005). Endokrin Sistem Hastalıkları ve Hemşirelik Bakımı. İçinde: Akdemir N, Birol L. (Editörler). *İç Hastalıkları ve Hemşirelik Bakımı*. 2. Baskı. Sistem Ofset. Ankara: 671-725.
58. Suhel Ashraf M. A. (2013). Obesity and Insulin Resistance: Management in Diabetes. *Turk Jem*, 17, 57-62.
59. Erol Ö. (2013). Endokrin Sistem Hastalıkları ve Bakım. İçinde: Durna Z. (Editör) *İç Hastalıkları Hemşireliği*. İstanbul: Akademi Basın ve Yayıncılık.
60. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE). Clinical Presentation of Type 2 Diabetes 2013
61. International Diabetes Federation (IDF). Diabetes Atlas, Sixth edition, 2014. Erişim tarihi: 18.02.2017 http://www.idf.org/sites/default/files/Atlas-poster-2014_EN.pdf
62. Satman I, Yılmaz T, Şengül A, Salman S. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: Results of The Turkish Diabetes Epidemiology

- Study (TURDEP). Epidemiology/Health Services/Psychosocial Research. *Diabetes Care* 2002;25:1551-1556.
63. Satman I, Alagöl F, Ömer B, Kalaca S. TURDEP-II (Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II) Sonuçlarının Özeti 2010. Erişim Tarihi: 02.12.2016. http://www.istanbul.edu.tr/itf/attachments/021_turdep.2.sonuclarinin.aciklamasi.pdf
64. Enç N. (2014). Diyabetes Mellitus. İçinde: Enç, N., Alkan, H. Ö. (Editörler). *İç Hastalıkları Hemşireliği*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
65. Signs and Symptoms Of Diabetes. (2015).International Diabetes Federation. Erişim: 10.01.2017, <http://www.idf.org/signs-and-symptoms-diabetes>.
66. T.C. Sağlık Bakanlığı. (2014). Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Türkiye Diyabet Programı 2015-2020. Ankara: Kuban Matbaacılık Yayıncılık, Yayın No: 816.
67. The United Kingdom Prospective Diabetes Study Group: U.K. prospective diabetes study. 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a rogressive disease. *Diabetes*. 1995;44:1249–1258.
68. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine* 1993;329:977–986.
69. Duckworth, W.C. 2001. Hyperglycemia and cardiovascular disease. *Curr Atheroscler* 3:383–91.
70. Shoff S.M. Mares Perlman J.A, Cadckshanks K.J, Klein R, Klein B.E.K, Ritter L. 1993. Glicosylated hemoglobin concentrations and vitamin E Vitamin C and beta

- carotene intake in diabetic and non diabetic older adults. *American Journal Clinical Nutrition.*,58:412-6.
71. Water R.M, Ural Hare J.Y, Olin K.L. 1991. Copper,zinc,manganese and magnesium status and complications of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 14(11):1050-6.
72. UHY-ME (Ulusal Hastalık Yüğü ve Maliyet Etkililik Projesi) (2004). Hastalık Yüğü Final Raporu. T.C. Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü, Başkent Üniversitesi, Ankara
73. Ünüvar N, Mollahaliloğlu S, Yardım N. (2006). Türkiye Hastalık Yüğü Çalışması 2004, T.C. Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü, Ankara.
https://www.tuseb.gov.tr/enstitu/tacese/yuklemeler/ekitap/turkiye_hastalik_yuku_calismasi.pdf 25.08.2018
74. Lavery L.A, Wunderlich R.P, Tredwell J.L. (2005). Disease management for the diabetic foot: effectiveness of a diabetic foot prevention program to reduce amputations and hospitalization. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **70**: 31-37.
75. Koloğlu S. (1996). Endokrinoloji; Temel ve Klinik. 1. Baskı. Medical Network & Nobel, Ankara.
76. Duckworth W.C, Fawcetta J, Tsua B.T, Bennettd R.G, Hamel F.G. (2004), Biological activity of a fragment of insulin, *Biochemical and Biophysical Research Communications* , 318, 4, 1019-1024.
77. Luis D.M, Ferreira B, Xu D, Palmer T.N, Fournier P.A. (2005) Effect of impaired glucose uptake on postexercise glycogen repletion in skeletal muscles of insulin-treated streptozotocin-diabetic fasted rats, *Metabolism*, 54, 11, 1420-1427

78. Dönder E, Ünal M, Dabak D.Ö, Kuloğlu T, Özkan Y, Benfotiamin ve C Vitamininin Deneysel Diyabetik Sıçan Böbrek Dokusundaki Değişiklikler Üzerine Etkilerinin Araştırılması *Fırat Tıp Dergisi* 2012; 17(4): 189-195
79. Taş A, Bayraktar M.Z, Erdem Ü, Sobacı G, Uçar M. Diyabetik hastalarda retinopati sıklığı ve risk faktörleri. *Gülhane Tıp Dergisi* 2005; 47: 164-174
80. Mealey BL, Ocampo GL. Diabetes mellitus and periodontal disease. *Periodontol* 2000 2007;44:127-53.
81. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2008;31:55-60.
82. Zorlu M, Helvacı A, Kıskaç M, Silent myocardial ischemia and related risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus. *Dicle Medicine Journal* 2010;37:140-4.
83. Başkal N. Diabetes Mellitus'un Sınıflandırılması. *Endokrinoloji Temel ve Klinik*, MN Medikal&Nobel, (2005), 342.
84. <https://enfeksiyonhastaliklari.com/karaciger-fonksiyon-testleri/?print=pdf>
[25.08.2018](#)
85. Mayes PA, 1996. Biyoenerji vericiler ve karbonhidrat ile lipid metabolizması “*Harper’ın Biyokimyası*” Çeviri Dikmen N, Özgünen T, Barış Kitapevi, 116-306, İstanbul, 24.baskı.
86. Burtis CA, Ashwood ER, 1998. Tietz Textbook of Clinical Chemistry. 3rd ed. Philadelphia: *W.B. Saunders*, 1204-70.
87. Dokuyan T. 2007. Farelerde omega-3 yağ asiti ve zeytinyağı katkılarının lipid metabolizmasına etkilerinin değerlendirilmesi. Doktora Tezi, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Konya.

