

T.C.  
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ÇUHA ÇİÇEĞİ (QENOTHERA BIENNİS ) YAĞININ DİABETİK  
RATLARDA BAZI HORMON VE BİYOKİMYASAL  
PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİSİ**

Öğretmen İlyas KOÇ  
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI  
(VETERİNER PROGRAMI)  
YÜKSEK LİSANS TEZİ

1.DANIŞMAN

Prof. Dr. Nihat MERT

2.DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Kıvanç İRAK

Van – 2016

T.C.  
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ÇUHA ÇİÇEĞİ (QENOTHERA BIENNİS ) YAĞININ DİABETİK  
RATLARDA BAZI HORMON VE BİYOKİMYASAL  
PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİSİ**

Öğretmen İlyas KOÇ  
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI  
(VETERİNER PROGRAMI)  
YÜKSEK LİSANS TEZİ

1.DANIŞMAN  
Prof. Dr. Nihat MERT

2.DANIŞMAN  
Yrd. Doç. Dr. Kıvanç IRAK

Bu çalışma Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Başkanlığı tarafından 2015-  
SBE-YL035 nolu proje olarak desteklenmiştir.

T.C.  
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ÇUHA ÇİÇEĞİ (QENOTHERA BIENNIS ) YAĞININ DİABETİK RATLARDA  
BAZI HORMON VE BİYOKİMYASAL PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİSİ**

Öğretmen İlyas KOÇ  
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI  
(VETERİNER PROGRAMI)  
YÜKSEK LİSANS TEZİ

Jüri Başkanı  
Prof. Dr. Nihat MERİT

  
Üye

Yrd. Doç. Dr. Bahat COMBA

  
Üye

Yrd. Doç. Dr. Mustafa Oğuzhan  
KAYA

TEZ KABUL TARİHİ

19/12/ 2016

II

## TEŞEKKÜR

Tez çalıŐmalarım sırasında yoğun çalıŐmalarına rağmen hiçbir zaman maddi manevi desteğini esirgemeyen, özveriyle her konuda bana destek olan Danışman Hocam Sayın Prof. Dr. Nihat MERT ve Yrd. Doç. Dr. Kıvanç İRAK'a bilimsel desteklerini esirgemeyen Anabilim Dalımızın değerli Öğretim Üyelerine, tezimin laboratuvar aşamasında yardımlarını gördüğüm Yrd.Doç.Dr.Serkan YILDIRIM'a, AraŐ.Gör. Mustafa ÖZBEK'e, AraŐ.Gör.Meriç BOYNUKARA'ya, çalıŐmama maddi destek veren Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Başkanlığı'na, özellikle yaŐamımın her anında manevi destek ve güven aileme teŐekkürlerimi sunmayı zevkli bir borç bilirim.



## İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay.....	II
Teşekkür.....	III
İçindekiler.....	IV
Simgeler ve Kısaltmalar.....	VI
Tablolar Listesi.....	VII
Şekiller Listesi.....	VIII
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Diabetes mellitus.....	2
2.1.1. Diabetes mellitus'un teşhisi.....	2
2.1.2. Diabetes mellitusun epidemiyolojisi.....	3
2.1.3. Diabetes mellitusun sınıflandırılması.....	4
2.1.4. Deneysel diyabet oluşturulması.....	6
2.2. Çuha Çiçeği.....	6
2.3.Çuha Çiçeği Yağı.....	8
2.3.1.Çuha çiçeği yağının kullanım alanları.....	9
2.4. Kan Şekeri (Kan Glukozu).....	10
2.5.Kolesterol.....	11
2.6. Trigliserit.....	13
2.7. Yüksek Dansiteli Lipoprotein (HDL).....	13
2.8.Düşük Dansiteli Lipoproteinler (LDL).....	14
2.9.Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein (VLDL).....	14
2.10.Total Lipit.....	15
2.11.Östrojen.....	16
2.12.Progestron.....	17
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	20
3.1. Gereç.....	20
3.1.1. Hayvan materyali ve grupların oluşturulması.....	20
3.1.2. Kullanılan alet ve malzemeler.....	21
3.1.3. Kimyasal maddeler.....	21
3.2. Yöntem.....	21
3.2.1. Deneysel diyabet oluşturulması.....	21

3.2.2.Çuha çiçeği yağının uygulanması.....	22
3.2.3. Kan örneklerinin alınması .....	22
3.2.4. Analizler .....	23
3.2.5. Glukoz tayini .....	22
3.2.6. Kolesterol analizi.....	22
3.2.7.Trigliserid tayini .....	23
3.2.8. LDL tayini .....	24
3.2.9. VLDL tayini .....	24
3.2.10.HDL tayini.....	24
3.2.11.Total lipit tayini .....	25
3.2.12.Östrojen tayini .....	26
3.2.13.Progestron tayini.....	26
3.3. Verilerin İstatistik Analizi .....	27
4. BULGULAR .....	28
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	34
ÖZET.....	45
SUMMARY .....	46
KAYNAKLAR.....	47
ÖZGEÇMİŞ .....	55
EK-1 Araştırma Başvuru Onay Belgesi .....	56
EK-2 YYÜ Deney Hayvanları Yerel Etik Kurulu Araştırma Kesin Sonuç Onay Belgesi ....	57
EK-3 İntihal Raporu .....	58

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>DM</b>	: Diabetes Mellitus
<b>LDL</b>	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
<b>HDL</b>	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
<b>VLDL</b>	: Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
<b>STZ</b>	: Streptozotosin
<b>l</b>	: Litre
<b>mg</b>	: Miligram
<b>ng</b>	: Nanogram
<b>ml</b>	: Mililitre
<b>dl</b>	: Desilitre
<b>Epo</b>	: Evening primrose oil
<b>μmol</b>	: Mikromol
<b>M</b>	: Molar
<b>g</b>	: Gram
<b>μl</b>	: Mikrolitre
<b>mcg:</b>	: mikrogram
<b>GLA</b>	: Gama linoleik asit
<b>μl</b>	: Mikrolitre
<b>DKA</b>	:Diyabetik Ketoasidoz
<b>HHS</b>	:Hiperozmolar Hiperglisemik Sendrom
<b>WHO</b>	:Dünya Sağlık Örgütü
<b>TG</b>	:Trigliserit

## TABLÖLAR LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> Oral glukoz tolerans testi ve açlık kan şekeri ölçümlerinin özeti .....	3
<b>Tablo 2.</b> Tip 1 DM'un etyolojik sınıflandırılması .....	5
<b>Tablo 3.</b> Kontrol, diyabet, çuha çiçeği yağı ve diyabet+çuha çiçeği yağı grubu ratlara ait HDL, Trigliserit, LDL, glukoz, kolesterol, total lipit, VLDL, östrojen, progesteron düzeyleri .....	28





## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.Çuha çiçeği (Oenothera biennis).....	7
Şekil 2.Linolenik asit ve Linoleik asit'in kimyasal bileşenleri.....	8
Şekil 3.Kan glukoz seviyesinin hormonlar tarafından düzenlenmesi .....	11
Şekil 4.Östrojenin kimyasal formülü .....	17
Şekil 5.Asetil KoA'dan steroid hormon sentezi.....	17
Şekil 6.Progesteronun kimyasal formülü .....	19
Şekil 7. Kontrol, diyabet, çuha çiçeği yağı, diyabet+ çuha çiçeği yağı gruplarındaki HDL düzeyinin grafiksel gösterimi .....	29
Şekil 8.Kontrol, diyabet, çuha çiçeği yağı, diyabet+çuha çiçeği yağı gruplarındaki Trigliserit düzeyinin grafiksel gösterimi .....	29
Şekil 9.Kontrol, diyabet, çuha çiçeği yağı, diyabet+ çuha çiçeği yağı gruplarındaki LDL düzeyinin grafiksel gösterimi .....	30
Şekil 10.Kontrol, diyabet, çuha çiçeği yağı, diyabet+ çuha çiçeği yağı gruplarındaki glukoz düzeyinin grafiksel gösterimi .....	30
Şekil 11.Kontrol, diyabet, çuha çiçeği yağı, diyabet+ çuha çiçeği yağı gruplarındaki kolesterol düzeyinin grafiksel gösterimi .....	31
Şekil 12.Kontrol, diyabet,çuha çiçeği yağı, diyabet+ çuha çiçeği yağı gruplarındaki total lipid düzeyinin grafiksel gösterimi.....	32
Şekil 13.Kontrol, diyabet, çuha çiçeği yağı, diyabet+ çuha çiçeği yağı gruplarındaki VLDL düzeyinin grafiksel gösterimi .....	32
Şekil 14.Kontrol, diyabet, çuha çiçeği yağı, diyabet+ çuha çiçeği yağı gruplarındaki östrojen düzeyinin grafiksel gösterimi .....	33
Şekil 15.Kontrol, diyabet, çuha çiçeği yağı, diyabet+ çuha çiçeği yağı gruplarındaki progesteron düzeyinin grafiksel gösterimi .....	33

## GİRİŞ

Diabetes mellitus (DM); insülin salgılanmadaki yetersizlik ve hedef dokularda insüline karşı gelişen direnç ile karakterize, genetik kökenli, morbidite ve mortalitesi yüksek olan, karbonhidrat, protein ve lipid metabolizmaların hasarı ile seyreden metabolik hastalıklardan biridir (Walter ve ark., 1991; Seghrouchni ve ark., 2002). Bozulan glukoz kullanımı başta kan damarları ve sinirler olmak üzere vücutta birçok sistemi ciddi biçimde hasara uğratmakta ve hiperglisemi tablosunu ortaya çıkarmaktadır (Phillips ve ark., 2004).

Günümüz ilaçlarının birçoğu doğrudan veya dolaylı olarak bitkilerden elde edilmektedir. Bitkisel kaynaklı birçok aktif madde ve onların ticari preparatları DM ile ilgili çalışmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu yüzden bitkiler, antidiyabetik etkili yeni ilaçların keşfinde önemli bir kaynak oluşturmaktadır.

Çuha çiçeği yağı, *Oenothera biennis* bitkisinin tohumlarından elde edilen, esansiyel yağ asitleri (linoleik asit, gama linoleik asit) ile bazı fenolik karakterdeki bileşikler yönünden oldukça zengindir. Yapısındaki önemli bileşikler sayesinde kalp-damar sistemi, solunum sistemi, bağışıklık sistemi, sinir sistemi, üro-genital sistem hastalıklarında geniş bir kullanım alanı bulunmaktadır.

Streptozotosin veya alloxan ile oluşturulan deneysel diyabet modelleri, diyabet komplikasyonlarının incelenmesi ve tedavi yaklaşımlarının belirlenmesinde büyük önem taşımaktadır. Bu tez çalışmasıyla diyabet oluşturulmuş ratlarda çuha çiçeği yağının kandaki glukoz, lipid metabolizması ile ilgili parametreler ve östrojen, progesteron gibi steroid hormonlar üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Diabetes Mellitus (DM)

Diabetes Mellitus, insülin hormonunun mutlak yokluğu ya da insülin etkisinin azalması sonucu gelişen akut komplikasyonlarıyla hiperozmolar hiperglisemik sendrom (HHS),diyabetik ketoasidoz (DKA) ve hipoglisemi ile ölüme neden olan, kronik komplikasyonlarıyla (retinopati, nefropati, nöropati, arterioskleroz, kardiovasküler yan etki, beyin atardamalarında değişimler ve bunlara bağlı hemoraji ve trombozlar) yaşam kalitesini azaltan, karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasının bozulmasıyla birlikte seyreden kronik metabolik bir hastalıktır.

Diyabet, klinik olarak hiperglisemiye bağlı polidipsi, poliüri, polifaji, kilo kaybı gibi belirtilerle tanınabilmekle birlikte hayati önem taşıyan sonuçları, hiperglisemi ile seyreden ketoasidoz veya hiperozmolar komadır. DKA, enerji kaynağı olarak yağların kullanılması, kanda keton cisimciklerinin miktarının artması (ketonemi) ve kanın pH'sının düşmesi ile, hiperozmolar koma ise insülin direnci sonunda oluşan ve kan glukoz düzeyinin yükselmesi ile karakterizedir. Hiperozmolar koma durumlarında hasta hızla su kaybeder, böbrek fonksiyonları zayıflar ve sonunda komaya girer (Mckee ve Mckee, 1999).

#### 2.1.1.Diabetes mellitus' un teşhisi

Tip 1 diyabet ve çoğu Tip 2 diyabet vakalarında hastalarda çok sık idarara çıkma ve aşırı su içmenin yanında kilo kaybının oluşması sonucunda şikayet talepleri üzerine diyabet teşhisi konulur. Bu semptomların şiddeti zamanla artar. Diyabet teşhisi yeni konulan hastaların yaklaşık %25'i, diyabet tanısı konulduğunda diyabetik ketoasidoz da gelişmiş durumdadır. Rastgele yapılan bir sağlık taraması ya da yapılan herhangi bir check-up sırasında kan şekerinin yüksek çıkması ve görme bozukluklarının ya da sebebi bilinmeyen yorgunluk hissinin meydana gelmesi bu tip durumlar diyabete işaret eder. Diyabet tanısı çoğunlukla, hastanın diyabetin neden olduğu durumlardan yani kalp krizi, inme, nöropati, yara iyileşmesinin süresinin uzaması ya da ayakta oluşan yaralar, çeşitli görme bozuklukları, çeşitli mantar enfeksiyonları gibi yakınması ile konulur.

Diabetes Mellitus'un teşhisinde;

1.Günün bilinmeyen bir saatinde ölçümü yapılan kan glukoz seviyesinin 200 mg/dl'nin üzerinde seyretmesi,

2.Açlık durumunda ise 126 mg/dl'nin seviyesinden yüksek olması, aşırı yeme, çok susayıp su içme ve çok fazla idrar yapma gibi diyabet hastalığının belirgin semptomlarının görülmesi veya görülmemesi,

3.Farklı iki zaman diliminde ölçümü yapılan tokluk kan glukoz düzeyinin 140 mg/dl 'den yüksek olması

4.Kuşku durumunda yemekten bir saat sonrasında alınan kan örneğinde 160 mg/dl ve yapılan test esnasında diğer numunelerden herhangi birinde kan glukozunun 200 mg/dl üzerinde olması gibi semptomlar önemli ipuçları arasında yer almaktadır (Govindarajan ve ark., 2006).

**Tablo1.**Oral glukoz tolerans testi ve açlık kan şekeri ölçümlerinin özeti (Anonim,2016a)

Açlık kan şekeri (mg/dL)	75 g glukoz yüklemesinden 2 saat sonraki kan şekeri (mg/dL)		
	<140	140-<200	≥200
<110	<b>NORMAL</b>	<b>BOZULMUŞ GLUKOZ TOLERANSI</b>	<b>DİYABET</b>
≥110-<126	<b>BOZULMUŞ GLUKOZU</b> <b>AÇLIK</b>		
<126			
≥126			

### 2.1.2.Diabetes mellitusun epidemiyolojisi

Nüfus artışı, sağlıksız beslenme alışkanlıkları, obezite, fiziksel inaktivitede artışlar, yaşlanma gibi sebepler diyabetli hasta sayısının artmasına neden olmaktadır (İrak,2014). DM dünya genelinde insan sağlığını tehdit eden önemli

hastalıklardan biridir (WHO, 1998). Ülkemizde, dünya sağlık örgütü tarafından desteklenen “Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Projesi” ile ilgili olarak 1999 yılında yapılan çalışmalarda diyabetli hasta yüzdesi %7.2 olarak bildirilmiştir. Tip2 diyabetikler %2.5–6 civarındadır (The Turdep Group, 2002).

Diyabet Fedarasyonu tarafından 2025 yılında Tip 2 diyabetli hasta sayısının 334 milyona yükseleceğini tahmin edilmektedir (Gren, 2003). Gelecekte bir diyabet epidemisinin ortaya çıkabileceği tartışılmaktadır (Barry ve ark., 2004).

### **2.1.3. Diabetes mellitusun sınıflandırılması**

Normal diyabet sınıflandırılmasının hem klinik bulguları ve tanımlayıcı ölçütlere dayanan diyabet bölümlerini, hem de nedensel gruplandırılmayı içermesi önerilir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO)’nun 1998’de yeniden yaptığı diyabet gruplandırmasına göre; “İnsüline bağımlı diyabet” ve “insüline bağımlı olmayan diyabet” tanımlaması tedaviye dayalı bir gruplandırmayı yansıttığı ve belirsizliğe sebep olduğundan kullanılması bırakılmıştır. Onun yerine Tip 1 ve Tip 2 diyabet kavramları kullanılmaya başlanmıştır. Tip 1 ketoasidoza eğilimli, idiyopatik ya da otoimmün kaynaklı beta hücresinin hasar görmesi sonucu gelişen diyabet vakalarını kapsar. Tip 2 diyabet ise insülin salgısının eksikliği ile insülin direncinin eş güdümlü olarak etkili olduğu diyabet formudur (Durna, 2002; Onat ve ark.,2006). WHO tarafından 2004 yılında yapılan sınıflandırmaya göre diyabet, etiyolojik yönden Tip 1 (insüline bağımlı), Tip 2 (insüline bağımlı olmayan), gestasyonel DM ve diğer özgül tipler olmak üzere dört gruba ayrılmıştır (Aksak, 2010).

#### **Tip 1 Diabetes Mellitus**

Diyabet hastalarının %10-20’sini oluşturan Tip 1 DM, pankreastaki beta hücrelerinde oluşan hasar sonucu görülür. Tip 1 DM’un etiyolojisinde genetik yatkınlık ve çevresel faktörler sorumlu tutulmaktadır. Hastalık genelde çocukluk çağında ve ergenlik döneminde başlamaktadır (Epsenbbrath, 1986). Tip 1 DM’nin etiyolojik olarak Tablo.2 ’deki gibi sınıflandırılmaktadır.

**Tablo 2.**Tip 1 DM'un etyolojik sınıflandırılması (Warran ve ark., 1994).

<b>a-</b> Pankreas beta hücrelerinin otoimmün hasarı
<b>b-</b> Poliglandular otoimmün sendrom tip (Schmidt sendromu)
<b>c-</b> Virüslerin sebep olduğu beta hücre yıkımı: konjenital rubella, koksaki B, sitomegalovirüs.
<b>d-</b> Akut pankreatik, kronik tekrarlayıcı pankreatik, pankreas kanseri, konjenital pankreas hipoplazisi ve pankreatektomiye bağlı pankreas doku kaybı.
<b>e-</b> Pankreas beta hücresinde yıkıma sebep olan kimyasal ajanlar
<b>f-</b> Genetik sendromlar, Friedrich ataksisi.
<b>g-</b> Nedeni kesin olarak saptanmayan insülinin salgısının azalması

Tip 1 diyabette insülin salgılanamadığından dışarıdan alınması gerekmektedir. İnsülin eksikliğinde meydana gelen hiperglisemi tablosunda, enerji elde etmek için yağ asitleri kullanılır. Yağ asitlerinin yıkımı sonucunda fazla miktarda keton cisimcikleri ve asetoasetat oluşur. Bu durum ketoasidoz olarak tanımlanır ( McKee ve McKee, 1999).

### **Tip 2 Diabetes Mellitus**

Tip 2 diyabet, genelde 40 yaşından sonra meydana gelen, yaşlandıkça ortaya çıkma sıklığı artan, diyabet semptomlarının hafif olduğu, bazen de hiç olmadığı, kronik komplikasyonların sıklıkla görüldüğü ve dünyada en çok görülen diyabet tipidir. Obezite, dokularda insülinin kullanılamaması (insülin direnci) ve insülin salgısının eksikliği ile karakterizedir. Diyabet hastalarının tümünde yaklaşık olarak %90'ı Tip 2 diyabetlidir. Diyabet epidemiyolojisi çalışmaları Tip 2 diyabetin çocukluk evresi de dahil olmak üzere her yaş grubunda görülme sıklığı artmaktadır. Doymuş yağlarca zengin besinlerin fazla kullanılması, durgun hayat ve obezite Tip 2 diyabetle ilgili olan etmenlerdir (Durna, 2002; Onat ve ark.,2006).