88. Mattson FH, Grundy SM, 1985. Comparasion of effects of dietary saturated, monounsaturated and polyunsaturated fatty acids on plasma lipids and lipoproteins inman, *Journal of Lipid Research*, 26, 194-202.
89. Cumhuri M (2001). Temel Anatomi, METU Press, Ankara, 248-250.
90. Yılmaz B (1999). Hormonlar ve Üreme Fizyolojisi, Feryal Matbaacılık, Ankara.
91. Liman N (2008). Endokrin Sistem,Veteriner Özel Histoloji.Ed Özer A,1.Baskı, Nobel Yayın Dağıtım, Ankara, 108-110.
92. Fawcetta J, Tsuia T.B, Kruer M.C, Duckworth W.C. (2004), Reduced action of insulin glargine on protein and lipid metabolism: possible relationship to cellular hormone metabolism, *Metabolism*, 53, 8, 1037-1044.
93. Mohan C, Memon R.A, Bessman S.P. (1991), Amphibolic role of the krebs cycle in the insulin-stimulated protein synthesis, *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 289, 1, 83-89
94. Avramoğlu R.K, Basciano H, Adeli K. (2006). Lipid and lipoprotein dysregulation in insulin resistant states, *Clinica Chimica Acta*, 368, 1-2, 1-19.
95. Altuntas Y. (2001) Diabetes mellitusun tanımı, tanısı ve sınıflaması her yönüyle diabetes mellitus, *Yenigün, Nobel*, 51-63.
96. Kayaalp S.O. (1990). Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Cilt:3, 5. Basım, 2416- 2429.
97. De fronzo RA, Bonadonna RC , Ferrannını E (1992). Pathogenesis of NIDDM- a balanced overview. *Diabetes Care*, 15, 317-368.
98. Morris F, White C , Kahn R (1994). Molecular aspects of insulin action. In: C. R. Kahn, G. C. Weir. eds. Joslin's Diabetes mellitus, 13th ed. Phidelphia: *Lippincott Williams and Wilkins*, 139-162.

99. Reaven GM (1995). The fourth musketeer-from alexandre dumas to claude Bernard. *Diyabetologia*, 38, 1, 3-13.
100. Gerich JE (1998). The genetic basis of type 2 diabetes mellitus:impaired insulin secretion versus impaired insulin sensitivity. *Endocrine Reviews*,19, 491-503.
101. Shulman GI (1999). Cellular mechanisms of insulin resistance in humans. *American Journal Cardiol*, 84, 3-10.
102. Powers AC (2001). Diabetes Mellitus. In: E. Braunwald, A. S. Fauci, D. L. Kasper, S. L. Hauser, D. L. Longo and J. L. Jameson. Eds. Harr Princ Int Med, 15th ed. New York: McGraw- Hill. 2109-2137.
103. Okan D. (2010) Sıçanlarda streptozotosin diyabet ve eksojen c vitamini (askorbik asit) uygulamasına timus lenfositlerinin cevabı Yüksek lisans Tezi Ankara 2010
104. Akbarzadeh A, Norouziyan D, Mehrabi M.R, Jamshidi S, Farhangi, A, Allah A, Mofidian S, Lame Rad, B. 2007. Induction of diabetes by streptozotocin in rats. *Indian Journal Chemistry B* 22: 60-64.
105. Rastellini C, Shapiro R, Corry R, Fung J. J, Starzl T. E. Rao A. S. 1997. An attempt to reverse diabetes by delayed islet cell transplantation in Humans. *Transplantation* 29: 2238-2239.
106. Weiss R.B. 1982. Streptozotocin: A review of its pharmacology, efficacy and toxicity. *Canc Treat Rep* 66: 427-438.
107. Szkudelski T. 2001. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas. *Physiol Res* 50:537-46.
108. Hayashi K, Kojima R, Ito M. 2006. Strain differences in the diabetogenic activity of streptozotocin in mice. *Biol Pharmaceut Bull* 29: 1110-1119.
109. Takeshita F, Kodama M, Yamamoto H, Ikarashi Y, Ueda S, Teratani T, Yamamoto Y, Tamatani T, Kanegasaki, S, Ochiya, T, Quinn G. 2006.

- Streptozotocin-induced partial beta cell depletion in nude mice without hyperglycaemia induces pancreatic morphogenesis in transplanted embryonic stem cells. *Diabetologia* 49:2948-58.
110. Brosky G, Logothetopoulos J. 1969. Streptozotocin diabetes in the mouse and guinea pig. *Diabetes*. 9:606-11.
111. Ito M. 1999. New model of progressive non-insulin-dependent diabetes mellitus in mice induced by Streptozotocin. *Biol Pharmaceut Bull* 22: 988-989.
112. Smith S.B, Prior R.L, Mersmann H.J. 1983. Interrelationship between insulin and lipid metabolism in normal and alloxan-diabetic cattle. *Journal of Nutrition* 113:1002-1015.
113. Ikebukuro K, Adachi Y, Yamada Y, Fujimoto S, Seino Y. and Oyaizu H. 2002. Treatment of Streptozotocin-induced diabetes mellitus by transplantation of islet cells Plus bone Marrow cells via portal vein in rats. *Transplantation* 73: 512-518.
114. Lenzen S. The mechanisms of alloxan-and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia* 2008;51:216-26.
115. Schnedl WJ, Ferber S, Johnson JH, Newgard CB. STZ transport and cytotoxicity. Specific enhancement in GLUT2-expressing cells. *Diabetes* 1994;43:1326-33.
116. Wang Z, Gleichmann H. GLUT2 in pancreatic islets: crucial target molecule in diabetes induced with multiple low doses of streptozotocin in mice. *Diabetes* 1998; 47: 50-6.
117. İrer SV, Alper G. Deneysel diyabet modelleri. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi* 2004;2:127-36.
118. Rakieten N, Rakieten ML, Nadkarni MV. Studies on the diabetogenic action of streptozotocin (NSC-37917). *Cancer Chemother Rep* 1963;29:91-8.