**Gestasyonel diyabet:**Gebelik sırasında başlayan, glukoz intoleransı ve hiperglisemi ile kendini gösteren diyabet tipidir. Obezite, glukoz intoleransı, ailedeki diyabet geçmişi, gebelik yaşı (>30) gestasyonel diyabet oluşmasındaki başlıca risk faktörleridir. Gestasyonel diyabetten hem anne hem de bebek etkilenmektedir (Çelik, 2012).

**Diğer diyabet tipleri (Sekonder diyabet):**Daha az görülen bu alt grupta,  $\beta$ - hücre fonksiyonunun genetik kusurlar sonucu bozulması ve insülin etkisindeki genetik defektler, ekzokrin pankreas hastalıkları, akromegali, Cushing's hastalığı ve

glukagonom gibi endokrinopatiler,  $\beta$ -hücre aktivitesini bozan ilaçlar ve hormonlar, insülin etkisini bozan ilaçlar (glukokortikoidler, tiazidler,  $\beta$ -adrenerjikler), enfeksiyonlar, diyabetin immun sistem aracılığı ile olan ve nadir görülen formları ile Klinefelter, Down ve Porfiria gibi diyabet ile ilişkili genetik sendromlar etkili olmaktadır (Onat ve ark., 2006).

#### **2.1.4. Deneysel diyabet oluşturulması**

Farklı türdeki hastalıkların patogenezinin anlaşılabilmesi, hastalıklardan korunma ve tedavi olanaklarının incelenmesi için deneysel olarak oluşturulmuş hayvan modelleri daha çok tercih edilir. Deneysel diyabet oluşturulması için cerrahi, kimyasal, viral, genetik vb. modeller tercih edilmektedir. Bu metodlardan en fazla tercih edileni kimyasal ajanların kullanılmasıyla oluşturulan diyabet modelleridir.

Laboratuvar hayvanlarında deneysel diyabet oluşturulmasında daha çok streptozotosin (STZ) ya da alloxan tercih edilmektedir. STZ ve alloxan pankreatik  $\beta$  hücrelerine olan spesifik toksisiteleri sebebiyle diyabetojenikajan olarak kabul görürler; ancak STZ daha spesifik  $\beta$ -hücre sitotoksitesine sahip olduğundan laboratuvar çalışmalarında daha fazla kullanılmaktadır (Öztürk ve ark., 1996).

Streptozotosin, N-(Methylnitrosocarbamoyl)- $\alpha$ -D-glikozamin yapısında sahiptir. Suda ve alkolde çözünebilen, açık sarı renge bir maddedir. Daha önceden antibiyotik olarak kullanılırken STZ'nin kanserojen bir etkisi ortaya konmuştur. Günümüzde STZ, deneysel diyabet oluşturmak amacıyla kullanılmaktadır. STZ, GLUT-2 glikoz transporter yoluyla  $\beta$  hücrelerine seçici özellik gösterir ve bu da nitrik oksit, alkilasyon veya DNA fragmantasyonu yoluyla DNA hasarı oluşturur. Belirli oranda STZ uygulamasının, yetişkin sıçanlarda insüline bağımlı diyabete, yeni doğmuş sıçanlarda ise insülin bağımsız diyabete neden olduğu belirtilmiştir (Öntürk ve Özbek, 2007).

#### **2.2.Çuha çiçeği**

Çuha çiçeği (*Oenothera biennis*), *Onagraceae* ailesine bağlı iki yıllık bir bitkidir. Anavatanı Kuzey Amerika'dır ama Asya ve Avrupa'nın bazı bölgelerinde de bulunur. Sarı renkli ve güzel kokulu çiçekleri vardır. Çiçeklerini akşam açtığı için bu çiçeğe akşam sefası da denilmektedir. Kötü iklim koşullarında, kumlu topraklarda, yol kenarlarında, meralarda veya açık alanlarda yetişir. Bu bitkinin öncelikli kullanım alanı

tohumlarından yağ edilmesidir. Elde edilen uha çiçeği yağı gıda takviyesi olarak kullanılmaktadır (NTP, 2009).

uha ieği bitkisinin; gecesevası, yabani gecesevası, kır uha çiçeği, ateş bitkisi, gece yakı otu, kralların panzehiri ve geniş an çiçeği gibi isimleri de bulunmaktadır. Çiçeğin güçlü yapası vardır ve yukarı doğru gelişir. Yaprakları mızrak şeklinde ve st kısımları keskin olup yapraklarının uzunluğu 3-15 cm aralığındadır. Bitkinin sülfür sarısı rengindeki güzel kokulu çiçekleri haziran ayından ocak ayına kadar açar (şekil1). Her çiçeğin dört tane ta yaprağı bulunur. Bunlar yaklaşık olarak 2,5-5 cm genişliğindedir (Alice, 1911).



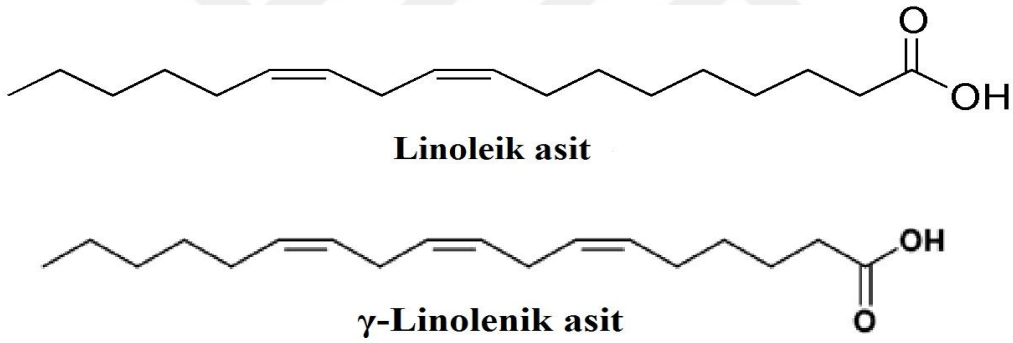
**şekil1.** uha ieği (*Oenothera biennis*) (Anonim,2016b).

uha ieği, ticari amaçlı olarak Amerika'nın kuzeyi ile Kanada'nın (*Nova Scotia* ve *Ontario*) ve Birleşik Devletler'in doğu bölgesinde ılıman iklim kuşağının etkili olduğu alanlarda yetiştirilmektedir. uha ieği yağının üretimi ise en çok in'de olmaktadır.



### 2.3.Çuha Çiçeği Yağı

Çuha çiçeği yağı, çuha çiçeği bitkisinin (*Oenothera biennis*) tohumlarının soğukta sıkılması veya solvent ekstraksiyonu methoduyla elde edilir (Blumenthal ve ark., 2003). İşlenmemiş haldeki çuha çiçeği yağı, özüt olarak aralarında tokoferollerinde bulunduğu yüksek miktarda antioksidan kapasitesine sahiptir. Tokoferoller damıtma aşamasında ayrılır (Jennifer ve ark., 2001). Çuha çiçeği bitkisinin yağı elde edildikten sonra kalan posası, hayvan beslenmede (yemlerde) protein kaynağı olarak kullanılır (Favati ve ark., 1991; Riaz ve ark., 2009). Çuha çiçeğinin tohumları omega-3 yağ asitlerinin türleri olan gama-linoleik asit (GLA), cis-linoleik asit yönünden zengindir (Fugate ve Church, 2004). GLA, aktif bir ve prostaglandin E ve türevlerinin ön maddesi olması nedeniyle klinik farmakoloji alanında çok rağbet gören esansiyel bir yağ asididir (Jennifer ve ark., 2001; Birch ve ark., 2001; NTP,2009).



**Şekil2.**γ-Linolenik asit ve Linoleik asit'in kimyasal yapısı (NTP, 2009).

Çuha çiçeği yağının terapötik etkisi, içeriğindeki yağ asiti bileşenlerinin bağışıklık sistemi üzerindeki doğrudan etkisi ile ilgilidir (Vassiopoulos ve ark., 1997). Aynı zamanda ekinozanoidlerin yani prostaglandinler, sitokinler, sitokin mediatörlerin sentezinin de bu terapötik etkilere direkt etkisi bulunur. Diyetteki omega-3 ve omega-6 esansiyel yağ asitleri, dokularda ekinozanoidlerin etkisini azaltır ve bu etki çeşitli yangısal ve immunolojik olayların patogenezinde rol oynar (Fan ve Chapkin, 1998).

Romatoid artrit, ekzema, enflamatuar bağırsak hastalıkları, multipl sklerozun da aralarında bulunduğu birçok enflamatuar hastalık prostaglandinlerle ilgilidir. Çuha

çiçeği yağı içeriğindeki GLA sayesinde bu hastalıklarda etkili olmaktadır. Yiyeceklerle alınan GLA'nın dalaktaki lenfosit çoğalmasını engellediği belirtilmektedir (Birch ve ark.,2001; İsmail ve ark.,2008). Ayrıca çuha çiçeği yağının, öksürük, astım ve deri hastalıklarında da kullanıldığı bildirilmektedir.(Alice,1911; Hederos ve Berg.,1996).

Linoleik asitin GLA'ya dönüşümü için gerekli olan 6-desaturaz, enflamatuar hastalıklarda, stres durumlarında, yaşlılıkta, diyabet hastalığında, alkol tüketimi olduğunda azalmaktadır. Teorik olarak çuha çiçeği yağı ve diğer GLA içeren yağların gıda takviyesi olarak kullanılması,6-desaturazın azalmasına bağlı durumlarda faydalı olabilmektedir (Favati ve ark.,1991; Kerscher ve Korting, 1992; Hederos ve Berg.,1996; Yoon ve ark., 2002; NTP, 2009).

### **2.3.1.Çuha çiçeğinin kullanım alanları**

Çuha çiçeğinin sağlık için çok faydalı olduğuna inanılmaktadır. Yağ asitleri, prostaglandinlerin üretiminde önemli bir role sahiptir. Neredeyse tüm sistemlerin fonksiyonu prostaglandinler tarafından etkilenmektedir. Bunlar arasında yangı, ağrı, kan basıncı ve hormon üretimi bulunmaktadır. Prostaglandinler kolesterolün metabolize edilmesinde ve aynı zamanda kan damarlarının genişlemesinde görev almaktadır. Çuha çiçeği kullanan kişiler, genel sağlık durumlarında gelişim olduğunu söylemektedirler.

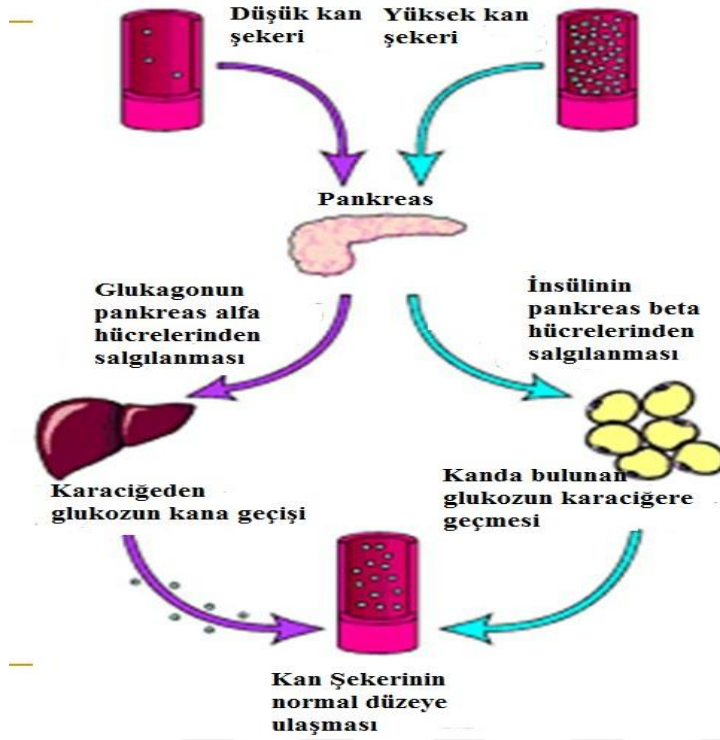
Linoleik asit genellikle vücut tarafından prostaglandinlere dönüştürülür; ancak C vitamini eksikliği, diyabet veya kalp hastalıkları bu süreci durdurabilmekte ama takviye olarak çuha çiçeği yağı kullanılmasının iyi sonuç verdiği bildirilmektedir. Premenstrual tansiyona bağlı düzensiz prostaglandin üretimi çuha çiçeği yağı kullanımı sonucunda düzelme göstermiştir. Çuha çiçeği yağı kullanımı memelerdeki sertliği ve ağrıyı azaltmakta, menopozal semptomların giderilmesinde faydalı olmaktadır. Yapılan çalışmalarda Çuha çiçeği yağı içeren gıda takviyelerinin kullanılması sonucunda iyi kolesterol olarak bilinen HDL oranında artışa, kötü kolesterol olarak adlandırılan LDL miktarının da azaltılmasında yardımcı olduğu bildirilmiştir (Anonim, 2015a).

Çuha çiçeği yağı, meme ağrısı (mastalji), menopozal ve premenstrual semptomlarında, servikal olgunlaşma, doğumun başlaması veya doğumun hızlandırılması gibi kadınların çoğu sağlık problemlerinde kullanılır. DM, kanser, astım, preeklampsi, şizofreni ve dikkat kaybı/hiperaktivite gibi rahatsızlığın tedavisinde çuha çiçeğinin etkisi araştırılması devam etmektedir ( Libster ve ark., 2002).

## 2.4.Kan Şekeri (Kan Glukozu)

Karbonhidratların en küçük yapı taşı olan ve bütün hücreler tarafından kullanılan glukoz kan şekerini oluşturur. Fruktoz ve galaktoz karaciğerde glukozla dönüştükten sonra vücutta kullanılabilir. Sağlıklı bir bireyin kan glukoz konsantrasyonu 70-100 mg/dl'dir. Kan şekeri düzeyi, yemek yedikten sonraki ilk saat içinde 120-140 mg/dl'ye yükselir. Diyetin içeriğine göre, yemek sonrasında kan glukoz seviyesinde görülen artış farklılık gösterebilmektedir. Karbonhidrat emilimi tamamlandıktan iki saat sonra normal seviyesine döner (İrak, 2014).

Basit yapıları karbonhidratlar, kompleks karbonhidratlara kıyasla kan glukoz düzeyini daha hızlı yükseltmektedir. Karaciğer, kan şekerinin metabolizmasında rol oynayan asıl organdır. Yemek sonrası kan şekerinin yükselmesiyle birlikte insülin salınımı artar ve bağırsaklardan emilen glukozun fazlası karaciğer tarafından glikojene çevrilmek suretiyle depolanır. Kan glukoz seviyesini düzenleyen hormonlardan bazıları kan şekerini düşürme yönünde bazıları ise kan şekerini yükseltme yönünde etkili olmaktadır (Şekil 3). Kan glukoz düzeyleri azaldığı zaman pankreasın alfa hücrelerinde salgılanan glukagon hormonu kan şekerini yükseltici yöndeki etkileriyle karaciğerden glikojenin parçalanmasını uyararak kan şekerini artırır. Parçalanma işlemi fosforilaz enzimi kaskat mekanizmasının son etkileneni olarak glukoz-1-fosfatları serbest bırakır. Bu madde glukoz 6 fosfata ve nihayet serbest glukozla dönüştürülerek kana verilir. Acil durumlarda, korku, heyecan ve stres durumlarında ise adrenalın kas glikojeni üzerine etki ederek bireye ani hareket enerjisi sağlar. Karşılaşılan badiyeden kurtulma olanağı verilir. Ayrıca STH, glukokortikoidler ve ACTH kan seviyesinin düzenlenmesinde rol oynarlar. Karbonhidratlardan zengin bir öğünün ardından kan glukoz düzeyi artar buna alimenter hiperglisemi denir. İnsülin hormonu salgılanarak bu geçici kan şekeri yükselmesi ortadan kaldırılır. Açlık kan şekeri kanda 70-110 mg/dl arasında normal kabul edilir (Mert 1996).



Şekil3. Kan glukoz seviyesinin hormonlar tarafından düzenlenlenmesi(Anonim, 2016c).

## 2.5. Kolesterol

Kolesterol sekiz karbondan oluşan, bir tane yan zincire sahip olan dört halkalı bir hidrokarbondur. Hücre membranlarının esas unsurlarından ve steroid hormonlarının temel taşı olarak kritik bir görevi vardır. Ayrıca kolesterol karaciğerde salgılanan ve yağın bağırsaklarda emilimine katkıda bulunan safra asitlerinin temel ögesidir (Rehper,1998). Kolesterol diyetle alınabildiği gibi vücutta da sentezlenmektedir. Beslenme kaynaklı kolesterolün tamamı hayvansal ürünlerden alınır. Kolesterol karaciğer, adrenal korteks, yumurtalık, testisler ve bağırsak epitel hücrelerinde sentezlenebilmektedir (Mert, 1996 ; Karagül ve ark., 2000). Hücre zarlarının tümünde bulunan kolesterol, steroid hormonların ve safra asitleri öncüsü olan yağ türevi bir madde çeşididir. Kolesterolün dolaşım döngüsü karaciğerden hücelere olduğu gibi, hücrelerden karaciğere de olabilmektedir. En karakteristik özelliği steroldür. Hayvanların dokularında kolesterol lipitten meydana gelir, bitkisel dokularda ise kolesterol insan tarafından emilimi kolay sağlanacak biçimde bulunmaz. Kan dolaşımında kolesterol yapısında yağ ve protein bulunan lipoprotein denilen özel

bileşiklerce taşınır (Günay ve ark., 2013). Kanda total ortalama kolesterol düzeyi 211-215 mg/dl'dir (Özer, 2010).

Kolesterol, hayvanlar alemindeki tüm canlıların hücre membranında ve insan metabolizmasında önemli rolü olan organik maddelerdendir. Kanda ve bütün organizmalarda belirli oranda kolesterol mevcuttur. Safra asitleri ile cinsiyet ve adrenal hormonları benzeri bazı steroid hormonların biyosentezinde kolesterol gerekmektedir (Gönç ve ark., 1996).

Normal bir bireyde kolesterol miktarı yaklaşık olarak 150 gramdır. Vücuttaki dışılama ve diğer metabolik faaliyetlerle kaybedilen kolesterolü karşılayabilmek için vücut tarafından günde 750-1500 mg kolesterol salgılanmaktadır. Kolesterol, ince bağırsaklarda (safra asitlerinde olduğu gibi) besinlerle alınan yağ absorpsiyonunu sağlar. Hücre zarlarının ve sinirlerin temel yapı bileşenlerinde biridir, adrenal korteksten salgılanan steroid hormonları ile D vitamininin öncül maddesi olup, üreme dönemindeki memelerin büyüme ve gelişmesi için esas olan bir maddedir ve kolesterolün karaciğerdeki yıkım sonucunda oluşan safra asitleri yağların sindirimi kolaylaştıran önemli maddelerdir (Demirci ve ark., 1996).

İnsanlarda kolesterolün kandaki miktarının artması hiper kolesterolemi şekillendirmekte ve koroner damarlarda artması dolaşım sisteminde atherosklerotik değişikliklerin daha hızlı şekilde oluşmasına neden olmaktadır (Akalin ve ark., 1997). İnsanda kolesterol sentezi feed-back mekanizma ile kontrol edilmektedir. Buna ek olarak beslenmeyle alınan fazla kolesterolün endojen kolesterol sentezinin % 20 azalmasına neden olmaktadır. İnsan vücuduna beslenmeyle alınan kolesterol oranı, intestinal absorpsiyonun düşük olması, endojen sentezin baskısı, sterol sentezinin artması ve dokularda biriktirilen kolesterolün artmasıyla kontrolü sağlanmaktadır. Bundan dolayı beslenmeyle alınan kolesterolün etkisinin pek fazla olmadığı belirtilmektedir. Besinlerle yüksek düzeyde alınan kolesterolü takip aşamasında gönüllülerin sadece %31'inin serum kolesterolünde artma olmuştur. Bununla birlikte çoğu insanda bir kontrol mekanizmasının bulunduğu ve bu mekanizmanın serum kolesterolünü oldukça sabit bir düzeyde tutabildiği sonucu varılmıştır. (Demirci ve ark., 1996).

Kolesterolün yapısı karbonları sırayla numaralanmış dört adet birleşik halka ve D halkasına tutunmuş 8 üyeli dallanmış hidrokarbon zincirinden oluşur (Voet ve Voet, 1995). Kolesterolün hidrofobik yapısından dolayı ya da lipoprotein partikülünün bir bileşeni olarak proteinle birlikte, safradaki fosfolipit ve safra tuzları tarafından çözülmüş halde taşınabilir. Kolesterol diyetle alınabildiği gibi organizmada sentezlenebilir (denovo sentez). Kolesterolün yapım ve yıkım işlemleri karaciğer tarafından yürütülür (Champe ve Harvey., 1997).

## **2.6.Trigliserit**

Trigliseritler dışarıdan alınabildiği gibi vücudumuz tarafından üretilir. Trigliceritler (yağlar, nötral yağlar), önemli biyolojik işlev görürler. Trigliceritler hücrelerin sitoplazmasında yağ formunda depolanır. Vücudumuz enerji gereksinimi duyduğunda bu yağlar kullanıma hazır bir biçimde bulunur. Karaciğerde ise çok az bir kısmı depo edilir. Kolesterol türevi yağlar, fosfolipit ve protein ile beraber paketlenerek düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) biçiminde adlandırılan lipoprotein partiküllerini meydana getirmek için kullanılır. Bu salgılanan tanecikler kana yeni sentezi yapılmış yağ olarak verilirler (Champe ve Harvey, 1997).

Vücudumuzda depolanan lipidlerin önemli bir kısmını trigliseritler oluşturur. Obezitede durumunda oluşan fazla yağlanma sonucunda serum trigliserit düzeyi artış olmuştur (Johnson, 1989).

## **2.7. Yüksek Dansiteli Lipoprotein (HDL)**

HDL total serum kolesterolünün % 20-30'unu oluşturur. Yapısında A-I ve A-II olmak üzere temel iki lipoprotein bulunur (National Heart Lung ve Blood Institute 2013). Yüksek yoğunluktaki lipoproteinler daha küçük moleküller olup plazmada asılı durumda bulunur, karaciğer tarafından metabolize olurlar. HDL arter duvarındaki fazla kolesterolü karaciğere getirip metabolize edilmesini yani vücuttan uzaklaştırılmasını sağlayarak koruyucu görev üstlenir. HDL kolesterolün 45 mg/ dl'nin üzerinde olması istenir (Kelley ve ark ., 2004; Özer, 2010).

Kan kolesterolünün yaklaşık üçte birinin dolaşımı HDL tarafından sağlanır. Bir kısım araştırmacılar HDL'nin kolesterolü arterlerden uzaklaştırıp karaciğere taşıdığını,

bir kısmı da HDL'nin fazla kolesterolü aterosklerotik plaklardan uzaklaştırdığını ve böylece plak oluşumunu engellediğini varsaymaktadır. Bu nedenle HDL "iyi kolesterol" olarak da nitelendirilir (Mert, 1996). Proteinden zengin olup kolesterol ve trigliserit miktarı azdır. Daha küçük partiküllerdir. Yapısı yaklaşık olarak %50 lipid ve %50 protein ihtiva eder (Rehper, 1998).

### **2.8. Düşük Dansiteli Lipoproteinler(LDL)**

LDL total serum kolesterolünün % 60-70'ini oluşturur. Yapısında apo B-100 denilen tek bir lipoprotein bulunur ve en temel aterojenik lipoproteindir (Kelley ve ark 2004, National Heart Lung ve Blood Institute 2013). LDL, plazmada daha büyük moleküllere sahiptir. LDL kolesterol düzeyinin yüksekliği koroner arter duvarlarında plak oluşumuna sebebiyet verir. Kan damarlarının çaplarında daralmaya neden olarak kan akışını engeller. Kan damar hastalıklarında daha sonra bu daralmalar ve plakların embolilere neden olması felce sebebiyet verir (National Heart Lung ve Blood Institute 2013). LDL kolesterol 130 mg/ dl'den düşük olmalıdır (Özer, 2010).

LDL; plazmada bulunan kolesterolün taşınmasında görev alan önemli bir lipoproteindir. Plazmadaki kolesterolün yaklaşık bir değer olarak %70'ni LDL barındırmaktadır (Rehper, 1998). Kolesterolün diğer dokulara dağıtımında rol oynar. Partikülünün büyüklüğü ise 20-25 nm'dir, dansitesi ise 1.019-1.063 g/ml değer aralığındadır. LDL; karaciğerde üretilen VLDL'nin metabolizmasının bir sonucu olarak meydana gelir. LDL VLDL'ye benzerliğinden dolayı LDL'nin VLDL'nin yıkımı sonucunda meydana geldiği açıklanmıştır (Thomson,1990; Murray ve ark., 1993).

### **2.9. Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein (VLDL)**

VLDL, çoğunlukla trigliseritlerden meydana gelmiştir. VLDL'nin yapısı genel olarak karaciğerde sentezlenen trigliseritten ibaret olup bu trigliseritler, tahmini olarak VLDL'nin %55-56'sını oluşturur (Zubay, 1993; Champe ve Hervey ,1994; Mahley ve ark., 1998).

VLDL endojen olarak sentezlenen trigliseritlerin periferik dokulara iletiminde görev alır. Dolaşıma dahil edilen VLDL'ler, tıpkı şilomikronlar gibi büyük oranda trigliseritlerden temizlenir. Bu arada VLDL'den HDL'ye trigliserit, HDL'den VLDL'ye kolesterol transferi olur. Böylece VLDL trigliserit açısından iyice fakirleşirken

kolesterol esteri içeriğinde bir artma meydana gelir. Çapı küçülen ve yoğunluğunda artma meydana gelen VLDL dolaşımdaki LDL'in öncüsüdür (Lehninger ve ark., 1993; Champe ve Hervey, 1994; Mahley ve ark., 1998; Kalaycıoğlu ve ark., 1998).

VLDL'nin sentezi karaciğerde yapılır ve yapısı genellikle trigliseritten oluşur. Temel görevi bu lipiti karaciğerden periferik dokulara taşımasıdır. Yağlı karaciğer, karaciğerin trigliserit sentezi ile VLDL salgılanması arasında bir dengesizlik olduğu durumlarda meydana gelir (Tokullugil ve ark., 1997). Diyet gerektiğinden daha çok yağ asidi içerirse, yağ asitleri karaciğerde trigliserit haline dönüştürülür, oluşan endojen trigliseritler VLDL'lerin yapısına katılırlar. VLDL, karaciğerde sentezlenen trigliserit ve kolesterolü ekstra hepatik dokulara taşır ( Anonim, 2014a).

## **2.10. Total Lipit**

Serumda dolaşan tüm lipitlerin toplamıdır. Normal değeri %500-800 mg kadardır. Kolesterol ve trigliserit, total lipitin içerisinde klinik önemi en çok olan fraksiyonlardır. Kan yağları suda erimedikleri için bedende taşınırken özel proteinlere bağlanarak lipoproteinleri oluştururlar. Lipoproteinler yapılarında protein, trigliserit, fosfolipit, kolesterol, yağ asitleri yağda eriyen vitamin ve steroid içerirler. Kan plazmasında bulunan lipoproteinler yoğunluklarına göre adlandırılırlar. Yağ içeriği %17 fazla olanlar düşük yoğunluklu lipoproteinleri (LDL), oluştururken yağ içeriği düşük olanlar yüksek yoğunluklu lipoproteinleri (HDL) oluştururlar (Günay ve ark., 2013).

Trigliseritler vücudumuzda besin ve enerjinin depo şeklidir. Vücuda alınan ancak yakılamayan besinlerin kalan kısımlarından, organların etrafında ve deri altında biriktirilerek yağ tabakası oluştururlar. Trigliseritler bağırsaktan emilen sindirilmiş besin maddelerinin esterleşmesiyle (yağlaşmasıyla) oluşmaktadır (Kelley ve ark., 2004).

Fiziksel aktivite lipit metabolizmasını ve lipit profilini pozitif etkiler (Özer, 2010). Düzenli fiziksel aktivite vücut ağırlığı ve yağ depolarının azalmasını sağlarken yüksek HDL düzeyinde artış, toplam kolesterolde ve düşük LDL düzeyinde azalmaya sebep olur (Umman ve Kaya, 2001; Kreisberg ve Reusch, 2005).



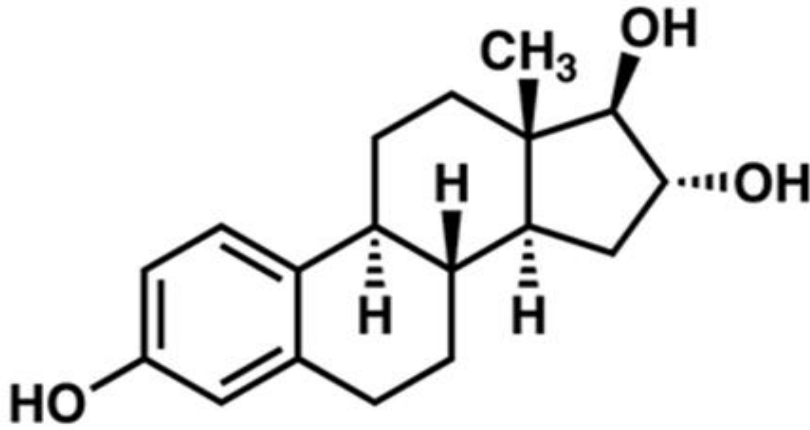
## 2.11.Östrojen

Östrojen, follikülün teka interna hücrelerinden ayrıca dişilerde plasenta, erkeklerde sertoli hücreleri tarafından sentezlenir. Ovaryumdan salınımı yapılan aktif primer östrojen, östradiol hormonudur. Diğer aktif östrojenler ise östron ve östrioldür. Östrojenler inek ve koyunlarda luteolitik etkiye sahiptir (Mert, 1999).

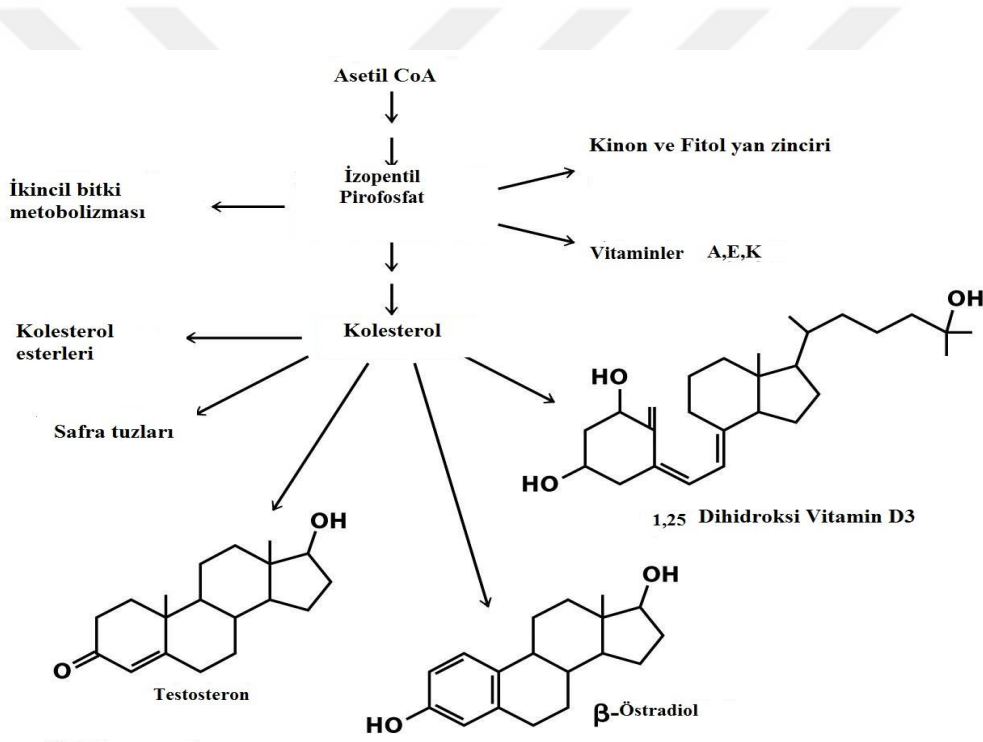
Östrojenlerin sentezinin büyük bir kısmı ovaryum ve testislerde sentezlenir. Ancak küçük bir kısmı adrenal bezler ve periferal dokularda androjenlerin aromatisasyonu ile de sentezlenmektedir. Gebelikte östrojen sentezinden sorumlu yapı plasentadır (Enmark ve Gustafsson, 1999; Gray ve Sharif, 2001). Östrojenin kadınlarda üreme sistemine önemli etkileri bulunmaktadır. Erkeklerde ise çok az üretilmesine karşın spermlerin olgunlaşmasını sağlar (Hess ve ark., 1997).

Östrojenler, erkeklerde ve dişilerde hem reproduktif hem de reproduktif olmayan dokularda büyüme, farklılaşma ve inflamatuvar yanıt gibi çeşitli hücresel fonksiyonları düzenleyen seks steroid hormonlarıdır (Heldring ve ark., 2007). Kolesterolde türeyen 18 karbonlu steroid yapısında bir hormondur. Kadınlarda sekonder seks karakterlerinin oluşumunu şekillendirerek üreme döngüsüne yardımcı olur ve üreme organlarının olgunlaşmasını sağlar. 17- $\beta$  östradiol (E2), östron (E1), ve östriol (E3) olmak üzere üç tipi vardır (Gruber ve Wieser, 2002).

Üreme çağında olan kadınlarda overlerde sentezlenen ve fizyolojik olarak en güçlü yapıya sahip olan östrojen olan 17- $\beta$  östrodiolün, üreme, farklılaşma, hücre proliferasyonu, apoptozis, inflamasyon, metabolizma, homeostazis ve beyin fonksiyonları üzerine etkileri, birçok biyolojik süreçte önemli düzenleyici görevleri yerine getirmektedir (Tsai ve Malley, 1994). Östrojenler seksüel siklusun düzenlenmesinde ve meme ile kemik dokunun gelişiminde rol oynarken memelerde bulunan kanser hücrelerinin büyümesine de neden olmaktadır (Nozaki, 2001).



Şekil4. Östrojenin kimyasal formülü (Anonim, 2016d)



Şekil 5. Asetil KoA'dan steroid hormon sentezi (Anonim, 2016e).

## 2.12. Progesteron

Steroid hormonların hepsi kolesterolden sentezlenirler. Hormon sentezi için gerekli kolesterol çeşitli kaynaklardan temin edilir. Kolesterol, hidroksilasyon ve ayrılma reaksiyonları ile birçok hormonun biyosentezi için önemli olan pregnenolon'a göre değişir. Pregnenolon dehidrojenasyon ve hidrojenasyon ile progesterona dönüşür.

Ayrıca Kalsitrol dışındaki tüm steroid hormonlar progesterondan sentezlenir (Bearden ve Fuquay, 2000; Martin ve Crump, 2003; Kaolman ve Roehm, 2005).

Progesteron dışı cinsiyet steroidi olan progestin (gestagen) ailesinin (progesteron, 17-hidroksiprogestin ve 20 $\beta$ -dihidroprogesteron) en önemli üyesidir (Kaolman ve Roehm, 2005). Progestin ve progestagen terimleri progestasyonel aktiviteli ve progesteron kökenli veya ilgili steroidlerden köken alan steroid yapılar için bir diğerinin yerine kullanılabilir (Romagnoli ve Concannon, 2006).

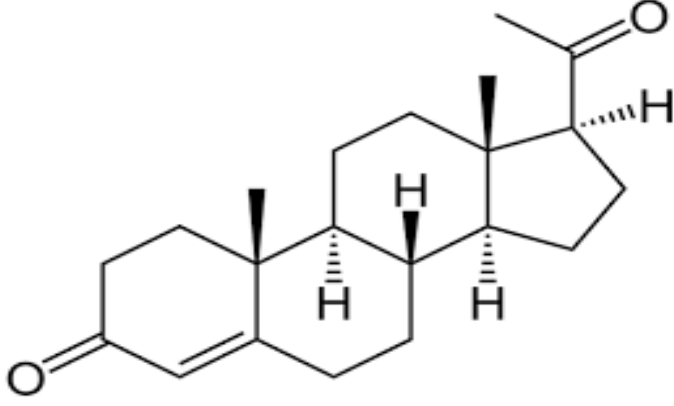
Progesteron hem dışıde fertilizasyon olaylarında rol oynar hem de diğer cinsiyet hormonlarının ve kortikoidlerin sentezinde önemli bir basamak oluşturur (Kaolman ve Roehm, 2005). Progesteron, steroid hormon sentezinin son ürünüdür ve üretildiği en önemli organ korpus luteumdur. İstisnai olarak birkaç türde de progesteron plasentadan üretilir. Hormon, üretildiği organlardan doğrudan kana salgılanır (Mert, 1999).

Progesteron birkaç organda endokrin rol oynamaktadır. Bu organlar uterus, meme bezi, beyin ve kemiktir. Dolayısıyla progesteronun etkileri reproduktif ve reproduktif olmayan şekilde ikiye ayrılabilir. Bunun yanında hormonun etkileri türe ve doza göre de değişiklik gösterebilir. Örneğin, bazı progestinler insanlarda tam olarak progestasyonel etki gösterirken, köpeklerde biraz östrojenik etki gösterebilmektedir. Kimi etkiler düşük farmakolojik dozlarda kimisi de yüksek dozda ve uzun sürede şekillenmektedir (Swan ve ark., 2002; Romagnoli ve Concannon, 2006).

Progesteronun uterustaki doku engelleyici etkisine neden olan T-lenfositleri engelleyerek immuno-supresif etki meydana getirir. Böylece fötusun ana tarafından reddinin engellemesinde rol alır. Bununla beraber, progesteron uygulanacak hayvanlarda genital bir hastalığın bulunmamasına özen gösterilmelidir. Ters durumda ise infeksiyonun şiddeti artabilir. Puberta ve üreme mevsiminin başlangıcı ile postpartum dönemde gözlenen ilk östrusun davranışsal belirtiler görülmesinin ortaya çıkması progesteron eksikliğinden kaynaklanır. Çünkü östrus belirtilerinin meydana gelmesi için hipotalamus, östrojenle uyarılmadan önce belirli bir süre progesteron etkisi ile baskılanmaya ihtiyaç duyar (Sönmez, 2013).

Seksüel siklusun luteal evresinde görev alan progesterinler, uterus endometriyumun maturasyonunda da rol alırlar (Nozaki, 2001). LDL seviyesini düşürüp HDL seviyesini artırarak anti-arterosklerotik etki gösterir. Anjiyotensin II tip reseptörün

ekspresyonunu artırarak vazo konstriksiyonun artmasına neden olmaktadır (Koledova ve Khalil, 2007).



Şekil 6. Progesteronun kimyasal formülü (Anonim,2016d)

### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1 Gereç ve Yöntem

##### 3.1.1. Hayvan Materyali ve Grupların Oluşturulması

Araştırmada, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırmalar Birimi'nden sağlanmış olan 300-350 gram canlı ağırlıkta, 7-8 haftalık, 32 sağlıklı Wistar Albino dişi rat kullanıldı. Deney öncesinde ratların 7 gün süreyle ortama adaptasyonları sağlandı. Araştırmada deneysel uygulamalar laboratuvar hayvanlarının bakım şartlarına (12 saat aydınlık: 12 saat karanlık ve  $24\pm 3^{\circ}\text{C}$ ) uygun olarak yürütüldü. Deneysel uygulamalar süresince ratlara standart ticari rat yemi (pellet yem) ve içme suyu *ad libitum* verildi.