119. West E, Simon OR, Morrison EY. Streptozotocin alters pancreatic beta-cell responsiveness to glucose within six hours of injection into rats. *West Indian Medicine J* 1996;45:60-2.
120. Bedoya FJ, Solano F, Lucas M. N-monomethyl-arginine and nicotinamide prevent streptozotocin-induced double strand DNA break formation in pancreatic rat islets. *Experientia* 1996;52:344-7.
121. Nukatsuka M, Yoshimura Y, Nishida M, Kawada J. Importance of the concentration of ATP in rat pancreatic beta cells in the mechanism of streptozotocin-induced cytotoxicity. *Journal Endocrinol* 1990;127:161-5.
122. Bolaffi JL, Nagamatsu S, Harris J, Grodsky GM. Protection by thymidine, an inhibitor of polyadenosine diphosphate ribosylation, of streptozotocin inhibition of insulin secretion. *Endocrinology* 1987;120:2117-22.
123. Yamamoto H, Uchigata Y, Okamoto H. Streptozotocin and alloxan induce DNA strand breaks and poly(ADP-ribose) synthetase in pancreatic islets. *Nature* 1981;294:284-6.
124. Uchigata Y, Yamamoto H, Kawamura A, Okamoto H. Protection by superoxide dismutase, catalase, and poly(ADPribose) synthetase inhibitors against alloxan- and streptozotocin induced islet DNA strand breaks and against the inhibition of proinsulin synthesis. *Journal of Biological Chemistry* 1982;257:6084-8.
125. Anderson T, Schein PS, McMenamin MG, Cooney DA. Streptozotocin diabetes. Correlation with extent of depression of pancreatic islet nicotinamide adenine dinucleotide. *J Clinical Invest* 1974;54:672-7.
126. Koh PO, Sung JH, Won CK, et al. Streptozotocin-induced diabetes decreases placenta growth factor (PlGF) levels in rat placenta. *Journal Veterinary Medicine Sci* 2007;69:877-80.

127. Wong TP, Debnam ES, Leung PS. Diabetes mellitus and expression of the enterocyte renin-angiotensin system: implications for control of glucose transport across the brush border membrane. *American Journal Physiol Cell Physiol* 2009;297:601-10.
128. Katsumata K, Katsumata K Jr, Katsumata Y. Protective effect of diltiazem hydrochloride on the occurrence of alloxan-or streptozotocin-induced diabetes in rats. *Hormone and Metabolic Research* 1992;24:508-10.
129. Portha B, Levacher C, Picon L, Rosselin G. Diabetogenic effect of streptozotocin in the rat during the perinatal period. *Diabetes* 1974;23:889-95.
130. Howarth FC, Hassan Z, Qureshi MA. The chronic effects of neonatal alloxan-induced diabetes mellitus on ventricular myocyte shortening and cytosolic Ca²⁺. *Mol Cell Biochemistry* 2011;347:71-7.
131. Kurcer Z, Parlakpınar H, Vardi N. Protective effects of chronic melatonin treatment against renal ischemia/reperfusion injury in streptozotocin-induced diabetic rats. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007;115:365-71.
132. Shu XS, Lv JH, Tao J. Antihyperglycemic effects of total flavonoids from *Polygonatum odoratum* in STZ and alloxan-induced diabetic rats. *Journal Ethnopharmacol* 2009;124:539-43.
133. Oliveira DM, Freitas HS, Souza MF. Yerba Maté (*Ilex paraguariensis*) aqueous extract decreases intestinal SGLT1 gene expression but does not affect other biochemical parameters in alloxan-diabetic Wistar rats. *J Agric Food Chem* 2008;56:10527-32.
134. Al-Salami H, Butt G, Tucker I. Probiotic pre-treatment reduces gliclazide permeation (ex vivo) in Healthy Rats but Increases It in Diabetic Rats to the Level Seen in Untreated Healthy Rats. *Arch Drug Inf* 2008;1:35-41.

135. Golfman L, Dixon IM, Takeda N. Cardiac sarcolemmal Na⁺-Ca²⁺ exchange and Na⁺-K⁺ ATPase activities and gene expression in alloxaninduced diabetes in rats. *Mol Cell Biochemistry* 1998;188:91-101.
136. Dündar Y, Aslan R. Hekimlikte Oksidatif Stres ve Antioksidanlar, *Afyon Kocatepe Üniversitesi Yayınları*, 2000,101: 29-95.
137. Halliwell B, Gutteridge J. The antioxidants of human extracellular fluids. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 1990, 280:1-8.
138. Nordberg J, Arner ESJ. Reactive oxygen species, antioxidants and the mammalian thioredoxin system. *Free Radical Biology and Medicine*, 2001, 31: 1287-1317.
139. Akkuş İ. Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri. *Mimoza Yayınları*, 1995: 1-123.
140. Odabaşoğlu F. Antioksidan Vitaminler. Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, *Konferans Kitapçığı*, Erzurum, 8 Mart 1999.
141. Gözükara EM. Biyokimya. Nobel Tıp Kitabevi 5. Baskı, 2011.
142. Lowenstein CJ, Dimerman JL, Synder SH. Nitric oxide: A physiologic messenger. *Annals of Internal Medicine*, 1994, 120: 227-237.
143. White KA, Marietta MA. Nitric oxide synthase is a cytochrome P-450 type hemoprotein. *Biochemistry*. 1992, 28: 6627-6631.
144. Kılınç A, Kılınç K. Nitrik oksit biyolojik fonksiyonları ve toksik etkileri. *Palme Yayıncılık*, 2003, İstanbul.
145. Bayır Y. Usnea Longissima Ach. Liken türünden izole edilen difraktaik asit'in indometazin ülseri üzerine koruyucu etkisi ve in-vivo antioksidan özelliklerinin araştırılması. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyokimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Erzurum: Atatürk Üniversitesi, 2004.