**Birinci Grup:** Kontrol olarak tutulmuş olan 8 adet rata yem ve su dışında herhangi bir madde verilmedi (Kontrol Grubu).

**İkinci Grup:** Sekiz adet rattan oluşan hayvanların deney öncesi kan şekerleri ölçüldü. Ratlara 45 mg/kg tek doz streptozotosin (STZ) (Sigma, USA) pH: 4.5 soğuk sitrat tamponu içinde çözüldü, i.p. yoldan uygulandı (Karabay ve ark., 2006). 72 saat sonra kuyruk veninden alınan kan örneklerinde glukoz düzeyleri, Lever Chek-TD-4222 marka Biosensor şeker ölçüm cihazı ve stripleri vasıtasıyla saptandı. Kan şekerleri 250 mg/dl ve üzerinde olanlar diyabetik olarak kabul edilip çalışmaya dahil edildi (Diyabet Grubu).

**Üçüncü Grup:** 8 adet rata ağızdan sonda ile 0,1 ml/rat/gün dozunda çuha çiçeği yağı 20 gün süreyle verildi (Çuha çiçeği yağı grubu).

**Dördüncü Grup:** Sekiz adet rattan oluşan hayvanların deney öncesi kan şekerleri ölçüldü. Ratlara 45 mg/kg tek doz streptozotosin (STZ) (Sigma, USA) pH: 4.5 soğuk sitrat tamponu içinde çözüldü, i.p. yoldan uygulandı (Karabay ve ark., 2006). 72 saat sonra kuyruk veninden alınan kan örneklerinde glukoz düzeyleri, Lever Chek-TD-4222 marka Biosensor şeker ölçüm cihazı ve stripleri vasıtasıyla saptandı. Kan şekerleri 250 mg/dl ve üzerinde olanlar diyabetik olarak kabul edildi ve çalışmaya dahil edildi. Bu ratlara 20 gün süreyle sonda ile 0,1 ml/rat/gün dozunda çuha çiçeği yağı ağızdan verildi (Diyabet+Çuha çiçeği yağı grubu).

### 3.1.2. Kullanılan alet ve malzemeler

Derin dondurucu (İndesit),

Yazıcı (Epson, LX-300+II)

Şeker ölçüm cihazı ve stripleri (Lever Chek-TD-4222),

Roche Modüler P 800 otoanalizörü (Roche).

Cobas Integra 5000 otoanalizörü

Hassas terazi (Scal Tec, SBc 31),

Ayarlanabilir otomatik pipetler (Brand, Eppendorf),

Cerrahi makası,

Pens,

Biyomkimya tüpü

İnsülin enjektörü,

### 3.1.3. Kimyasal maddeler

Streptozotosin (Sigma),

Sodyum sitrat (2H<sub>2</sub>O- C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>Na<sub>3</sub>O<sub>7</sub>.2H<sub>2</sub>O) (Sigma),

Çuha çiçeği yağı(EPO)

## 3.2. Yöntem

### 3.2.1. Deneysel diyabetin oluşturulması

Diyabet oluşumu için, 0.1 M soğuk sodyum sitrat tamponunda çözülmüş STZ çözeltisi hazırlandı (Karabay ve ark., 2006). Çözelti, 300/350 gr. hayvan ağırlığı için 9 mg/ml STZ (45 mg/kg) uygulamasını gerçekleştirecek şekilde hesaplandı. Her hayvan ağırlığı için hesaplanan solüsyondan diyabet grubu ve diyabet+çuha çiçeği grubu olmak üzere toplamda 16 adet rata tek doz intraperitoneal enjeksiyonla verildi. Glukoz düzeyleri, STZ enjeksiyonundan 72 saat sonra kuyruk venlerinden alınan kan örneklerinde şeker ölçüm cihazı ve stripleri vasıtasıyla saptandı. Açlık kan glukoz

düzeyi 250 mg/dl'den yüksek olan hasta grubundaki deneklerin diyabet olduklarına karar verildi.

### 3.2.2 Çuha Çiçeği yağının uygulanması

Çuha çiçeği grubu ve çuha+diyabet grubuna çuha çiçeği yağı 20 gün boyunca her sabah saat 08:00'de 10 ml insülin enjektörüyle 0,1 ml olacak şekilde oral yolla tek doz şeklinde uygulandı.

### 3.2.3. Kan örneklerinin alınması:

Deneysel uygulamalardan sonra ratlar 90 mg/kg ketamin i.p uygulandı. Dorso-ventral pozisyonda masa üzerine yatırıldı, sağ el ratın ensesinden kavrandı baş ve işaret parmaklar ile ön bacaklar sıkıca tutulup gerdirildi. Hayvanın toraksı tıraşlanarak, alkol ile temizlenip orta hattan dikey insizyonla açıldıktan sonra kalp doğrudan kanüle edilerek kan örneği alındı. Biyokimyasal parametrelerin çalışılabilmesi için her rattan 10ml kan normal biyokimya tüplerine alındı. Tüplere numaralar verilerek laboratuvara getirildi. Numuneler taze olarak çalışıldı.

### 3.2.4. Analizler

Glukoz, VLDL, HDL, LDL, kolesterol, trigliserit, total lipit, östrojen, progesteron düzeyleri otoanalizörde (Roche Modüler P 800 ) ve Cobas integra 5000 otoanalizörü spektrofotometrik olarak ölçüldü.

### 3.2.5. Glukoz tayini

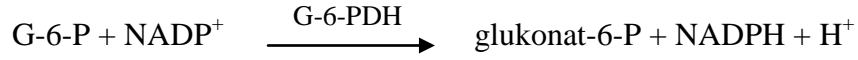
Glukoz tayini Roche Modüler P 800 otoanalizörü ile Roche/Hitachi (Kit No: 694705) marka kit kullanılarak tespit edildi.

**Prensip:** Hezokinaz (HK) glukozun glukoz-6-fosfata ATP ile fosforilasyonunu katalize eder.



Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz, ortamda NADP bulunduğunda glukoz-6-fosfatı glukonat-6-fosfata yükseltir. Başka karbonhidrat yükseltgenmez.

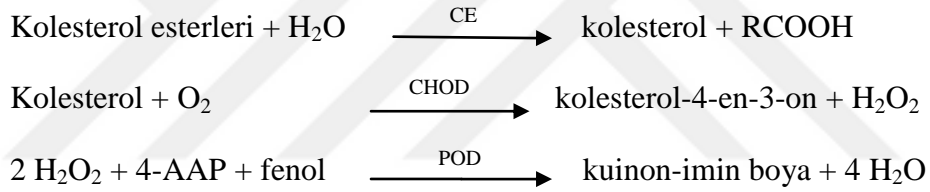
Reaksiyon sırasında NADPH oluşum oranı glukoz konsantrasyonu ile doğrudan orantılıdır ve fotometrik olarak ölçülür.



### 3.2.6. Kolesterol analizi

Kolesterol analizi, Roche Modüler P 800 otoanalizörü ile Roche/Hitachi (Kit No: 691238) marka kit kullanılarak yapıldı

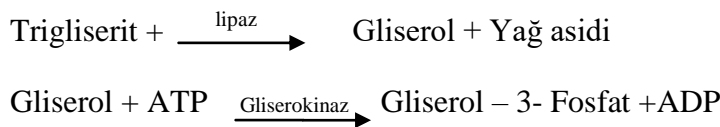
**Prensip:** Kolesterol esterleri kolesterol esterazın (CE) etkisi ile bölünür ve serbest kolesterol ile yağ asitleri oluşur. Kolesterol oksidaz (CHOD) daha sonra kolesterolün kolest-4-en-3-on ve hidrojen peroksit yükseltgenmesini katalize eder. Peroksidaz (POD) bulunan ortamda, oluşan hidrojen peroksit fenol ve 4-aminofenazonun (4-AAP) oksidatif bağlanmasını etkileyerek kırmızı bir kuinon-imin boya oluşturur.



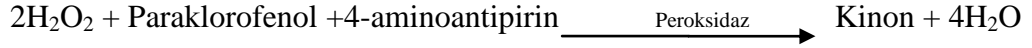
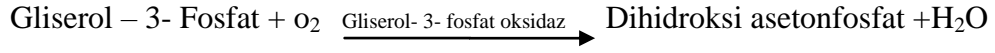
Oluşan boyanın renk yoğunluğu kolesterol miktarı ile doğru orantılıdır. Absorbans değişimi ölçülerek tayin edilir.

### 3.2.7. Trigliserit tayini

Prensip: Trigliserit, lipoprotein lipaz tarafından gliserol ve yağ asitlerine hidrolize edilir. Daha sonra gliserol, gliserol kinaz tarafından katalize edilen bir reaksiyonla adenzin trifosfat tarafından gliserol-3-fosfata ve adenzin difosfata fosforile edilir. Gliserol-3-fosfat daha sonra gliserolfosfat oksidaz tarafından dihidroksiaseton fosfat ve hidrojen peroksit'e dönüştürülür. Daha sonra hidrojen peroksit, peroksidaz tarafından katalize edilen bir reaksiyonla kırmızı renkli kinon boyası üretmek üzere 4-aminoantipirin ve paraklorofenol ile reaksiyona girer.







### 3.2.8. LDL Kolesterol Tayini

Fridewald metuduna göre hesaplandı (79).

Fridewald Formülü:

LDL-Kolesterol= Total kolesterol-(Trigliserid/5+HDL-Kolesterol)

### 3.2.9. VLDL tayini

VLDL tayini Roche Modüler P 800 otoanalizörü ile Roche/Hitachi marka kit kullanılarak belirlendi.

Friedewald formülü ile hesaplanmıştır: VLDL =Trigliserit/5

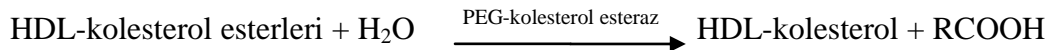
### 3.2.10. HDL tayini

HDL tayini Roche Modüler P 800 otoanalizörü ile Roche/Hitachi (Kit No: 678092) marka kit kullanılarak tespit edildi.

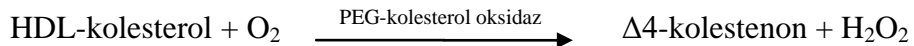
**Prensip:** Magnezyum iyonları bulunduğunda, dekstran sülfat PEG ile modifiye edilmiş enzimlere karşı direnç gösteren LDL, VLDL ve şilomikronlar ile seçici olarak suda çözünür kompleksler meydana getirir.

HDL kolesteroldeki kolesterol konsantrasyonu, amino gruplarına PEG bağlanmış kolesterol esteraz ve kolesterol oksidaz ile enzimatik olarak tayin edilir (yaklaşık % 40).

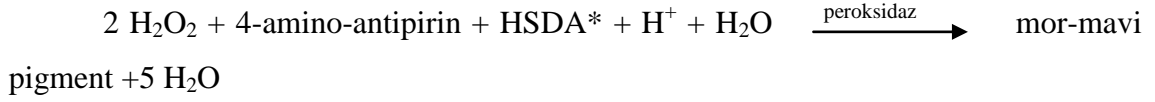
Kolesterol esterleri, kolesterol esteraz aracılığıyla serbest kolesterol ve yağ asitlerin ekantitatif olarak parçalanır.



Kolesterol oksijen bulunan ortamda, kolesterol oksidaz aracılığıyla  $\Delta^4$ -kolestenon ve hidrojen peroksida yükseltgenir.



Peroksidaz bulunan ortamda, oluşturulmuş hidrojen peroksit 4-amino antipirin ve HSDA (Sodyum N-(2-hidroksi-3-sülfopropil)-3,5-dimetoksianilin) ile reaksiyona girerek mor-mavi bir boya oluşturur. Bu boyanın renk yoğunluğu kolesterol konsantrasyonu ile doğru orantılıdır ve fotometrik olarak ölçülür.



\*HSDA = Sodyum N-(2-hidroksi-3-sülfopropil)-3,5-dimetoksianilin

### 3.2.11. Total lipit analizi

Total lipit = (Kolesterolx3)+Trigliserid+30

Total lipit tayini ile serumda mevcut tüm lipidler (trigliserit, fosfolipid, kolesterol, yağ asidi vs.) tayin edilmiş olur. Trigliseritanalizinin yapıldığı laboratuvarlarda total lipit analizine gerek yoktur. Çünkü total lipit seviyelerinde meydana gelen değişiklikler genellikle trigliserit seviyesindeki değişiklikleri yansıtır. Fosfovanilin metodu ile total lipit analizine prensibini, lipit sülfirik ve fosforik asitli ortamda vanilin ile pembe renkli kompleks meydana getirmesi oluşturur (Mert, 1999)

### 3.2.12. Östrojen tayini

**Temel prensip:** Östrojen tayini Cobas integra 5000 otoanalizörü kullanılarak yapıldı.

**1:** İnkübasyon: Numunenin (35 ml) östradiole spesifik biyotinli antikorla inkübe edilmesiyle numune içindeki analit konsantrasyonuna bağlı miktarda bir immunokompleks oluşur.

**2:** İnkübasyon: streptavidin-kaplı mikropartiküller ve rutenyum kompleksi ile işaretlenmiş bir östradiol türevi eklendikten sonra, biyotinli antikorların hala boş olan yerleri antikor-hapten kompleksinin oluşması ile doldurulur. Bütün kompleks biyotin ve streptavidinin etkileşimi aracılığıyla katı faza bağlanmış hale gelir.

**3:** Reaksiyon karışımı, mikropartiküllerin elektrodun yüzeyinde manyetik olarak tutuldukları ölçüm hücresi içine aspire edilir. Daha sonra bağlanmamış maddeler

Procell/Procell M ile uzaklaştırılır. Elektrot üzerine voltaj uygulanması kemilüminesans emisyonuna nedep olup, bu bir foton sayıcı (photomultipler)ile ölçülür.

4:Sonuçlar, 2- noktalı kalibrasyon ile cihaza özel olarak oluşturulmuş bir kalibrasyon eğrisi ve reaktif barkodu aracılığıyla edinilen bir ana eğri (master) ile tayin edilir.

### 3.2.13. Progesteron Tayini

**Temel prensip:** Progesteron tayini, Cobas integra 5000 otoanalizörü kullanılarak yapıldı.

1:İnkübasyon: biyotinli monoklonal progesterona- spesifik antikor ile birlikte 30ml numune ve rutenyum kompleksi ile işaretlenmiş progesteron türevi Danazol ile birlikte inkübe edilir ve progesteron türevi ile yarışır.

2:İnkübasyon: streptavidin-kaplı mikropartiküller eklendikten sonra biyotin ile streptavidin etkileşimi aracılığıyla kompleks katı faza bağlanmış hale gelir. Katı faza bağlı işaretlenmiş progesteron türevinin miktarı numune içindeki progesteron ile ters orantılıdır.

3: Reaksiyon karışımı, mikropartiküllerin elektrodun yüzeyinde manyetik olarak tutuldukları ölçüm hücresi içine aspire edilir. Daha sonra bağlanmamış maddeler Procell/Procell M ile uzaklaştırılır. Elektrod üzerine voltaj uygulanması kemilünesans emisyonuna neden olup, bu bir foton sayıcı(photomultipler) ile ölçülür.

4: Sonuçlar 2-noktalı kalibrasyon ile cihaza özel olarak oluşturulmuş bir kalibrasyon eğrisi ve reaktif barkodu aracılığıyla edilen bir ana eğri (master) ile tayin edilir.

### 3.3. Verilerin İstatistik Analizi

Çalışmada elde edilen bulgular istatistiki olarak değerlendirilirken İstatistik Paket Programı kullanıldı. Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında ikiden fazla grup durumunda, normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplararası karşılaştırmalarında Kruskal-Wallis testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde ise Mann-WhitneyU testi kullanıldı. İki niceliksel verinin karşılaştırılmasında Spearman Korelasyon Analizi kullanıldı.Sonuçlar % 95 güven aralığında,  $p < 0.05$  anlamlılık

düzeyinde ve  $p<0.01$ ,  $p<0.001$  ileri anlamlılık düzeyinde değerlendirildi (Düzgüneş ve ark., 1983).



#### 4. BULGULAR

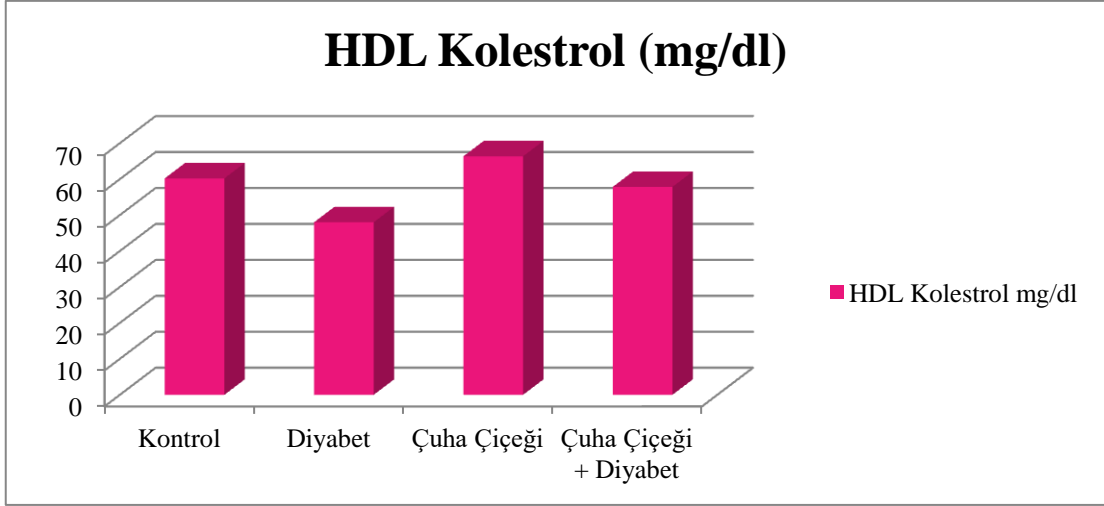
Kontrol grubu, STZ ile diyabet oluşturulan diyabet grubu, çuha çiçeği yağı verilen çuha çiçeği yağı grubu ve STZ ile diyabet oluşturulan ve çuha çiçeği yağı verilen diyabet+çuha çiçeği yağı grubuna ait incelenen parametreler ve ratların elde edilen verileri Tablo.3'te sunuldu. Ayrıca tüm gruplarda incelenen parametreler grafiklerle yorumlandı.

**Tablo 3.** Kontrol, diyabet, çuha çiçeği yağı ve diyabet+ çuha çiçeği yağı grubu ratlara ait HDL, Trigliserit, LDL, glukoz, kolesterol, total lipit, VLDL, östrojen, progesteron düzeyleri.