146. Freeman BA, Crapo JD. Free radicals and tissue injury. *Laboratory Investigation*, 1982, 47: 412-426.
147. Köse K, Doğan P. Lipid peroksidasyonu. *Erciyes Tıp Dergisi*, 1992:340-350.
148. Cheeseman KH, Slater TF. An introduction free radical biochemistry. *British Medical Bulletin*, 1993, 49:481-493.
149. Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free Radicals in Medicine and Biology*, 2th e d. Clarendon Oxford, Oxford University Press, 1999:297-298.
150. Weiss SJ, LoBuglio AF. Phagocyte-generated oxygen metabolites and cellular injury. *Laboratory Investigation; a Journal of Technical Methods and Pathology*, 1982, 47:5-18.
151. Kavas GÖ. Serbest radikaller ve organizma üzerine etkileri. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*, 1989, 9:1-8.
152. Shanlin FU, Stocker R, Davies MJ. Biochemistry and pathology of radical-mediated protein oxidation. *Biochemical Journal*, 1997, 324:1-18.
153. Halliwell B. Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry, and role in human disease. *The American Journal of Medicine*, 1991, 91:14-22.
154. Box HC, Freund HG, Budzinski EE, Wallace JC, MacCubbin AE. Free radical-induced double base lesions. *Radiation Research*, 1995, 141:91-94.
155. Akkuş İ. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. 1. Baskı. Konya, Mimoza Basım-Yayım ve Dağıtım, 1995:49-77.
156. Uysal M. Serbest radikaller, lipid peroksidleri ve organizmada prooksidan dengeyi etkileyen koşullar. *Klinik Gelişim*, 1998, 11:336-341.
157. Yılmaz S, Bahcecioğlu IH. Lipid peroxidation, antioxidant enzymes and pyruvate kinase activity in rats with carbon tetrachloride-induced cirrhosis. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*, 2000, 24:25-28.

158. Halliwell B. Biochemistry of oxidative stress. *Biochemical Society Transactions*, 2007, 35:1147-1150.
159. Janero DR. Malondialdehyde and thiobarbituric acid-reactivity as diagnostic indices of lipid peroxidation and peroxidative tissue injury. *Free Radical Biology and Medicine*, 1990, 9:515-540.
160. Draper HH, Hadley M. Malondialdehyde determination as index of lipid peroxidation. *Methods in Enzymology*, 1990, 186:421-431.
161. Özdem SS, Şadan G. Serbest oksijen radikallerinin oluşumu ve klinik açıdan önemi. *Akdeniz Üniversitesi Tıp Fak. Dergisi*. 1994, 9: 63–71.
162. Halliwell B. Drug antioxidant effects. *Drugs*. 1991, 42: 569–605.
163. Aliakber S, Brown PR, Bidwell DE. Human erythrocyte superoxid dismutase in adults, neonates and chromosomally abnormal fetuses. *Clinical Biochemistry*, 1993, 26: 109–113.
164. Beckman G, Lundgen E, Tarnvik A. Superoxide dismutase isoenzymes in different human tissues, their genetic control and intracellular localization. *Human Heredity*, 1973, 23: 338–345.
165. Strayer L. Biosynthesis of amino acids and genie, In Biochemistry. 3th Ed. W. H. Freeman and Company, NewYork, 1988: 575–600.
166. Wernes SW, Shea MJ, Lucchesi BR. Free radicals and myocardial injury: pharmacologic implications, *Circulation*. 1986, 74: 1–5.
167. Yalçın SA. Antioksidanlar. *Klinik Gelişim*. 1998, 11: 342–346.
168. Oberley LW. Representative of polypeptid structure of bovine CuZnSOD. *Superoxide Dismutase*. 1982, 1: 28.
169. Tanas S. Deneysel olarak enflamasyon oluşturulan ratlarda Peltigra Rufescens (Weis) Humb. isimli likenlerden elde edilen metanol ekstratlarının antioksidan

- enzim aktiviteleri üzerine etkisi. Sağlık Bil. Enstitüsü Eczacılık Fak, Atatürk Üniversitesi, 2007.
170. Zamocky M, Koller F. Understanding the structure and function of catalases: clues from molecular evolution and in vitro mutagenesis. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*. 1999, 72: 19-66.
171. Corbisier P, Houbion A, Lambert D. Glutathione peroxidase, superoxide dismutase and catalase inactivation by peroxidase and oxygen derived free radicals. *Mechanisms of Ageing and Development*. 1990,51: 283–297.
172. Gey KF. Lipids lipoproteins and antioxidants. *Biochemical Society Transactions*. 1990, 18: 1041–1045.
173. Ceballos-Picot I, Trivier JM. Age-correlated modifications of copper-zinc superoxide dismutase and glutathione-related enzyme activities in human erythrocytes. *Clinical Chemistry*, 1992, 38: 66–70.
174. Özkan A, Fışkın K. Serbest oksijen radikalleri, karsinogenez ve antioksidan enzimler. *Türk Hematoloji Onkoloji Dergisi*, 2004, 14: 52-60.
175. Tucker EM. Some physiological aspects of genetic variation in the blood of sheep. *Animal Blood Groups and Biochemical Genetics*, 1976, 7: 207–217.
176. Rizzi R, Caroli A, Bolla P, Acciailoi A, Pagnacco G. Variability of reduced glutathione levels in massese ewes and its effect on daily milk 55. production, *Journal Of Dairy Research*, 1988, 345–353.
177. How does Ethanol and Ozone Exposure affect L2 cells?
[http://www.bio.davidson.edu/people/kabernd/berndcv/lab/website%20\(summer%202009\)/lshhomepage/lshmain.html](http://www.bio.davidson.edu/people/kabernd/berndcv/lab/website%20(summer%202009)/lshhomepage/lshmain.html). 8 Eylül 2017.

178. Kalaycıoğlu L. Merinos koyunlarında eritrosit glutasyon değerleri üzerinde araştırmalar. Konya Zootečni Araştırma Enstitüsü, *Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakóltesi. Dergisi, Özel Sayı*, 1984: 141–147
179. Flethcer RH, Flethcer SW. Glutathione and aging: ideas and evidence. *The Lancet*, 1994: 8934,1379.
180. Sinclair AJ, Barnett AH, Junec J. Free radicals and antioxidant systems in health and disease. *British Journal of Hospital Medicine*, 1990, 43: 334-344.
181. Yagi K. Lipid Peroxidase and Related Radicals In Clinical Medicine Free Radicals In Diagnostic Medicine. Ed., D. Armstrong, Plenum Press, New York, 1994.
182. Dormandy TL. An approach to free radicals. *The Lancet* 1983, 29: 1010–1014.
183. Janos Z, Krishnamurti D. 2005. Oxidative Stres and Disease 10: Nutrients and cell signaling. *Taylor and Francis*, Önsöz.
184. Çavdar C, Sifil A, Çamsarı T. 1997. Reaktif Oksijen Partikülleri ve Antioksidan Savunma. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi/Office Journal of the Turkish Nephrology, Association*, 3 (4), 92-95
185. Burçak G, Andican G. 2004. Oksidatif DNA hasarı ve yaşlanma. *Cerrahpaşa Journal Medicine.*, 35, 159-169.
186. Metwally MM, Ebraheim LL, Galal AA. Potential therapeutic role of melatonin on STZ induced diabetic central neuropathy: A biochemical, histopathological, immunohistochemical and ultrastructural study. *Acta Histochemica*, 2018, 120:828-836.
187. Yıldırım B.A, Kordalı S, Yıldırım S, Yıldırım F. (2017). Protective effect of *Polygonum cognatum* Meissn. ethanolic extract on experimental hemorrhoids in rats. *International Journal of Current Research*, 9(2), 46213-46218.

188. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *Journal of Biological Chemistry*, 1951, 193:265-275.
189. Czok R, Barthelmai W. Enzymatische Bestimmungen der glucose in blut, liquor und harn. *Klin Wschr* 1962;40:585-589.
190. Schumann G, Bonora R, Ceriotti F. IFCC Primary reference procedures for the measurement of catalytic activity concentrations of enzymes at 37°C. part 5. reference procedure for the measurement of catalytic concentration of aspartate aminotransferase. *Clinical Chemistry Laboratory Medicine* 2002;40:725-733.
191. Tietz NW, Rinker D, Shaw LM. IFCC methods for the measurement of catalytic concentration of enzymes Part 5. IFCC method for alkaline phosphatase. *Journal Clinical Chemistry Clinical Biochemistry* 1983;21:731-48.
192. Bais R, Philcox M. International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) Approved recommendation on IFCC methods for the measurement of catalytic concentration of enzymes. Part 8. IFCC method for lactate dehydrogenase. *Eur Journal Clinical Chemistry Clinical Biochemistry* 1994;32:639-55.
193. Jacobs NJ, Van Denmark PJ. *Arch Biochem Biophys* 1960;88:250-255.
194. Koditschek LK, Umbreit WW. Alpha-glycerophosphate oxidase in streptococcus faecium F 24. *Journal Bacteriol* 1969; 98:1063-1068.
195. Trinder P. *Ann Clin Biochem*, 1969; 6:24-27.
196. Allain CC, Poon LS, Chan CSG, Richmond W, Fu PC. Enzymatic determination of total serum cholesterol. *Clinical Chemistry* 1974;20:470-475.
197. Riesen WF. Lipid metabolism. In: Thomas L, ed. Clinical laboratory diagnostics. Use and assessment of clinical laboratory results. Frankfurt/Main: *TH-Books Verlagsgesellschaft*, 1998:171-173.

198. Miki Y. A. Homogeneous assay for the selective measurement of LDL-cholesterol in serum. Enzymatic selective protection method. *Clinical Laboratory* 1999;45:398-401.
199. Yoshioka T, Kawada K, Shimada T. Lipid peroxidation in maternal and cord blood and protective mechanism against activated-oxygen toxicity in the blood. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1979, 135:372-376.
200. Tietze F. Enzymic method for quantitative determination of nanogram amounts of total and oxidized glutathione. *Analytical Biochemistry*, 1969, 27: 502-522.
201. Matkovics B, Szabo L, Varga IS. Determination of enzyme activities in lipid peroxidation and glutathione pathways. *Laboratoriumi Diagnosztika*. 1988, 15: 248–249.
202. Goth L. A simple method for determination of serum catalase activity and revision of serum catalase activity and revision of reference range. *Clinica Chimica Acta* 1991, 196: 143–152.
203. Sun Y, Oberley LW, Li Y. A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clinical Chemistry*, 1988, 34: 497-500.
204. Placer ZA, Cushman LL, Johnson BC. Estimation of product of lipid peroxidation (malonyl dialdehyde) in biochemical systems. *Analytical Biochemistry*, 1966, 16: 359-364.
205. Ball CR. Estimation and identification of thiols in rat spleen after cysteine or glutathione treatment relevance to protection against nitrogen mustards. *Biochemical Pharmacology*. 1996, 15: 809-816.
206. Fernandez V, Videla LA. Effect of acute and chronic ethanol ingestion on the content of reduced glutathione of various tissues of the rat. *Experientia*, 1981, 37: 392–394.

207. Küçükgüçlü Ö, Kızılcı S, Mert H. Complementary and alternative medicine use among people with diabetes in Turkey. *Western Journal of Nursing Research* 2012; 34: 902-16.
208. Yeh G, Eisenberg D, Davis R, Phillips R. Use of complementary and alternative medicine among persons with diabetes mellitus:result of a national survey. *Am Journal Public Health* 2002; 92:1648-52.
209. Surucu H, Kızılcı S, Uğur Ö. Use of complementary and alternative medicine among patients with diabetes in Turkey: systematic review. *International Journal of Basic and Clinical Studies* 2013; 2 :16-30.
210. Birdee GS, Yeh G. Complementary and alternative medicine therapies for diabetes: a clinical review. *Clinical Diabetes* 2010; 28:1547- 57.
211. Chang HY, Wallis M, Tiralongo E. Use of complementary and alternative medicine among people living with diabetes: literature review. *Journal of Advanced Nursing* 2007; 58:307-19.
212. Ceylan S, Azal Ö, Taşlıpınar A. Complementary and alternative medicine use among turkish diabetes patients. *Complementary Therapies in Medicine* 2009; 17: 78-83.
213. Naja F, Mousa D, Alameddine M. Prevalenceandcorrelate of comple mentaryand alternative medicineuseamong diabetic patients in Beirut, Lebanon: A cross-sectional study. *Biomed Central Complementary and Alternative Medicine* 2014; 14:185- 96.
214. Rutebemberwa E, Lubega M, Katureebe S. Use of traditional medicine for the treatment of diabetes in Eastern Uganda: A Qualitative Exploration of Reasons for Choice. *Biomed Central International Health and Human Right* 2013; 13: 2-7.