PARAMETRELER	Kontrol grubu	Diyabet grubu	Çuha çiçeği yağı grubu	Diyabet+Çuha çiçeği yağı grubu	KW	P
	$\bar{X} \pm S_D$	$\bar{X} \pm S_D$	$\bar{X} \pm S_D$	$\bar{X} \pm S_D$		
HDL (mg/dl)	60.20±1.87 <sup>a</sup>	48.00±1.48 <sup>c</sup>	66.35±2.27 <sup>a</sup>	57.83±0.76 <sup>b</sup>	21.844	p<0.001
TRİGLİSERİT (mg/dl)	69.42±5.00 <sup>c</sup>	152.01±13.19 <sup>a</sup>	68.86±3.47 <sup>c</sup>	74.68±3.56 <sup>b</sup>	19.612	p<0.001
LDL (mg/dl)	121.40±7.60 <sup>c</sup>	395.99±31.28 <sup>a</sup>	89.58±9.31 <sup>d</sup>	200.06±9.03 <sup>b</sup>	26.991	p<0.001
GLUKOZ (mg/dl)	101.82±6.21 <sup>c</sup>	390.65±22.90 <sup>a</sup>	94.36±3.79 <sup>c</sup>	275.68±7.76 <sup>b</sup>	26.526	p<0.001
KOLESTEROL (mg/dl)	195.48±8.15 <sup>c</sup>	474.40±32.61 <sup>a</sup>	169.06±9.63 <sup>c</sup>	272.83±9.20 <sup>b</sup>	26.685	p<0.050
TOTAL LİPİT (mg/dl)	682.92±26.87 <sup>c</sup>	1605.21±109.95 <sup>a</sup>	603.06±32.22 <sup>c</sup>	923.20±30.75 <sup>b</sup>	26.594	p<0.001
VLDL (mg/dl)	13.88±1.00 <sup>b</sup>	30.40±2.63 <sup>a</sup>	13.29±0.66 <sup>b</sup>	14.93±0.71 <sup>b</sup>	19.555	p<0.001
ÖSTROJEN (pg/ml)	8.01±0.83 <sup>b</sup>	17.69±2.78 <sup>a</sup>	8.35±1.09 <sup>b</sup>	7.37±1.03 <sup>b</sup>	10.759	p<0.050
PROGESTERON (pg/ml)	8.24±0.40 <sup>c</sup>	8.50±0.66 <sup>c</sup>	14.15±1.22 <sup>b</sup>	23.94±1.22 <sup>a</sup>	24.502	p<0.001

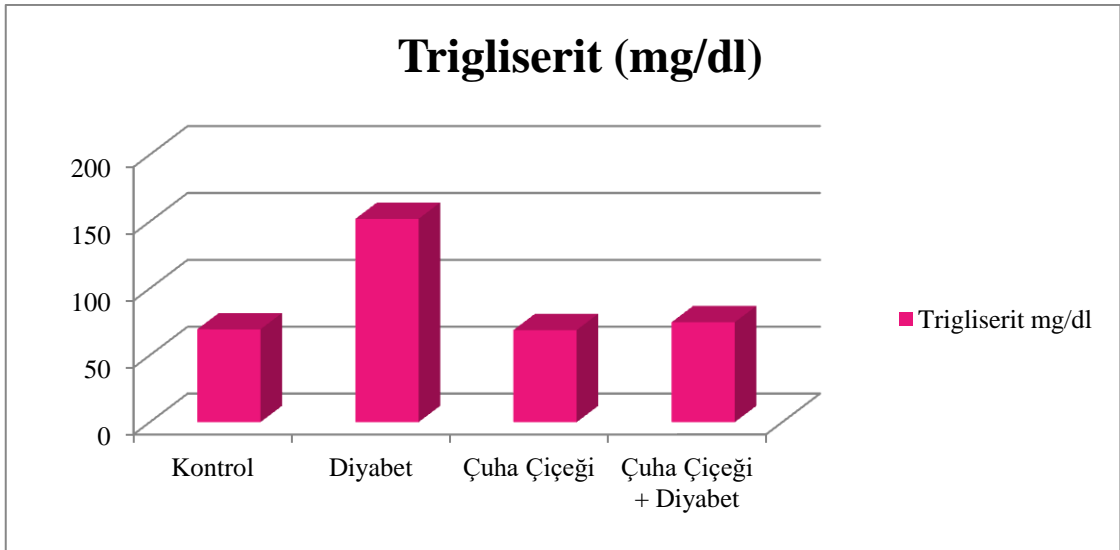
a, b, c: Aynı satırda farklı harfleri taşıyan grup ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak önemlidir.

Grupların HDL düzeyleri ortalamaları arasındaki fark anlamlı bulundu (p<0.001). Kontrol grubunun HDL düzeyleri 60.20±1.87 mg/dl, diyabet grubunun HDL düzeyleri 48.00±1.48mg/dl, çuha çiçeği yağı grubunun HDL düzeyleri 66.35±2.27 mg/dl, diyabet+çuha çiçeği yağı grubunun HDL düzeyleri 57.83±0.76 mg/dl olarak tespit edildi (Şekil 7).



**Şekil 7.** Kontrol, diyabet, çuha çiçeği yağı, diyabet+çuha çiçeği yağı gruplarındaki HDL düzeyinin grafiksel gösterimi.

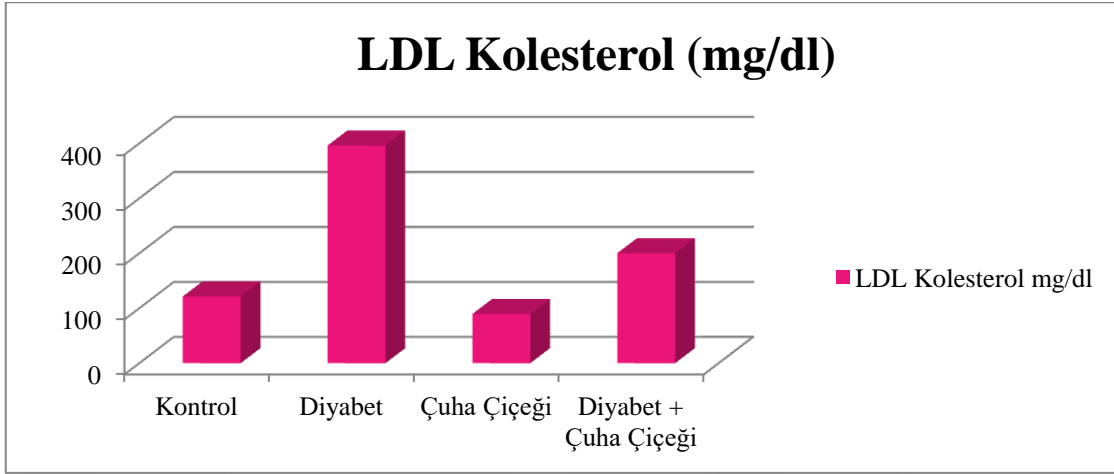
Grupların trigliserit düzeyleri ortalamaları arasındaki fark anlamlı bulundu ( $p < 0.001$ ). Kontrol grubunun trigliserit düzeyleri  $69.42 \pm 5.00$  mg/dl iken bu düzeyler diyabet grubunda  $152.01 \pm 13.19$  mg/dl, çuha çiçeği yağı grubunda  $68.86 \pm 3.47$  mg/dl, diyabet+çuha çiçeği yağı grubunda ise  $74.68 \pm 3.56$  mg/dl olarak tespit edildi (Şekil 8).



**Şekil 8.** Kontrol, diyabet, çuha çiçeği yağı, diyabet+çuha çiçeği yağı gruplarındaki Triglycerit düzeyinin grafiksel gösterimi.

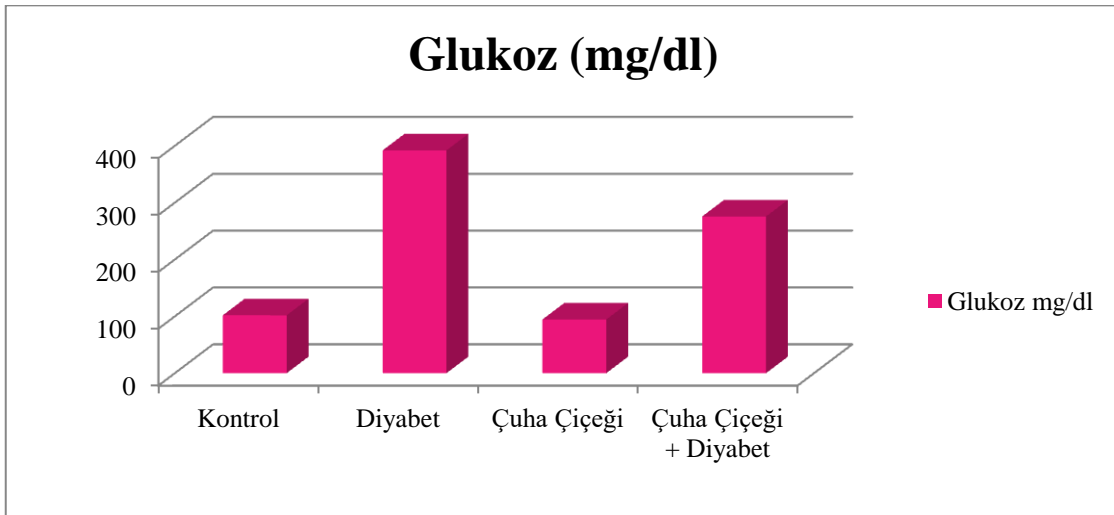
Grupların LDL düzeyleri ortalamalar arasındaki fark anlamlı bulundu ( $p < 0.001$ ). Kontrol grubunun LDL düzeyleri  $121.40 \pm 7.60$  mg/dl olarak hesaplandı. Bu değerler

diyabet grubunda  $395.99 \pm 31.28$  mg/dl, çuha çiçeği yağı grubunda  $89.58 \pm 9.31$  mg/dl, diyabet+çuha çiçeği yağı grubunda  $200.06 \pm 9.03$  mg/dl olarak tespit edildi (Şekil 9).



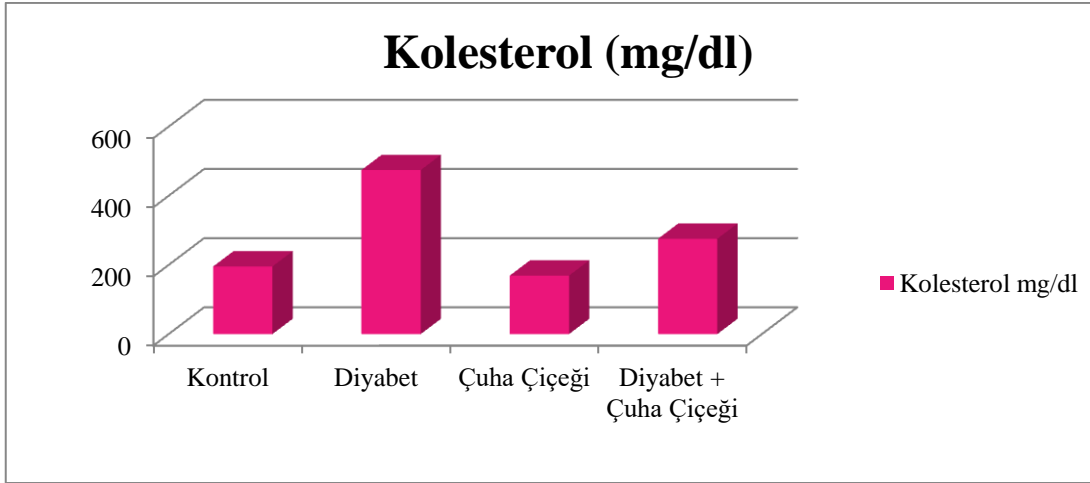
**Şekil 9.** Kontrol, diyabet, çuha çiçeği yağı, diyabet+çuha çiçeği yağı gruplarındaki LDL düzeyinin grafiksel gösterimi.

Grupların glukoz düzeyleri ortalamalar arasındaki fark anlamlı bulundu ( $p < 0.001$ ). Kontrol grubuna ait ortalama glukoz düzeyleri  $101.82 \pm 6.21$  mg/dl, diyabet grubunda  $390.65 \pm 22.90$  mg/dl, çuha çiçeği yağı grubunda  $94.36 \pm 3.79$  mg/dl, diyabet+çuha çiçeği yağı grubunda ise  $275.68 \pm 7.76$  mg/dl olarak saptandı (Şekil 10).



**Şekil 10.** Kontrol, diyabet, çuha çiçeği yağı, diyabet+çuha çiçeği yağı gruplarındaki glukoz düzeyinin grafiksel gösterimi.

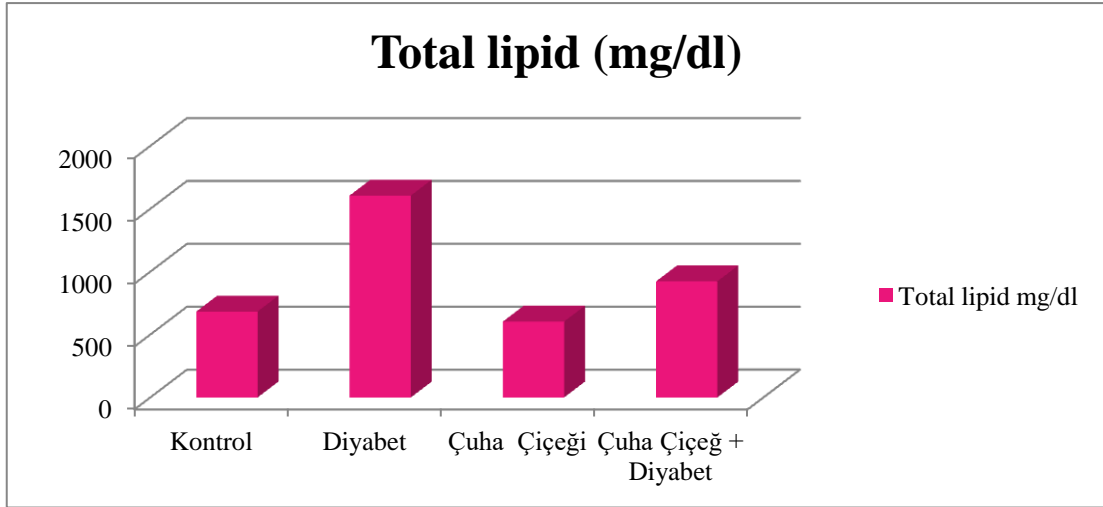
Grupların kolesterol düzeyleri ortalamalar arasındaki fark anlamlı bulundu ( $p<0.001$ ). Kontrol grubunun kolesterol düzeyleri  $195.48\pm 8.15$  mg/dl iken bu ortalama değerler diyabet grubunda  $474.40\pm 32.61$  mg/dl, çuha çiçeği yağı grubunda  $169.06\pm 9.63$  mg/dl ve diyabet+çuha çiçeği yağı grubunda  $272.83\pm 9.20$  mg/dl olarak hesaplandı (Şekil 11).



**Şekil 11.**Kontrol, diyabet, çuha çiçeği yağı, diyabet+ çuha çiçeği yağı gruplarındaki kolesterol düzeyinin grafiksel gösterimi.

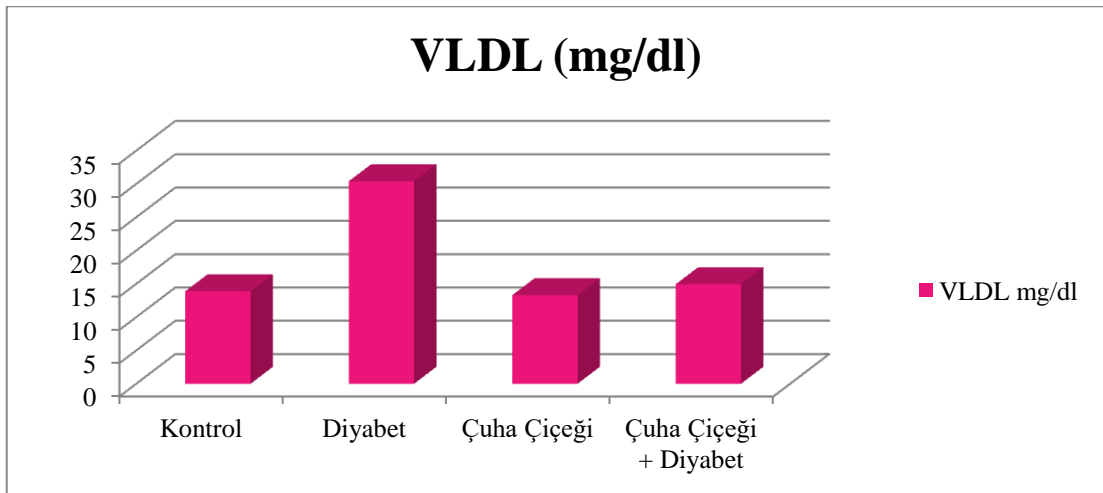
Grupların total lipid düzeyleri ortalamalar arasındaki fark anlamlı bulundu ( $p<0.001$ ). Kontrol grubunun ortalama total lipid miktarı  $682.92\pm 26.87$  mg/dl olarak hesaplanırken diyabet grubu  $1605.21\pm 109.95$  mg/dl, çuha çiçeği yağı grubu  $603.06\pm 32.22$  mg/dl, diyabet+çuha çiçeği yağı grubu  $923.20\pm 30.75$  mg/dl ortalama değerlere sahip oldu (Şekil 12).





**Şekil 12.**Kontrol, diyabet, çuha çiçeği yağı, diyabet+çuha çiçeği yağı gruplarındaki total lipid düzeyinin grafiksel gösterimi.

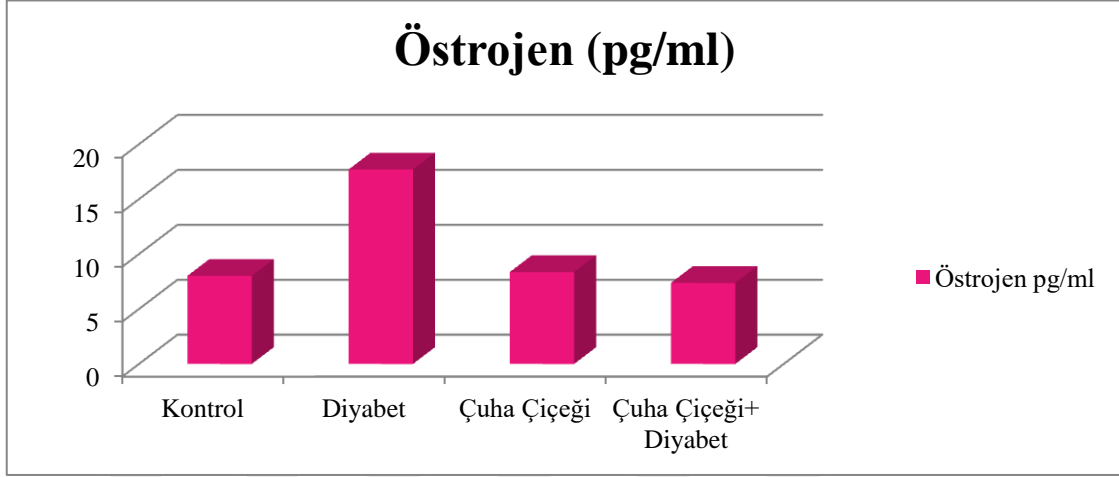
İncelenen grupların VLDL ortalamaları arasındaki fark anlamlı bulundu ( $p<0.001$ ). Kontrol grubunun VLDL düzeyi  $13.88 \pm 1.00$  mg/dl, diyabet grubunun  $30.40 \pm 2.63$  mg/dl, çuha çiçeği yağı grubunun  $13.29 \pm 0.66$  mg/dl, diyabet+çuha çiçeği yağı grubunun  $14.93 \pm 0.71$  mg/dl olarak tespit edildi (Şekil 13) .



**Şekil 13.**Kontrol, diyabet, çuha çiçeği yağı, diyabet+çuha çiçeği yağı gruplarındaki VLDL düzeyinin grafiksel gösterimi.

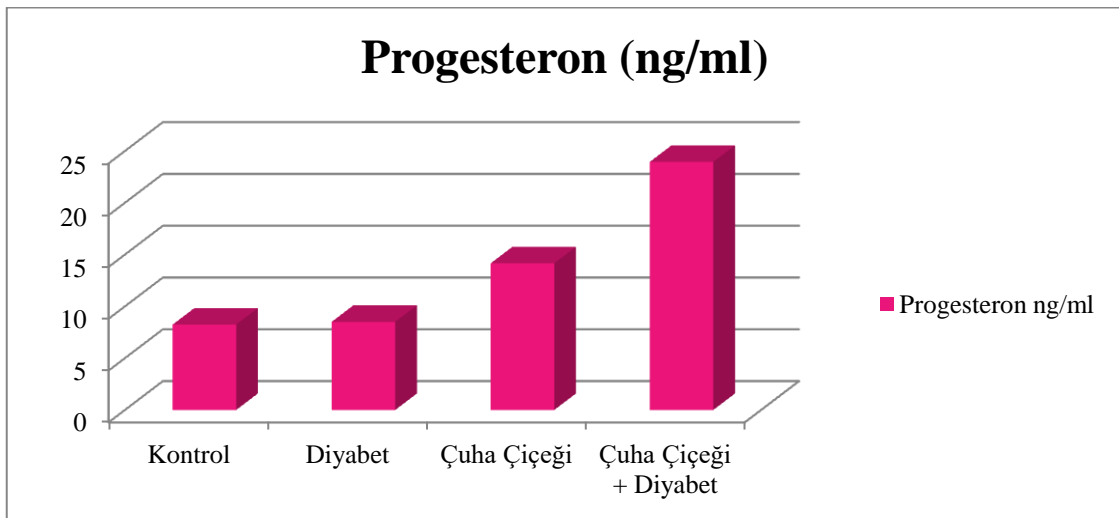
Grupların östrojen düzeyleri ortalamalar arasındaki fark anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ). Kontrol grubunun östrojen düzeyleri  $8.01 \pm 0.83$  mg/dl, diyabet grubunun östrojen düzeyleri  $17.69 \pm 2.78$  mg/dl, çuha çiçeği yağı grubunun östrojen düzeyleri

8.35± 1.09 mg/dl, diyabet+çuha çiçeği yağı grubunun östrojen düzeyleri 7.37± 1.03 mg/dl olarak belirlendi (Şekil 14).



**Şekil 14.** Kontrol, diyabet, çuha çiçeği yağı, diyabet+çuha çiçeği yağı gruplarındaki östrojen düzeyinin grafiksel gösterimi.

Grupların progesteron düzeyleri arasındaki fark anlamlı bulundu ( $p < 0.001$ ). Kontrol grubunda progesteron düzeyleri 8.24± 0.40 mg/dl, diyabet grubunda 8.50±0.66 mg/dl, çuha çiçeği yağı grubunda 14.15±1.22 mg/dl, diyabet+çuha çiçeği yağı grubunda ise 23.94± 1.22 mg/dl olarak tespit edildi (Şekil 15).



**Şekil 15.** Kontrol, diyabet, çuha çiçeği yağı, diyabet+çuha çiçeği yağı gruplarındaki progesteron düzeyinin grafiksel gösterimi.

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Diabetes Mellitus (DM), insüline bağımlılık veya insülin direnci sonucunda ortaya çıkan, hiperglisemi tablosu ile kendini gösteren, karbonhidrat, lipit ve protein metabolizmalarının bozuklukları ile karakterize endokrin ve metabolik hastalıktır. Hastalık süresince akut (hipoglisemi, ketoasidoz, laktik asidoz, hiperozmolar hiperglisemik sendrom) ve kronik (nefropati, retinopati, nöropati, ateroskleroz, kardovasküler komplikasyonlar) komplikasyonlar ile yaşam kalitesi düşmekte ve çok sayıda insan bu komplikasyonlardan dolayı hayatını kaybetmektedir.

Çok eski yıllardan beri hastalıkların tedavisinde bitkilerden yararlanılmakta olup, diyabet tedavisinde de sentetik ürünlerin (insülin, oral hipoglisemik ajanlar) sağlığa zararlı yan etkilerinin olması ve bitkilerin kolay elde edilebilir olmaları bitkilere yönelime sevk etmiştir. Tıbbi bitkiler henüz gelişmekte olan ülkelerde minimal yan etkiyle, plazma glukoz seviyesini kontrol etmek amacıyla DM tedavisinde alternatif tedavi olarak kullanılmaktadır.

Halk arasında şeker hastalığını tedavi etmek amacıyla kullanılan birçok bitkinin, kullanım amacına uygun olup olmadıklarının, uzun süreli kullanımında güvenilirliği ve etkinliğinin saptanması için tüm dünyada çok sayıda bilimsel araştırmalar yapılmaktadır. Bu çalışmalarda STZ ya da alloxan ile indüklenmiş diyabetik hayvanlar; ratlar, fareler ve tavşanlar kullanılmaktadır (İrak, 2014).

DM tedavisinde *Cinnamomum zeylanicum* (tarçın), *Allium cepa* (soğan), *Allium sativum* (sarımsak), *Nigella sativa* (çörek otu), *Morus nigra* (karadut), *Olea europaea* (zeytin), *Glycine max* (soya fasülyesi), *Vaccinium myrtillus* (yaban 75 mersini), *Cuminum cyminum* (kimyon), *Secale cereale* (çavdar), *Foeniculum vulgare* (rezene), *Equisetum arvense* (kırkkilit otu), *Ocimum sanctum* (fesleğen), *Helianthus tuberosus* (yerelması), *Allium porrum* (pırasa), *Cydonia oblonga* (ayva), *Punica granatum* (nar), *Hibiscus sabdariffa* (bamya çiçeği), *Teucrium polium* (peravyaşan) gibi bitkilerin kullanıldığı görülmektedir (Çıkladilmez, 2013).

Tarçın bitkisinin açlık kan glikozu, trigliserit, kolesterol ve LDL kolesterol seviyesini anlamlı bir şekilde azalttığı (Khan ve Safdar 2003; Çelik, 2012), sarımsak bitkisinin içerdiği alisin isimli bileşeni sayesinde antihiperglisemik etki gösterdiği

(Rabinkov ve ark., 1998), çörek otunun insülinotropik etkisiyle serum insülin seviyelerini arttırdığı (Çıkladimez, 2013), karadut bitkisinin hipoglisemik aktivitesinin gözlemlendiği (Hosseinzadeh ve Sadeghi , 1999), zeytin bitkisinin insülinin periferde geri alınımını artırmak suretiyle total kolesterol, trigiserit düzeylerini azalttığı (Eidi ve ark., 2009), soya fasülyesi bitkisinin insülin direncini artırdığı ayrıca total kolesterol seviyesini düşürdüğü (Jayagopal ve ark., 2002), yaban mersini bitkisinin içerdiği krom sayesinde kan glukoz seviyesini düşürdüğü ve diyabetik retinopatiji iyileştirme özelliği taşıdığı, kimyon, çavdar, rezene kırkkilit otu, fesleğen, yer elması, ayva, nar gibi bitkilerin kan glukoz düzenini azaltan etkilerinin olduğu yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (Çıkladilmez, 2013).

Pankreas adacık hücre harabiyetine, insülin salgılanmasındaki bozukluğa ve insülin rezistansına neden olan moleküler mekanizmalar ile diyabetik komplikasyonların patogeneğinde, sentezi artmış oksidan nitelikteki ara ürünlerin ve etkinliği azalmış endojen antioksidan savunma mekanizmalarının rol oynadığı geniş çaplı araştırmalar sonucunda antioksidan doğal ürünler ya da sentetik moleküllere yönelik deneysel ve klinik çalışmalar hız kazanmıştır. Antioksidan vitamin ve eser element düzeyleri diyabetli deney hayvanlarında ve hastalarda değişmekle beraber diyabetik komplikasyonları önleyici, koruyucu, geri döndürücü ve/veya tedavi edici etkilerinden dolayı eser elementler ve antioksidan vitaminler günümüzde, diyetle birlikte katkı bileşenleri (ek gıda, suplement) veya gıdayı pekiştirici (food fortification), ürünler olarak, çeşitli farmasötik şekillerde kullanılmaktadırlar (Karasu, 2016).

Tıbbi bitkilerin sahip oldukları antioksidan aktivite vitaminler, fenoller veya taninlerden ileri gelmektedir. Yapılan çalışmalarda fenolik karakterdeki flavonoidlerin, yüksek antioksidan aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir. (Rice-Evans, 1995; Abu-Amsha ve ark.,1996; Cao ark., 1997; Dreosti, 2000).

Fenolik bileşenler, hidroksil ve süperoksit radikalleri gibi oksidasyon zincirini başlatan serbest radikallere bir hidrojen atomu vermek suretiyle lipid oksidasyonunu önlemekte aynı zamanda yağ asidi serbest radikalleri ve alkoksi radikalleri gibi substrat meydana getiren serbest radikalleri de etkisiz hale getirmektedirler. Bitkilerdeki bu bileşenler bir elektron veya hidrojen atomu vermek suretiyle, tokoferol X-tokoferole

dönüşür. Bitkisel fenoller demir, bakır ve manganez gibi metal iyonlarını selasyona uğratarak lipid oksidasyonu geciktirmektedir (Kaya, 2010).

Çuha çiçeği tohumlarından edilen çuha çiçeği yağı doğal antioksidanlardan biridir. Birçok etkisi bulunan esansiyel yağ asitleri (palmitik asit, stearik asit, oleik asit, linoleik asit,  $\gamma$ -linoleik asit) yönünden de zengin bir içeriğe sahip olan çuha çiçeği yağının antioksidan etkisi yapısında ihtiva ettiği yüksek orandaki fenolik bileşikler ile antioksidan karakterdeki vitamin E içeriğinden kaynaklanmaktadır (NTP, 2009; Birch ve ark., 2001). Çuha çiçeği yağının yapısında bulunan  $\alpha$ -linoleik asit birtakım enzimatik reaksiyonlar sonucudihomo- $\gamma$ -linoleik asite dönüştürülür. Antienflamatuvar etkinin ilk basamağı olarak dihomogamma-linoleik asit oksidatif enzimler için arşidonik asit ile yarışır ve böylece arşidonik asit türevi siklojenaz ürünleri azalır. Dolayısıyla sikloksijenaz yolağın baskılanması sonucu lipid peroksidasyonunda baskılanarak antioksidan etki meydana gelir (Kavas ve ark.,1989; Filiz ,1999; Ammar ve ark.,2000; Altınışık, 2000; Mercan ,2004 ).

Kronik metabolik bir bozukluk olan diyabette artmış bir oksidatif stres durumu söz konusudur. Artan serbest radikaller lipidler, proteinler ve nükleik asitlerle etkileşime girmek suretiyle membran bütünlüğünün kaybolmasına, proteinlerde yapısal veya fonksiyonel değişikliklere ve gen mutasyonlara sebep olmaktadır. Organizma bu zararlı radikallerin etkisiyle bazı enzimatik ve non enzimatik antioksidan defans sistemleri sayesinde başa çıkabilmektedir (Sacks ve ark., 1999; Memisogullari ve ark., 2003; Vincent ve ark., 2004; Memisogullari ve Bakan, 2004; Cherubini ve ark., 2005).

Çuha çiçeği yağının mastalji, atopik ekzama, psoriasis, akne, ülserasyon, osteoporozis, multipl skleroz, kanser, hiperkolesterolemi, koroner kalp hastalıkları, alkolizm, alzheimer hastalığı, şizofreni, kronik yorgunluk sendromu, astım, diabetic nöropati, nörodermatitis, miyalji, depresyon, alerji, yangı, otoimmün rahatsızlıklar, obezite birçok durumda kullanıldığı bildirilmiştir (NTP, 2009).

Diyabet oluşturulmuş ratlarda çuha çiçeği yağının birçok etkisi araştırmacılar tarafından çalışılmıştır (Norman ve ark., 1993).

Streptozotosinle diyabet oluşturulan ratlarda, çuha çiçeği yağının diyabetik parametreler ile fonksiyonel ve yapısal nöropatik belirtileri düzeltmedeki tedavi etkinliğinin araştırılmıştır. Çalışma daçuha çiçeği yağı (1.25 g/kg) ile birlikte alfa lipoik

asit (100 mg/kg) dozda oral yolla 2 hafta süreyle uygulanmıştır. Araştırmanın sonucunda çuha çiçeği yağı ile alfa lipoik asitin birlikte uygulandığı grupta serum glukoz seviyesinin anlamlı olarak düştüğü bildirilmiştir (Alaa Eldeen, Ahmed El-kossive ark., 2011).

Ford ve ark. (2001), tarafından streptozosinle diyabet oluşturulmuş ratlarda çuha çiçeği yağının lipid risk faktörleri, kan akışı, periferik sinir iletimi üzerine tedavi edici özelliklerinin araştırıldığı çalışmada kan glukozu ve hemotokrit seviyelerinin gruplar arasında önemli ölçüde değişmediği bildirilmiştir.

Diyabetik ratlarda akşam çuha çiçeği yağının sinir fonksiyonu ve kılcal damarlaşıma üzerine etkisinin incelendiği araştırmada, 2 aylık çalışma sonunda plazma glukoz seviyeleri diyabetik grupta  $40.1 \pm 2.0$  mmol/l çuha çiçeği yağı ile tedavi edilen grupta ise  $35.9 \pm 2.2$  mmol/l olarak belirlenmiştir (Norman ve Cameron, 1993). Fang ve ark. (2015), tarafından streptozosinle (55 mg/kg) diyabet oluşturulan ratlarda bir diyabet grubuna % 5'lik toz diyet çuha çiçeği, diğer diyabetik gruba ise aldoz redüktaz inhibitörü  $10 \text{ mg (kg}^{-1}\text{/gün}^{-1})$  toz diyet şeklinde uygulanmış ve 8 haftalık çalışma sonunda diyabetik grupta  $41 \pm 8.1$  mmol/l olan glukoz seviyesinin diyabet oluşturulup çuha çiçeği uygulanan ratlarda  $37.7 \pm 3.3$  mmol/l düştüğü tespit edilmiştir.

Deneyssel diyabet oluşturulmasında STZ yaygın olarak kullanılmaktadır. Sunulan çalışmada diyabet grubundaki ratların STZ uygulamasını takip eden 72. saatte ölçülen kan glukozu düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede ( $p < 0.001$ ) yüksek olduğu tespit edildi. Bu bulgu, deneyssel diyabet modelinin başarı ile gerçekleştiğini ve 45 mg/kg STZ dozunun diyabet oluşturmada yeterli olduğunu desteklemektedir. Diyabet gelişmesinin ardından 20 günlük tedavi süresinin sonunda diyabet ( $390.65 \pm 22.90$  mg/dl) ve diyabet+çuha çiçeği yağı ekstraktı grubundaki ratların ( $275.68 \pm 7.76$  mg/dl) kan glukoz düzeylerinin hem kontrol grubundakilere ( $101.82 \pm 6.21$  mg/dl) hem de çuha çiçeği yağı ekstraktı grubundakilere ( $94.36 \pm 3.79$  mg/dl) göre anlamlı derecede yüksek olduğu gözlemlendi. Çuha çiçeği yağı ekstraktı verilen ratlarda kan glukoz seviyesi kontrol grubuna yakın bir değer olarak ölçüldü. Çalışmada elde edilen bulgular diğer çalışmalar ile paralellik göstermekte olup çuha çiçeği yağının içeriğindeki bileşikler sayesinde hipoglisemik etkisinin bulunduğu tespit edildi.

Klinik ve deneysel çalışmalarda, hiperglisemi ve metabolitleri ile arttığı gözlenen oksidatif stres, DM'ye bağlı organ hasarlarının patofizyolojisinde önemli rol oynamaktadır. Diyabetli hastalarda hipertrigliseridemi ve hiperkolesterolemi oldukça sık karşılaşılan bulgulardır. DM'da lipid metabolizmasının bozulması sonucunda trigliserit, total kolesterol, HDL, LDL ve VLDL lipid parametrelerinde değişimler gözlenmektedir (Palumbo, 2001; Arvind ve ark., 2002). İnsülinin lipid metabolizması üzerine etkisiyle yağ asitleri adipoz dokuya girerek trigliserit şeklinde depolanır. Tip 1 ve Tip 2 DM olgularında dolaşımda fazla miktarda bulunan serbest yağ asitleri karaciğerde VLDL üretimine katılarak portal dolaşımda ve karaciğerde fazla miktarda serbest yağ asiti döngüsü oluşmasını sağlar (Murray ve ark., 2000; Mooradian, 2009).

Hiperkolesterolemi ve hiperlipidemi gibi plazma lipid profili değişikliklerinden başlıca lipoprotein lipaz ve hepatik lipaz enzim aktivitelerinin sorumlu olduğu bildirilmektedir (Hatemi, 2000). Lipaz enzimi, VLDL ve besinler ile alınan trigliseritlerden zengin şilomikronların yıkımı ve büyük ölçüde kapillar endoteline yerleşmesinden sorumludur. Lipoprotein lipazın aktivitesi insülin hormonunun etkisiyle değişir. İnsülin azlığı veya duyarsızlığı sonucu lipoprotein lipaz enzim aktivitesi düşeceğinden endojen trigliseritleri taşıyan VLDL ve besinlerle alınan eksojen trigliseritleri taşıyan şilomikron yıkımında azalma görülür ve sonuçta karaciğerde artan VLDL üretimi serum trigliseritlerinin de artmasına sebep olur (Mooradian, 2009).

Fukushima ve ark. (1995), kolesterolle beslenmiş ratlarda yaptıkları çalışmada, yaklaşık % 71 linoleik asit (LA) ve % 9 gama-linolenik asit (GLA) içeren akşam çuha çiçeği yağının, yine yaklaşık % 53 LA ve % 8 alfa-linolenik asit (ALA) içeren soya yağı ile karşılaştırıldığında daha iyi hipokolesterolemik fonksiyona sahip olduğu bildirmiştir. 13 haftalık beslemeden sonra diyetin etkisinin LA'dan daha az kaynaklanıyor olabileceği sonucuna varmışlardır.

Mustad ve ark. (1996), genç domuzlara % 0,25 kolesterol içeren diyet verilmesi sonucunda diyetle alınan linoleik asit , LDL reseptörü mRNA'sını iki kat arttırmıştır. Yaklaşık % 71 linoleik asit (LA) ve % 9 GLA içeren çuha çiçeği yağı grubunun serum total ve VLDL + IDL + LDL-kolesterol konsantrasyonu, yaklaşık % 9 ALA,% 40-64 LA veya yaklaşık % 46 palmitik asit içeren diğer yağlardakinden devamlı olarak daha

düşüktü. Çuha çiçeği yağı, aynı şekilde bol miktarda doymuş yağ asidi içeren diğer yağlara kıyasla serum total kolesterolünün düşürülmesinde daha etkili olmuştur.

Ishihara ve ark. (1995), yüksek linoleatlı bitkisel yağ alımının artmasının, hiperkolesterolemi ile ilişkili hastalıkların önlenmesi için yararlı olmadığını bildirmiştir. Bununla birlikte, n-3 yağ asitleri bakımından zengin diyet yağlarının yararlı olabileceği ifade etmiştir.

Diyetle alınan GLA, bol miktarda ALA içerdiği için hipokolesterolemiktir. LA'nın ilk temel yağ asidi metaboliti olan GLA, ana molekülünden daha yüksek kolesterol düşürücü etkiye sahiptir ve bu da kolesterol metabolizması üzerinde arzu edilen etkiyi yapmak için LA'nın GLA'ya dönüştürülmesi gerektiğini düşündürmektedir (Horrobin ve Manku 1983).

Serum total lipidlerindeki dihomo-gama-linolenik asit (DGLA) ve araşidonik asit düzeylerinin, insüline bağımlı diyabetli hastalarda plazma düzeyinde prostaglandin E2 (PGE2) ve F2 alfa (PGF2 alfa) artışı ile ilişkili olarak azaldığını göstermiştir. İnsüline bağımlı diabetes mellituslu 11 çocuk, gama-linolenik asit (GLA) ile diyet takviyesinin serum esansiyel yağ asidi ve plazma PGE2 ve PGF2 alfa düzeyleri üzerindeki etkisini değerlendirmek için yapılan çalışmada kullanılmış, GLA çuha çiçeği tohum yağı olarak verilmiştir. Ayrıca tüm hastalara ya çuha çiçeği yağı kapsülleri (45 mg GLA ve 360 mg linoleik asit içeren) ya da 8 ay boyunca plasebo kapsülleri halinde ilaç uygulaması yapılmıştır. Başlangıçta hastalar 4 ay boyunca günde 2 kapsül, daha sonra 4 ay boyunca günde 4 kapsül almış olup tüm hastaların çalışmanın başlangıcında, 4 ay sonra ve çalışmanın sonunda, serum esansiyel yağ asidi ve plazma PGE2 ve PGF2 alfa düzeylerini ölçerek değerlendirilmiştir. DGLA seviyeleri günde 4 kapsül uygulandıktan sonra plasebo grubuna kıyasla çuha çiçeği yağı alanlarda PGE2 seviyeleri önemli ölçüde azalmıştı ( $p \leq 0.01$ ). PGE2 ve PGF2 alfa seviyeleri, her gün 2 EPO kapsülü alınması halinde değişmedi. Fakat sonuç olarak şeker hastalığında değişen esansiyel yağ asidi ve PG metabolizmasının doğrudan GLA takviyesi ile tersine döndüğünü araştırmacılarca gösterildi (Arisaka ve ark., 1991).