215. Oksel E, Şişman NF. Diabetes mellitus'lu hastaların kullandıkları tamamlayıcı ve alternatif tedavi yöntemleri. *Ege Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi* 2009; 25: 27- 36.
216. Tuzlacı E. Türkiye'nin yabancı besin bitkileri ve ot yemekleri, Melisa Matbaacılık, İstanbul, (2011).
217. Onen H. Yılar M, Kaya C. Phenolic composition of madimak (*Polygonum cognatum* Meissn.) plants. 3. Plant protection Congress. Van, Turkey, (2009).
218. Asımgil A. Şifalı Bitkiler. Timaş yayınları, İstanbul, (2003).
219. Macit M.G, Köse Y.B. Medicinal plants used for folk medicine in Oltu (Erzurum/Turkey) *Biological Diversity and Conservation* ISSN 1308-8084 Online; ISSN 1308-5301 Print 8/2 (2015) 74-80
220. Ulubelen A, Tan N, Üçer M. Flavonoids From *Polygonum cognatum*, *Fitoterapia Volume* LXIII, No.1, 1992, s. 87.
221. Saha S, Walia S, Kundu A, Sharma K, Paul R. K. (2015). Optimal extraction and fingerprinting of carotenoids by accelerated solvent extraction and liquid chromatography with tandem mass spectrometry. *Food chemistry*, 177, 369-375.
222. Türker M, Süzmeçelik E. (2010). Türkiye ve dünyada rakamlarla diyabet. *Mised*, 23-24: 62-66.
223. Murathan Z.T. (2018), Kuzeydoğu Anadolu Bölgesi ekolojik koşullarında yetişen bazı tıbbi bitkilerin biyokimyasal içeriği ve antioksidan özelliklerinin belirlenmesi. *BAUN Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 20(2), 51-60, (2018)
224. American Diabetes Association. (2012). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 35, 64–71.

225. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. (2004). Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*, 27, 1047-1053.
226. Büyükleblebici O, Karagül H. (2012). Streptozotosin ile deneysel olarak diyabet oluşturulan ratlarda kromun biyokimyasal etkileri. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 18(1), 21-26.
227. Machalinski B, Walczak M, Syrenicz A, Machalinski A. Hypoglycemic potency of novel trivalent chromium in hyperglycemic insülin-deficient rats. *J Trace Elem Med Biol*, 20, 33-39, 2006.
228. Şahin K, Önderci M, Tuzcu M, Üstündağ B, Sriramoju V, Juturu V: Effect of chromium on carbohydrate and lipid metabolism in a rat model 3 of type 2 diabetes mellitus: The fat-fed, streptozotocin-treated rat. *Metabolism*, 56 (9): 1233-1240, 2007.
229. Yıldırım B.A, Kordali Ş, Yıldırım S, Yıldırım F, Ercişli S. Antidiabetic and antioxidant effects of *Vitis vinifera* L.cv. “Kara Erik” seed extract in streptozotocin diabetic rats. *Oxidation Communications*, 2017, 40:209-219.
230. Arokiyaraj S, Balamurugan R, Augustian P. Antihyperglycemic effect of *Hypericum perforatum* ethyl acetate extract on streptozotocin-induced diabetic rats. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 2011, 1:386-390.
231. Ineedi S, Shakya A, Singh GK, Kumar V. Role of hyperforin in diabetes and its associated hyperlipidemia in rats. *Tang [Humanitas Medicine]*, 2012, 2:25-1.
232. Çambay Z, Yaşar A. Deneysel Diyabetik Sıçanlarda Nar (*Punica granatum* L.) Çiçeğinin Hiperlipidemiye Etkisinin Araştırılması. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Tıp Dergisi* 2017, Cilt 31, Sayı 2, Sayfa(lar) 093-096

233. İbaokurgil F. (2019). Streptozotosin ile diyabet oluşturulmuş ratlarda hypericum scabrum Uçucu yağının yara iyileştirilmesinde etkisi. Atatürk üniversitesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Yüksek Lisans Tezi, Erzurum.
234. El-Demerdash F.M, Yousef M.I, El-Naga N.A. (2005). Biochemical study on the hypoglycemic effects of onion and garlic in alloxan-induced diabetic rats. *Food and Chemical Toxicology*, 43(1), 57-63.
235. Mooradian A.D. (2009). Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*, 5(3), 150.
236. Görpe U. (1997) Diabetes mellitus'ta lipid bozuklukları ve tedavisi. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Diabetes Mellitus Sempozyumu. (s. 39-42).
237. Kusunkoi M, Tsutsumi K, Inove Y, Hara T, Miyata T, Nakamura T, Ogawa H, Sakakibara F, Fukuzawa Y, Okabayashi N, Kato K, Ikeda H, Kurokawa T, Ishikawa T, Otake K, Nakaya Y. (2004)., Lipoprotein lipase activator no-1886 improves fatty liver caused by high-fat feeding in streptozotocin- induced diabetic rats, *Metabolism*, 53, 2, 260-263.
238. Çambay Z. (2011). diyabetik sıçanlarda nar (punica granatum) çiçeğinin serumdaki aspartat aminotransferaz ve alanin aminotransferaz düzeylerine etkilerinin araştırılması. *ecological life sciences*, 6(4), 124-133.
239. Yaman T, Doğan A. Streptozotosin ile Diyabet Oluşturulan Sıçanlarda Meşe Palamudu *Dicle Üniv Vet Fak Derg.* 2016: :1(2):7-15
240. Can A, Akev N, Ozsoy N, Bolkent S, Arda B. P, Yanardağ R, Okyar A. (2004)., Effect of aloe vera leaf gel and pulp extracts on the liver in typeII diabetic rat models, *Biol. Pharm. Bull.*, 27, 5, 694-698.