Buna ek olarak, T1DM'li hastalarda yüksek doz çuha çiçeği yağı alımı, kan glikoz düzeylerinde belirgin bir düşüş olmaksızın glikozile hemoglobinin yüzdesini azaltmıştır (Von Doormaal ve ark., 1988). AKŞ ve HbA1c'de belirgin bir azalma, 4



haftalık T1DM'li hastalarda 4 g uha çiçeği yağı, 2,4 g sardalya yağı ve 200 mg E vitamini takviyesi sonrasında da görüldü. Bu  alışma, GDM'li kadınlarda vitamin D artı  uha çiçeği yağı desteğinin plaseboya kıyasla serum TAG, VLDL, TC, LDL ve TC / HDL'de anlamlı azalmaya neden olduğunu, ancak serum HDL konsantrasyonlarını önemli düzeye artırdığını ortaya koymuştur. Hiperlipidemik hastalarda 4 ay boyunca  uha çiçeği yağı desteğinin (3g/gün dozları) plazmada artan TAG düzeylerini azalttığını göstermiştir (Guivernau ve ark., 1994). Bir diğer çalışmada ise  uha çiçeği yağının ratlarda total kolesterolü önemli düzeye azalttığı bulunmuştur ( Fukushima ve ark 2001).

İnsülin 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A redüktaz aktivitesi arttırarak kolesterol biyosentezini düşürür (Kaplan ve ark., 2008). GLA'nın trigliserit düşürücü etkisinin mekanizması hepatik trigliserit sentezinin inhibisyonu ile ilişkili olabilir. Serum total kolesterol ve LDL konsantrasyonlarındaki azalma için en muhtemel mekanizma, VLDL sentezinde bir azalmayla sonuçlanır ve bu da, total kolesterolün LDL'ye dönüştürülmesini sınırlayabilir. Buna ek olarak, LDL reseptör aktivitesinin upregülasyonu ve plazmadan LDL temizlenmesinde bir artış, total kolesterol ve LDL düzeylerinin azalmasına neden olabilir (Guivernau ve ark., 1994).

 uha  i eği yağı omega-6 esansiyel yağ asit ve gama-linoleik asit bakımından oldukça zengindir. Streptozotosinle diyabet oluşturulan ratlarda  uha çiçeği yağı ve alfa linoleik asitin diyabette lipit parametreleri üzerine etkilerinin incelendiği bir çalışmada tedavi edilen grupla tedavi edilemeyen grup karşılaştırıldığında  uha çiçeği yağı ve alfa linoleik asitin total kolesterol ( $p<0.01$ ), trigliserit ( $p<0.01$ ), düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL) ( $p<0.01$ ) düzeylerinin anlamlı bir şekilde düşürdüğü, yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL) ( $p<0.05$ ) ve total antioksidan kapasitede ( $p<0.05$ ) artışa neden olduğu ortaya konmuştur (Alaa Eldeen ve ark., 2011).

Dasgupta ve Bhattacharyya. (2007), tarafından GLA'nın ( $\gamma$ -linoleik asit) ratlarda lipid profili üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, kontrol grubu ve deney grubu olmak üzere iki grup oluşturulmuştur. Kontrol grubu kendi arasında Mustard Oil (MO) ve Groundnut Oil (GNO) , deney grubu ise MO (%95)+ uha çiçeği yağı (%5) ve GNO (%95)+  uha çiçeği yağı (%5) olmak üzere iki alt gruba ayrılmıştır. Araştırmanın sonucunda  uha çiçeği yağında yüksek miktarda bulunan GLA'nın serum

trigliserit ve VLDL kolesterol düzeyini anlamlı bir şekilde düşürdüğü, serum HDL seviyesini ise yine anlamlı bir şekilde arttırdığı bildirilmiştir.

Sunulan çalışmada, gruplardaki HDL düzeyleri incelendiğinde çuha çiçeği yağı verilen grup ( $66.35 \pm 2.27$  mg/dl) ve diyabet+çuha çiçeği yağı verilen grup ( $57.83 \pm 0.76$ mg/dl) ile diyabetli grup ( $48.00 \pm 1.48$ mg/dl) arasında anlamlı bir fark olduğu ayrıca çuha çiçeği yağı verilen grubun HDL seviyesinin kontrol grubunun ( $60.20 \pm 1.87$ mg/dl) üzerinde olduğu, diyabet+çuha çiçeği yağı verilen grubun HDL oranı bakımından kontrol grubuna yakın bir değere ulaştığı ve sonuçların diğer çalışmaları desteklediği saptandı.

Gruplardaki LDL düzeylerindeki değişiklik diğer sunulan diğer çalışmalarla paralellik göstermektedir. Kontrol grubu ( $121.40 \pm 7.60$  mg/dl) ile diyabet ( $395.99 \pm 31.28$  mg/dl), çuha çiçeği yağı ekstraktı grubu ( $89.58 \pm 9.31$ mg/dl) ve diyabet+çuha çiçeği yağı verilen grup ( $200.06 \pm 9.03$  mg/dl) arasında önemli fark tespit edildi ( $p < 0.001$ ). Çalışmanın belkide en çarpıcı sonucu olarak diyabet grubundaki LDL düzeyinin diyabet+çuha çiçeği yağı verilen grupta yarıya düştüğü söylenebilir. Çuha çiçeği yağı, linoleik asit ve gama linolenik asit (GLA) dahil olmak üzere omega-6 esansiyel yağ asitleri (EFA'lar) bakımından zengindir (Bayles ve Usatine, 2009). Önceki çalışmalar, çuha çiçeği yağının terapötik etkilerinin, bileşimindeki EFA'larının bağışık hücreleri üzerindeki doğrudan etkisinden ve bunun prostaglandin, sitokin ve sitokin mediatörleri gibi ekinozanoidlerin sentezi üzerindeki dolaylı etkisinden kaynaklanabileceğini bildirmiştir (Fan ve Chapkin, 1998).

Takahashi ve ark. (1993), 4 haftalık bir süre boyunca diyabetik hastalar arasında 4 g çuha çiçeği yağı, 2,4 g sardalya yağı ve 200 mg E vitamini uygulamasının yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) düzeylerini önemli ölçüde arttırdığını ancak glisemik kontrol ve diğer etkileri olmadığını göstermiştir. Lipid profilleri; başka bir çalışmada, sıçanlarda çuha çiçeği yağı alımının toplam kolesterol düzeylerinde belirgin bir azalmaya yol açtığı bildirilmiştir (Fukushima ve ark., 2001). Geppert ve ark. (2008), Sağlıklı kadınların bir balık yağı / çuha çiçeği yağı karışımı (günde 456 mg dokosaheksaenoik asit [DHA] ve günde 353 mg GLA) ilave edilmesinin iyi tolere edildiğini ve güvenli olduğunu belirtmiştir.

T1DM'li hastalarda çuha çiçeği yağının yüksek doz alımı glikozile hemoglobin yüzdesini kan glikoz düzeylerinde belirgin bir düşüş göstermeksizin azaltmıştır (Van Doormaal ve ark., 1988). AKŞ ve HbA1c düzeyleri, T1DM'li hastalarda 4 haftalık, 4 gün çuha çiçeği yağı, 2.4 g sardalya yağı ve 200 mg E vitamini takviyesi sonrasında belirgin şekilde azaldı (Takahashi ve ark., 1993).

4000 IU / gün vitamin D takviyesinin alınmasının, D vitamini eksikliği olan, HIV ile enfekte hastalar arasında serum total kolesterol düzeylerinde 12 hafta boyunca önemli bir azalmaya neden olduğunu gözlemlendi. Ayrıca T2DM hastalarında 18 ay boyunca vitamin D3 verilmesinin, lipid profillerinde düzelmeye neden olduğu saptandı (Al-Daghri ve ark., 2012). GLA + balık yağı ile yapılan destek, sağlıklı kadınlar arasındaki trigliserit ve LDL düzeylerini de 4 hafta boyunca azaltmıştır (Laidlaw ve Holub, 2003). Başka bir çalışmada Guivernau ve ark. (1994), hiperlipidemik hastalarda 4 ay boyunca çuha çiçeği yağı desteğinin (3 g / gün dozları) plazma trigliserit düzeylerini ve HDL konsantrasyonlarını azalttığını göstermiştir.

D vitamini alımından sonra gelişen insülin fonksiyonu ve paratiroid hormonu azalması, lipid profillerinin düzelmesine neden olabilir (Wang ve ark., 2012), buna ek olarak insülin, artmış 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A redüktaz aktivitesi yoluyla kolesterol biyosentezini düşürür (Kaplan ve ark., 2008). GLA'nın TAG-düşürücü etkisinin mekanizması hepatik TAG sentezinin inhibisyonu ile ilişkili olabilir (Coleman ve ark., 1992). Serum TC ve LDL konsantrasyonlarındaki azalma için en muhtemel mekanizma, VLDL sentezinde bir azalmayla sonuçlanır ve bu da, TC'nin LDL'ye dönüştürülmesini sınırlayabilir (Guivernau ve ark., 1994), buna ek olarak, LDL reseptör aktivitesinin upregülasyonu ve plazmadan LDL temizlenmesinde bir artış (Guivernau ve ark., 1994). TC ve LDL düzeylerinin azalmasına neden olabilir.

Üreme sezonunda mink diyetine çuha çiçeği yağı ilave edildiğinde laktasyon döneminde üreme performansı yavrulama, verim kabileyeti 4 grup erkek ve dişi minkte incelendi. Erkeğe çuha çiçeği yağı verildiğinde ölü doğum oranı ve ilk 21 günde ölüm azaldı. Dişilerde çuha çiçeği yağı ilavesinin performansı etkilemediği, ancak süt emzirme döneminde kilo kaybını azalttığı bildirildi (Tauson ve Forsberg ,1991).

GLA, çinkodan eksik diyetle beslenen ratlarda yavru ölümüne azaltıp doğum ağırlığını artırmıştır. Zn eksikliğinin GLA tarafından düzeltilmediği ,ancak çuha çiçeği

yağının çinko eksikliğince oluşturulan metabolik bozuklukları tedavide çok iyi olduğu gösterilmiştir (Dib ve Carreau, 1988).

İnsan meme kanseri hücrelerinde çuha çiçeği yağı östrojenik, androjenik ve progesteron etkisini gösterdiği , MCF hücrelerinde ise  $3.10^{-3}$  veya  $3.10^{-5}$  v/v konsantrasyonlarında östrojen reseptör bağlama kabiliyetinin uygulamadan 5 gün sonra arttığı gösterildi (Rosenberg ve ark., 2001).

Yeterli düzeyde w-6 yağ asitleri LA ve GLA, alınması vucutta hormonal fonksiyonlar üzerine olumlu etki yapmıştır. Kadınlarda menstrüasyon öncesi dönemde rastlanılan akne, depresyon, baş ağrısı vb. gibi belirtiler çuha çiçeği yağı verilince azalmıştır (Tauson ve Forsberg, 1991).

Çuha çiçeği yağı, servikal mukusu ve metabolik fonksiyonları artırır. Servikal mukus spermanın ilerleyişini kolaylaştıracağı için gebelik şansı ve oranını yükseltir. Mavi tilkilerde yapılan bir çalışmada, 12 erkek 25 dişi tilkinin diyetlerine çuha çiçeği yağı ilave ederek üreme performanslarını ölçmüşler, semen kalitesi ve yavru ağırlığını artmış bulmuşlardır (Tauson ve Forsberg, 1991).

Sunulan çalışmada, gruplardaki HDL düzeyleri incelendiğinde Çuha çiçeği yağı verilen grup ( $66.35 \pm 2.27$  mg/dl) ve diyabet+çuha çiçeği yağı grubunda ( $57.83 \pm 0.76$  mg/dl) ile diyabetli grup ( $48.00 \pm 1.48$  mg/dl) arasında anlamlı bir fark olduğu ayrıca çuha çiçeği yağı verilen grubun HDL seviyesinin kontrol grubunun ( $60.20 \pm 1.87$  mg/dl ) üzerinde olduğu, diyabet+çuha çiçeği yağı grubunun HDL oranı bakımından kontrol grubuna yakın bir değere ulaştığı ve sonuçların diğer çalışmaları desteklediği saptandı.

Gruplardaki LDL düzeylerindeki değişiklik diğer sunulan diğer çalışmalarla paralellik göstermektedir. Kontrol grubu ( $121.40 \pm 7.60$  mg/dl) ile diyabet grubu ( $395.99 \pm 31.28$ ), çuha çiçeği yağı grubu ( $89.58 \pm 9.31$  mg/dl) ve diyabet+çuha çiçeği yağı grubunda ( $200.06 \pm 9.03$  mg/dl) arasında önemli fark tespit edildi ( $p < 0.001$ ). Çalışmanın belkide en çarpıcı sonucu olarak diyabet grubundaki LDL düzeyinin diyabet+çuha çiçeği yağı ekstraktı verilen grupta yarıya düştüğü belirlendi.

Sonuç olarak deneysel diyabet oluşturulmuş ratlara çuha çiçeği yağının verilmesi açlık kan şekeri üzerine düşürücü etki yaparak, azalan HDL düzeylerine artırıcı, artan LDL, kolesterol, total lipid, VLDL ve östrojen düzeyleri üzerine ise azaltıcı

yönde etki ederek diyabette oluşan lipid profilini olumlu yönde değiştirmiştir. uha ieği yağının diyabette hem kan şekeri azaltıcı hemde oluşacak muhtemel komplikasyonları engelleyecek olumlu etkilerinin olduğu sonucuna varılmıştır. Diyabet konusunda çoğu klinisyenler için kullanabilecekleri bu sonuçlar bilimsel ortama sunulmuştur.



## ÖZET

**Koç İ (2016).Çuha çiçeği (Qenothera biennis ) yağının diabetik ratlarda bazı hormon ve biyokimyasal parametreler üzerine etkisi Y.Y.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyokimya. Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Van-2016** Diabetes mellitus; insülin salgılanmadaki yetersizlik ve hedef dokularda insüline karşı gelişen direnç ile karakterize, genetik kökenli, morbidite ve mortalitesi yüksek olan bir hastalıktır. Bitkisel kaynaklı birçok aktif madde ve onların ticari preparatları diabetes mellitus ile ilgili çalışmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Araştırmada Yüzüncü Yıl Üniversitesi Deneysel Hayvanları Ünitesi'nden sağlanan olan 300-350 gram canlı ağırlıkta 7-8 haftalık 32 sağlıklı Wistar Albino dişi rat kullanıldı. Birinci Grup: Kontrol olarak tutulmuş olan 8 adet rata yem ve su dışında herhangi bir bileşik verilmedi.İkinci Grup: Diyabet grubundaki sekiz adet ratın deney öncesi kan şekerleri ölçüldü. Ratlara 45 mg/kg tek doz streptozotosin i.p. yoldan uygulandı. 72 saat sonra kuyruk veninden alınan kan örneklerinde glukoz düzeyleri saptandı kan şekerleri 250 mg/dl ve üzerinde olanlar diyabetik olarak kabul edildi ve olarak adlandırıldı.Üçüncü grup: Çuha çiçeği grubuna 8 adet rata ağızdan sonda ile 0,1 ml/rat/gün dozunda çuha çiçeği yağı 20 gün süreyle verildi. Dördüncü Grup: Diyabet+Çuha çiçeği yağı grubunda sekiz adet ratın deney öncesi kan şekerleri ölçüldü. Diyabet grubundaki tüm uygulamalara ilaveten eş zamanlı olarak 0,1 ml/rat/gün dozunda çuha çiçeği yağı sonda ile ağızdan 20 gün süreyle verildi.Deneyisel uygulamalardan sonratlardan kalp doğrudan kanüle edilerek kan örneği alındı ve Biyokimyasal parametrelerin çalışılabilmesi için alınan kan ve elde edilen plazmalar numaralandırıldı. HDL, LDL glukoz, kolesterol, trigliserit,total lipid ,VLDL ,östrojen ve .progesteron düzeyleri otoanalizörde spektrofotometrik olarak yapıldı.Diyabetli grupta azalan HDL miktarı yükseltirken,progesteron hariç diğer tüm parametrelerde yükselen düzeyler çuha çiçeği yağı ilavesiyle azaltılıp normal değerlere doğru çekilmiştir. Diyabetli grupta glukoz düzeyi 390 mg/dl iken bu gruba çuha çiçeği yağı verilince miktarın 275 mg/dl ye düşmesi antidiyabetik etkinin mükemmel bir ispatıdır.Bunun yanında çuha çiçeği yağının önemli bir bileşeni olan GLA' (α linoleik asit) nin oldukça çarpıcı HDL yükseltici- LDL düşürücü etkisi bu çalışmada açıkça gösterilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:**Çuha çiçeği yağı (Oenothera biennis), diyabet,östrojen, progesteron,rat

## SUMMARY

**Koç İ .The effect of evening primrose (Oenothera biennis ) oils on the some hormones and biochemical parameters of diabetic rats**YYU, Institute of Health Sciences, Department of Veterinary Biochemistry, MSci Thesis, Van-2016.Diabetic mellitus is a genetic disease that has deficiency in insulin secretion , insulin resistance in target tissues with high morbidity and mortality. Many active ingredients of plant origin and their the commercial preparations area widely used in studies on diabetes mellitus. In the study, 32 healthy female Wistar albino rats, weighing 300-350 grams and age of 7-8 weeks, were obtained from the Experimental Animal Breeding Unit of the University of Yuzuncu Yil. The first group: 8 rats, no compound other than water and foods were given and were kept as controls. Second group: blood samples from 8 rats were measured before the experiment. The rats received 45 mg / kg single dose streptozotocin intraperitoneally. After 72 hours, glucose levels were detected in blood samples taken from the vein of the tail. Blood sugars of 250 mg / dL and over were accepted as diabetic and were designated as the diabetic groups. Third group. 8 rats received evening primrose oil with oral gavage 0.1 mL / rat / for 20 days. Fourth group: glucose levels of blood samples of rats were measured .The rats received 45 mg / kg single dose of streptozotocin intraperitoneally .Then,all applications of the diabetes group were followed ,additionally evening primrose oil 0.1 ml / rat / day gavage orally for 20 days were administered and accepted as diabetes+evening primrose oil group.After experimental applications, blood samples were taken directly from the heart of rats .In order to study the biochemical parameters, each rat was numbered and the plasma was separated. The levels HDL, LDL, glucose, cholesterol, total lipids, VLDL, estrogen and progesterone were spectrophotometrically measured by using Autoanalyzer . While decreasing HDL levels, in all parameters were increased except progesterone were reduced by the addition of evening primrose oil and decreased in normal values in the diabetic group. The glucose level in the diabetic group was 390 mg / dL, while the reduction of this amount to 275 mg / dL is an excellent prognosis for the antidiabetic effect of evening primrose oil. In addition, the lowering LDL- increasing HDL effects of GLA( $\gamma$ -linoleic acid),an important ingredient of evening primrose oil was quite striking and clearly shown in this study.