241. Ghaithi F, Elridi M, Adeghate E, Amiri H.M. (2004)., Biochemical effects of citrullus colocynthis in normal and diabetic rats, *Molecular and Cellular Biochemistry*, 1-7.
242. Denk B. (2019) Deneysel Diyabet Oluşturulmuş Ratlarda Apitoksin'in Oksidan-Antioksidan Statü Ve Bazı Biyokimyasal Parametrelere Etkilerinin Araştırılması Doktora Tezi
243. Mousavi S.M, Imani S, Haghighi S, Mousavi S.E, Karimi A. (2012). Effect of Iranian honey bee (*Apis mellifera*) venom on blood glucose and insulin in diabetic rats. *Journal of arthropod-borne diseases*, 6(2), 136.
244. Feillet-Coudray C, Rock E, Coudray C, Grzelkowska K, Azais-Braesco V, Dardevet D, Mazur A. (1999). Lipid peroxidation and antioxidant status in experimental diabetes. *Clinica Chimica Acta*, 284(1), 31-43.
245. Akkaya H, Çelik S. (2010). Ratlarda diyabet öncesi ve sonrası oksidan-antioksidan durum. *FÜ Sağ. Bil. Vet. Derg*, 24(1), 5-10.
246. Khulan T.S, Ambaga M, Chimedragcha C.H. (2015). Effect of Honey Bee Venom (*Apis mellifera*) on Hyperglycemia and Hyperlipidemia in Alloxan Induced Diabetic Rabbits. *Journal of Diabetes & Metabolism*, 6(3).
247. Godin DV, Wohaieb SA, Garnett ME. Goumeniouk, AD. Antioxidant enzyme alterations in experimental and clinical diabetes. *Molecular and Cellular Biochemistry* 1998; 84: 223-231.
248. Baş H, Kara Ö, Kara M, Pandır D. 2013. Protective effect of vardenafil on ischemia-reperfusion injury in rat ovary”, *Turkish Journal of Medical Sciences*. 43, 684-689.
249. Fowler MJ. Microvascular and macrovascular complications of diabetes. *Clin Diabetes* 2008; 26:77-82.

250. Ceriello A. New insights on oxidative stress and diabetic complications may lead to a “causal” antioxidant therapy. *Diabetes Care* 2003; 26:1589-96.
251. Hiramatsu K, Arimori S. (1988). Increased superoxide production by mononuclear cells of patients with hypertriglyceridemia and diabetes. *Diabetes*, 37(6), 832- 837.
252. Baynes J.W. (1991). Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. *Diabetes*, 40(4), 405-412.
253. Slatter D.A, Bolton C.H, Bailey A.J. (2000). The importance of lipid-derived malondialdehyde in diabetes mellitus. *Diabetologia*, 43(5), 550-557.
254. Jain S.K. (1984). The accumulation of malonyldialdehyde, a product of fatty acid peroxidation, can disturb aminophospholipid organization in the membrane bilayer of human erythrocytes. *Journal of Biological Chemistry*, 259(6), 3391-3394.
255. Kinalski M, Śledziewski A, Telejko B, Zarzycki W, Kinalska I. (2000). Lipid peroxidation and scavenging enzyme activity in streptozotocin-induced diabetes. *Acta Diabetologica*, 37(4), 179-183.
256. Kakkar R, Kalra J, Mantha S.V, Prasad K. (1995). Lipid peroxidation and activity of antioxidant enzymes in diabetic rats. *Molecular and cellular biochemistry*, 151(2), 113-119.
257. Singab A.N.B, El-Beshbishy H.A, Yonekawa M, Nomura T, Fukai T. (2005). Hypoglycemic effect of Egyptian *Morus alba* root bark extract: effect on diabetes and lipid peroxidation of streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of ethnopharmacology*, 100(3), 333-338.

258. Hassanein Nahed MA, Amany M. Hegab. "Bee venom–lead acetate toxicity interaction." *Australian Journal of Basic and Applied Sciences* 4.8 (2010): 2206-2221.
259. Prabakaran D, Ashokkumar N. Protective effect of esculetin on hyperglycemia-mediated oxidative damage in the hepatic and renal tissues of experimental diabetic rats. *Biochimie*, 2013, 95:366-373.
260. Baş H, Pandır D. (2016) Yozgat'ta Tarımı Yapılan Ve Çokça Tüketilen Madımak (*Polygonum cognatum*) Bitkisinin Antioksidan Kapasitesi Ve H₂O₂'nin İnsan Eritrositlerinde Meydana Getirdiği İn Vitro Toksik Etki Üzerine Koruyucu Rolü. Uluslararası Bozok Sempozyumu 5-7 Mayıs 2016.
261. Richman P.G, Meister A. (1975). Regulation of gamma-glutamyl-cysteine synthetase by nonallosteric feedback inhibition by glutathione. *Journal of Biological Chemistry*, 250(4), 1422- 1426.
262. Konukoğlu D, Akçay T. (1995). Glutasyon metabolizması ve klinik önemi. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, 15(4), 214-218.
263. Seghrouchni I, Draï J, Bannier E, Rivière J, Calmard P, Garcia I, Orgiazzi J, Revol A. (2002). Oxidative stress parameters in type I, type II and insulintreated type 2 diabetes mellitus; insulin treatment efficiency. *Clinica Chimica Acta*, 321.1: 89- 96.
264. Yoshida K, Hirokawa J, Tagami S, Kawakami Y, Urata Y, Kondo T. (1995). Weakened cellular scavenging activity against oxidative stress in diabetes mellitus: regulation of glutathione synthesis and efflux. *Diabetologia*, 38(2), 201-210.
265. Giugliano D, Ceriello A, Paolisso G. (1996). Oxidative stress and diabetic vascular complications. *Diabetes care*, 19(3), 257-267.

266. Yegin S.C, Mert N. "Investigation on the Hba1c, MDA, GSH-Px and SOD levels in experimentally diabetic rats." *Yüzüncü yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi* 24.2 (2013): 51-54.
267. Mudge BP, Harris C, Gilmont RR, Adamson BS, Rees RS. Role of glutathione redox dysfunction in diabetic wounds. *Wound Repair and Regeneration*, 2002, 10:52-58.
268. Elmalı E, Altan N, Bukan N. Effect of the sulphonylurea glibenclamide on liver and kidney antioxidant enzymes in streptozocin-induced diabetic rats. *Drugs in R & D*, 2004, 5:203-208.
269. Garg MC, Chaudhary DP, Bansal DD. Effect of vitamin E supplementation on diabetes induced oxidative stress in experimental diabetes in rats. *Indian J Exp Biol.* 2005; 43(2): 177-180.
270. Mao GD, Thomas PD, Lopaschuk GD, Poznansky MJ. Superoxide dismutase (SOD)-catalase conjugates. Role of hydrogen peroxide and the Fenton reaction in SOD toxicity. *Journal of Biological Chemistry*, 1993, 268:416-420.
271. Takeshita F, Murai K, Iyama S, Ayukawa Y, Suetsugu T. Uncontrolled diabetes hinders bone formation around titanium implants in rat tibiae. A light and fluorescence microscopy, and image processing study. *Journal of Periodontology*, 1998, 69:314-320.
272. Tuzcu Z, Gençoğlu H., Tuzcu M, Orhan C, Ağca C. A, Şahin K. Diyabetik Sıçanlarda Taurinin Kalp Dokusu Antioksidan Düzeyleri ile NF-κB ve Nrf2 Sinyal Yolakları Üzerine Etkisi. *Firat University Journal of Health Sciences (Veterinary)* 2018, Cilt 32, Sayı 2, Sayfa(lar) 105-110.

EKLER

EK-1. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı:	Eray ONAY
Doğum tarihi:	19.08.1984
Doğum Yeri:	ERZURUM
Medeni Hali:	BEKAR
Uyruğu:	T.C.
Adres:	Atatürk Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi
Tel:	0536 649 99 75
Faks:	
E-mail:	erayonay84@gmail.com
Eğitim	
Lise:	Erzurum Lisesi
Ön Lisans:	
Lisans:	Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji
Yüksek lisans:	Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Veterinerlik Biyokimya
Yabancı Dil Bilgisi	
İngilizce:	Orta
Almanca:	
Rusça:	
Üye Olunan Mesleki Kuruluşlar	
İlgi Alanları ve Hobiler	

EK-2. ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU

EK-2. ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ

ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU

Yüksek Lisans Tezi olarak Doç. Dr. Betül APAYDIN YILDIRIM danışmanlığında sunulan "Diyabetik Ratlarda Madımak (*Polygonum cognatum* Meissn.) Etanol Ekstraktının Bazı Biyokimyasal Parametreler ve Histopatolojik Değişimler Üzerine Etkisi" başlıklı çalışmanın tarafımızdan bilimsel etik ilkelere uyularak yazıldığını, yararlanılan eserlerin kaynakçada gösterildiğini, Sağlık Bilimleri Enstitüsü tarafından belirlenmiş olan Turnitin Programı benzerlik oranlarının aşılmadığını ve aşağıdaki oranlarda olduğunu beyan ederiz.

Tez Bölümleri	Tezin Benzerlik Oranı (%)	Maksimum Oran (%)
Giriş	4	15
Genel Bilgiler	16	30
Materyal ve Metod	27	35
Bulgular	9	10
Tartışma	6	15

Beyan edilen bilgilerin doğru olduğunu, aksi halde doğacak hukuki sorumlulukları kabul ve beyan ederiz. 19 / 06/ 2019


Öğrenci Adı-Soyadı

İmza

Eray ONAY


Danışman Adı-Soyadı

İmza

Doç. Dr. Betül APAYDIN YILDIRIM

* Tez ile ilgili YÖKTEZ'de yayınlamasına ilişkin bir engelleme var ise aşağıdaki alanı doldurunuz.

Tezle ilgili patent başvurusu yapılması / patent alma sürecinin devam etmesi sebebiyle Enstitü Yönetim Kurulunun .../.../... tarih ve sayılı kararı ile teze erişim 2 (iki) yıl süreyle engellenmiştir.

Enstitü Yönetim Kurulunun .../.../... tarih ve sayılı kararı ile teze erişim 6 (altı) ay süreyle engellenmiştir.

EK-3. ETİK KURUL ONAY FORMU



T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı

Sayı : 75296309-050.01.04-E.1600267147
Konu : HADYEK Kararı.

10.11.2016

VETERİNER FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

İlgi : 19.10.2016 tarihli ve 36643897-000-E.1600244918 sayılı belge.

İlgide kayıtlı yazınız; Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulumuzun 04.11.2016 tarih ve 7 sayılı Oturumunda Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başvuru Formu ve ekli belgeleri, gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemler dikkate alınarak incelenmiş ve aşağıya çıkarılan 150 no'lu karar ile sözkonusu araştırma çalışmasının yürütülmesinin etik kurallarına uygun olduğuna mevcut oy birliğiyle karar verilmiştir.

Bilgilerinize arz ederim.

Toplantı Tarihi: 04.11.2016

Toplantı Sayısı : 7

KARAR NO 150: Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dekanlığı, Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd.Doç.Dr.Betül APAYDIN YILDIRIM'ın yürütücülüğünde, Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dekanlığının Biyokimya Anabilim Dalı, Enzimoloji Laboratuvarında yürütülecek olan "Diyabetik Ratlarda Madımak (*Polygonum cognatum* Meissn.) Ekstraktının Biyokimyasal Parametreler Üzerine Etkisi" başlıklı araştırma çalışması ile ilgili Veteriner Fakültesi Dekanlığının 19.10.2016 tarih ve 36643897-000-E.1600244918 sayılı yazısı ile ekleri görüşüldü.

Yapılan görüşmelerden sonra; adı geçen araştırma çalışmasının yürütülmesinin, etik kurallarına uygun olduğunun, mevcut oy birliği ile kabulüne; karar verildi.

Prof.Dr. Fikret ÇELEBİ
Kurul Başkanı

Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi 25240 Erzurum
Tel: +90 442 2317222
Elektronik A.g. <http://www.atuni.edu.tr/birim/veteriner-fakultesi>

Bilgi: Mehmet KÖCA
Faks: +90 442 2317244
E-Posta: vetfak@atuni.edu.tr

Kep Adresi: atunai@k01.kep.tr