**Key words:** Evening primrose oil (Oenothera biennis), diabetes, ostrogen, progesterone ,rat

## KAYNAKLAR

- Abu-Amsha R, Croft KD, Puddey IB, Proudfoot JM, Beilin LJ (1996). Phenolic content of various beverages determines the extent of inhibition of human serum and low-density lipoprotein oxidation in vitro: identification and mechanism of action of some cinnamic acid derivatives from red wine. *Clin Sci*, 91, 449-458.
- Aksak S (2010). Yaşlılık ve diyabetin sıçan karaciğeri üzerine olan etkilerinin incelenmesi, stereolojik, histopatolojik ve biyokimyasal inceleme. Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Erzurum.
- Al-Daghri NM, Alkharfy KM, Al-Othman A (2012). Vitamin D supplementation as an adjuvant therapy for patients with T2DM: an 18-month prospective interventional study. *Cardiovasc Diabetol*, 11, 85.
- Alice H (1911). American medicinal leaves and herbs. *U.S. Department of Agriculture, Bureau Plant Indust-Bull*, No: 219.
- Altınışik M (2000). Serbest Oksijen Radikalleri Ve Antioksidanlar, ADÜ Tıp Fakültesi Biyokimya ABD Ders Notları, Aydın.
- Ammar NM, Soroor KHA, Mohammed, DA (2000). Impact of natural oils supplements on disease activity and antioxidant state of Egyptian patients with rheumatoid arthritis. *MJIAS*, 13, 161-171.
- Anonim (2014a). <http://www.mustafaaltinisik.org.uk/0910-1-2-02lipoproteinler.ppt> Erişim Tarihi : Eylül 2014.165-200.
- Anonim (2015a).<http://www.medicalnewstoday.com/articles/263027.php> Erişim Tarihi: Nisan 2015.
- Anonim (2016a). <https://tr.wikipedia.org/wiki/Diyabet> Erişim Tarihi: Eylül 2016.
- Anonim (2016c). <http://slideplayer.biz.tr/slide/2798999/> , Erişim Tarihi: Eylül 2016.
- Anonim (2016d). <http://jinekoloji.com/cinsellik-ve-hormonlar-bir-genel-bakis>, Erişim Tarihi: Kasım 2016.
- Anonim (2016e). [http://80.251.40.59/veterinary.ankara.edu.tr/fidanci/Ders\\_Notlari/LM-Kolesterol\\_Biyosentezi.html](http://80.251.40.59/veterinary.ankara.edu.tr/fidanci/Ders_Notlari/LM-Kolesterol_Biyosentezi.html) Erişim Tarihi: Aralık 2016.
- Anonim(2016b).<http://faydali-bitkiler.blogcu.com/cuha-cicegi-oenetherabiennis/6966260>, Erişim Tarihi: Temmuz 2016.
- Arisaka M1, Arisaka O, Yamashiro Y (1991). Fatty acid and prostaglandin metabolism in children with diabetes mellitus. II. The effect of evening primrose oil supplementation on serum fatty acid and plasma prostaglandin levels. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 43, 3, 197-201.
- Arvind K, Pradeep R, Deepa R, Mohan V (2002). Diabetes and coronary artery diseases. *Indian J Med Res*, 116, 163-176.
- Barry J, Goldstein D, Wicland M (2004). Textbook Of Type 2 Diabetes, 1 baskı çeviri editörü A. Cengiz Akman,Tip 2 diyabet, 5-11.
- Bayles B, Usatine R (2009) Evening primrose oil. *Am Fam Physician*, 80, 1405-1408.



- Bearden HJ, Fuquay JW (2000). Neuroendocrine regulators of reproduction. In: Applied Animal Reproduction, Prentice-Hall Inc, London, 35-53.
- Birch AE, Fenner GP, Watkins R, Boyd LC (2001). Antioxidant properties of evening primrose seed extracts. *J Agric Food Chem*, 49, 4502- 4507.
- Blumenthal M, Brinckmann J, Wollschlaeger B (2003). The ABC Clinical Guide to Herbs. Austin. Tex. American Botanical Council.
- Cameron NE, Cotter MA, Dines KC, Robertson S, Cox D (1993). The effects of evening primrose oil on nerve function and capillarization in streptozotocin-diabetic rats: modulation by the cyclo-oxygenase inhibitor flurbiprofen. *Br J Pharmacol*, 109, 972-979.
- Cao G, Sofic E, Prior RL (1997). Antioxidant and prooxidant behavior of flavonoids: structure activity relationships. *Free Rad Biol Med*, 22, 749-760.
- Champe PC, Harvey RA (1994). Lippincott's Illustrated Reviews, *Biochemistry 2<sup>nd</sup> ed*, Philadelphia.
- Champe PC, Harvey RA (1997). Biyokimya Lippincott's Illustared Rewiew, Nobel Tıp Kitapevleri Ltd. Şti. İstanbul, 180-206-207-216-221.
- Cherubini A, Ruggiero C, Polidori MC, Mecocci C (2005). Potential markers of oxidative stress in stroke. *Free Rad Biol Med*, 39, 841- 852.
- Coleman MP, Key TJ, Wang DY (1992). A prospective study of obesity, lipids, apolipoproteins and ischaemic heart disease in women. *Atherosclerosis*, 92, 177-185.
- Çelik S (2012). streptozotosin ile deneysel diyabet oluşturulan sıçan karaciğer dokusunda Vasküler endotelial büyüme faktör(VEGF) geninin ifadesi. İnönü Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Malatya.
- Çıkladilmez Ş (2013). Diyabet Tedavisinde Kullanılan Bitkiler ve Bitkisel Ürünler. Bitirme Ödevi, Erciyes Üniversitesi, Kayseri.
- Dasgupta S, Bhattacharyya DK (2007). Dietary effect of gamma-linolenic acid on the lipid profile of rat fed erucic acid rich oil. *J Oleo Sci*, 56, 11, 569-577.
- Demirci M, Güldaş M, Başoğlu F (1996). Gıdalardan kolesterol azaltılabilir mi? *Gıda Dergisi*, 21, 149-152.
- Dib AL, Carreau JP. (1988). Effects of gamma-linolenic acid supplementation on pregnant rats fed a zinc-deficient diet. *Ann Nutr Metab*, 32, 1, 51.
- Dreosti IE (2000). Antioxidant polyphenols in tea, cocoa, and wine. *Nutrition*, 16, 692-694.
- Düzgüneş O, Kesici T, Gürbüz F (1983). İstatistik Metodları-I, Ankara Üniversitesi Ziraat Fakültesi Yayınları, II.Baskı, A.Ü. Basımevi, Ankara.
- Durna Z (2002). Diyabetin Sınıflandırılması ve Tanı Kriterleri, Ed. S. Erdoğan, Diyabet Hemşireliği, Yüce Reklam, Yayın, Dağıtım AŞ, 11-19, İstanbul.
- Eidi A, Eidi M, Darzi R (2009). Anti-diabetic effect of *Olea europaea* L. in normal and diabetic rats. *Phytother Res*, 23, 3, 347-350.

- El-kossi A EA, Abdellah MM, Rashad AM, Hamed SA (2011). Diyabetik ratların sinir işlevlerinin düzelmesinde gecesafası yağı ve alfa lipoik asidin etkinliği. *Klin Deney Ar Derg*, 2, 3, 245-253.
- Enmark E, Gustafsson A (1999). Oestrogen receptors. An overview. *J Internal Med*, 2,133-138.
- Epsenbrath GS (1986). Tip 1 diabetes mellitus a chronic autoimmune disease. *N Eng J Med*, 314, 1360-1368.
- Fan YY, Chapkin RS (1998). Importance of dietary gamma-linolenic acid in human health and nutrition. *J Nutr*, 128, 9, 1411-1414.
- Fang X, Gao G, Zhang X, Wang H (2015). Perfluorononanoic acid disturbed the metabolism of lipid in the liver of the streptozotocin-induced diabetic rats. *Toxicol Mech Methods*, 25, 8, 622-627.
- Favati F, King JW, Mazzati M (1991). Supercritical carbon dioxide extraction of evening primrose oil. *JAOCS*, 68, 422-427.
- Filiz Ş (1999). Serbest oksijen radikalleri, antioksidanlar ve lipit peroksidasyonu. *Türkiye Klinikleri J Pediatr*, 8, 42-47.
- Ford I, Cotter MA, Cameron NE, Greaves M (2001). The effects of treatment with a-lipoic acid or evening primrose oil on vascular hemostatic and lipid risk factors, blood flow, and peripheral nerve conduction in the streptozotocin-diabetic rat. *Metabolism*, 50, 8, 868-875.
- Fugate SE, Church CO (2004). Nonestrogen treatment modalities for vasomotor symptoms associated with menopause. *Ann Pharmacother*, 38,1482-1499.
- Fukushima M, Matsuda T, Yamagishi K, Nakano M (1997). Comparative hypocholesterolemic effects of six dietary oils in cholesterol-fed rats after long-term feeding. *Lipids*, 32, 1069-1074.
- Fukushima M, Shimada K, Ohashi E, Saitoh H, Sonoyama K, Sekikawa M, Nakano M (2001). Investigation of gene expressions related to cholesterol metabolism in rats fed diets enriched in n-6 or n-3 fatty acid with a cholesterol after long-term feeding using quantitative-competitive RT-PCR analysis. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*, 47, 228-235.
- Geppert J, Demmelmair H, Hornstra G, Koletzko B (2008). Cosupplementation of healthy women with fish oil and evening primrose oil increases plasma docosahexaenoic acid, gammalinolenic acid and dihomo-gamma-linolenic acid levels without reducing arachidonic acid concentrations. *Br J Nutr*, 99, 360-369.
- Govindarajan G, Sowers JR ve Stump CS (2006). Hypertension and diabetes mellitus. *European Cardiology*, 2, 1, 1-7.
- Gönç S, Akalın AS, Kılıç S (1996). Fermente süt mamülleri ve kolesterol arasındaki ilişkiye ait bir değerlendirme. *Gıda Dergisi*, 21, 89-94.
- Gray GA, Sharif I, Webb DJ, Seckl JR (2001). Oestrogen and the cardiovascular system: the good, the bad and the puzzling. *Trends Pharmacol Sci*, 22, 3, 152-156.
- Gren A, Hirsch NC (2003). The changing world demography of type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*, 19, 3-7.

- Gruber CJ, Wieser F, Gruber IM, Ferlitsch K, Gruber DM, Huber JC (2002). Current concepts in aesthetic endocrinology. *Gynecol Endocrinol*, 16, 6, 431-441.
- Guivernau M, Meza N, Barja P, Roman O (1994). Clinical and experimental study on the long-term effect of dietary gammalinolenic acid on plasma lipids, platelet aggregation, thromboxane formation, and prostacyclin production. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 51, 311-316.
- Günay M, Tamer K, Cicioğlu İ (2013). Spor Fizyolojisi ve Performans Ölçümü. 3. Baskı, Gazi Kitabevi, Ankara.
- Hatemi H (2000). Diabet komplikasyonları istatistikleri. *Folia*, 1, 29-35.
- Hederos CA, Berg A (1996). Epogam evening primrose oil treatment in atopic dermatitis and asthma. *Arch Dis Child*, 75, 494-497.
- Heldring N, Pike A, Andersson S, Matthews J, Cheng G, Hartman J, Tujague M, Strom A, Treuter E, Warner M, Gustafsson JA (2007). Estrogen receptors: how do they signal and what are their targets. *Physiol Rev*, 87, 905-931.
- Hess RA, Bunick D, Lee K, Bahr J, Taylor JA, Korach KS, Lubahn DB (1997). A role for oestrogens in the male reproductive system. *Nature*, 390, 4, 9-12
- Horrobin DF, Manku MS (1983). How do polyunsaturated fatty acids lower plasma cholesterol level? *Lipids*, 18, 558-562.
- Hosseinzadeh H, Sadeghi A (1999). Antihyperglycemic effects of *Morus nigra* and *Morus alba* in mice. *Pharmaceu Pharmaco Lett*, 9, 63-65.
- Ishihara A, Ito A, Sakai K, Watanabe S, Kobayashi T, Okuyama H (1995). Dietary high-linoleate safflower oil is not hypocholesterolemic in aged mice after a longterm feeding-comparison with lard, perilla oil and fish oil. *Biol Pharm Bull*, 18, 485-490.
- Ismail MF, EL-Maraghy SA, Sadik NAH (2008). Study of the immunomodulatory and anti-inflammatory effects of evening primrose oil in adjuvant arthritis. *AJBR*, 2, 74-80.
- İrak K (2014). Diyabetli ratlarda üzüm çekirdeği ekstraktının bazı enzim ve metabolitler üzerine etkisi. Doktora Tezi, Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Van.
- Jayagopal V, Albertazzi P, Kilpatrick ES (2002) Beneficial effects of soy phytoestrogen intake in postmenopausal women with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 25, 1709-1714.
- Jennifer M, Moody W, Heywood JS (2001). Pollination limitation to reproductive success in the missouri evening primrose, *Oenothera Macrocarpa* (Onagraceae). *Am J Bot*, 88, 1615-1622.
- Johnson RK (1989). Canine hyperlipidemia. In: Textbook of Veterinary Internal Medicine, Ed. Ettinger SJ, 3 rd Ed, Philadelphia, WB Saunders Co, 203-208.
- Kalaycıoğlu L, Serpek B, Nizamoğlu M, Başpınar N, Tiftik AM (1998). Biyokimya, 1. Baskı, Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yayınları, 592-594.
- Kaolman, J Roehm, K-H (2005). Hormones. In: Color Atlas of Biochemistry, Ed: J. Kaolman, K-H. Roehm, Theime: Stuttgart, 370-394.
- Kaplan M, Kerry R, Aviram M, Hayek T (2008). High glucose concentration increases macrophage cholesterol biosynthesis in diabetes through activation of the sterol

- regulatory element binding protein 1 (SREBP1): inhibitory effect of insulin. *J Cardiovasc Pharmacol*, 52, 324-332.
- Karabay G, Zağyapan R, Take G (2006). Streptozotosinle oluşturulan diabetin sıçan periferik sinirleri üzerine etkisinin elektron mikroskopik incelenmesi, *Uludağ Ünivi Tıp Fak Derg*, 32, 3, 77-81.
- Karagül H, Altıntaş A, Fidancı UR, Sel T (2000). Klinik Biyokimya. Medisan Yayınevi Ankara.
- Karasu Ç (2016). Diyabetik komplikasyonların önlenmesi ya da tedavisinde mikroblesleyiciler (nutrasötikler, fitofarmasötikler, antioksidanlar, eser elementler), <http://www.antiaging.org.tr/eski2/pg019.html>, Erişim Tarihi: 09.11.2016.
- Kavas ÖG (1989). Serbest radikaller ve organizma üzerine etkileri. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*, 9, 1-8.
- Kaya Z (2010). Arsenikle lipid peroksidasyon oluşturulan ratlarda çuha çiçeği yağının etkileri. Yüksek Lisans Tezi Erciyes Üniversitesi, Kayseri.
- Kelley GA, Kelley KS, Tran ZVU (2004). Aerobic exercise and lipids and lipoproteins in women: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Womens Health (Larchmt)*, 13, 1148-1164.
- Kerscher M, Korting H (1992). Treatment of atopic eczema with evening primrose oil, rationale and clinical results. *Clin invest*, 70, 167-171.
- Khan A, Safdar M (2003). Role of diet, nutrients, spices and natural product in the diabetes mellitus. *Pak J Nutr*, 2, 1, 1-12.
- Koledova V, Khalil A (2007). Sex hormone replacement therapy and modulation of vascular function in cardiovascular disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 4, 777-789.
- Kreisberg RA, Reusch JEB (2005). Hyperlipidemia (High Blood Fat). *J Clin Endocrinol Metab*, 90, 100.
- Laidlaw M, Holub BJ (2003). Effects of supplementation with fish oil-derived n-3 fatty acids and gamma-linolenic acid on circulating plasma lipids and fatty acid profiles in women. *Am J Clin Nutr*, 77, 37-42.
- Lehninger AL, Nelson DL, Cox MM (1993). Principles of Biochemistry, Second Edition, Worth Publishers, New York, 674-678.
- Libster M (2002). Delmar's Integrative Herb Guide for Nurses. Albany, NY: Delmar/Thomson Learning, 156-166.
- Mahley WR, Weigraber KH, Farese RV (1998). Williams Textbook of Endocrinology, Lipid Metabolizması Bozuklukları, Bölüm 23, Çeviri. Teikkurt C, Dokuzuncu Baskı, WB Saunders Philadelphia.
- Martin PA, Crump MH (2003). The Adrenal Gland. In McDonald's Veterinary Endocrinology And Reproduction edited by MH. Pineda; Iowa State Press, 7, USA.
- McKee T, McKee J (1999). Biochemistry. 2nd Ed. WBC-McGraw Hill Company, 446, USA.
- Memisogullari R, Taysi S, Bakan E, Capoglu I (2003). Antioxidant status and lipid peroxidation in Type II Diabetes Mellitus. *Cell Biochem Func*, 21, 291-296.

- Memişoğulları R, Bakan E (2004). Levels of ceruloplasmin, transferrin, and lipid peroxidation in the serum of patients with Type 2 diabetes mellitus. *J Diabet*, 18, 4, 193-197.
- Mercan U (2004). Toksikolojide serbest radikallerin önemi. *Van YYU Vet Fak Derg*, 15, 91-96.
- Mert N (1996). Veteriner Klinik Biyokimya, Uludağ Üniversitesi Güçlendirme Vakfı, Yayın No: 12, 232-235, Bursa.
- Mert N, Bildik A, Ertekin A, Dede S (1999). Biyokimya, Vet Fak Yayın No:1, Van.
- Mooradian AD (2009). Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus, *Nature Clin Prac Endoc Met*, 5, 150-159.
- Murray KR , Mayes PA, Granner DK, Rodwell VW (1993). Harper'in Biyokimyası Barış Kitapevi (Çeviri. Prof.Dr. Gülriz Menteş, Prof.Dr. Biltan Ersöz).
- Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW (2000). Harper's Biochemistry. 25<sup>th</sup> Ed, Appleton& Lange Stamford, Connecticut, 611-617.
- Mustad VA, Ellsworth JL, Cooper AD, Kris-Etherton PM, Etherton TD (1996) Dietary linoleic acid increases and palmitic acid decreases hepatic LDL receptor protein and mRNA abundance in young pigs. *J Lipid Res*, 37, 2310-2323.
- National Heart Lung and Blood Institute People Science Health (2013). What is high blood pressure? 18.12.2013 Available from : <http://www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/hbp/>
- Nozaki O (2001). Steroid analysis for medical diagnosis. *J Chromatogr A*, 935, 267-278.
- NTP (2009). Chemical information review document for evening primrose oil (Oenotherabiensis L.). CAS No: 90028-66-3, 1-37.
- Onat T, Emek K, Sözmén YE (2006). İnsan Biyokimyası. Palme yayıncılık, 2. Baskı, Ankara.
- Öntürk H, Özbek H (2007). Deneysel diyabet oluşturulması ve kan şeker seviyesinin ölçülmesi. *Genel Tıp Derg*, 17, 4, 231-236.
- Özer K (2010). Fiziksel Uygunluk. 3.Baskı, Ankara, Nobel yayınları, 10-239.
- Öztürk Y, Altan VM, Yıldızoğlu-Arı N (1996). Effects of experimental diabetes and insulin on smooth muscle functions. *Pharmacol Rev*, 48, 69-112.
- Palumbo, PJ (2001). Glycemic control, mealtime glucose excursions, and diabetic complications in type 2 diabetes mellitus. *Mayo Clinical Proceedings*, 76, 609-618.
- Phillips M, Cataneo RN, Cheema T, Greenberg J (2004). Increased breath biomarkers of oxidative stress in diabetes mellitus. *Clin Chem Acta*, 344, 189-194.
- Pineda MH, Dooley MP (2003). Endocrinology and Reproduction, Ed.: M.H. Pineda, M.P. Dooley, Iowa State Pres: Iowa, USA.
- Rabinkov A, Miron T, Konstantinovski L, Wilchek M, Mirelman D, Weiner L (1998). The mode of action of allicin: trapping of radicals and interaction with thiol containing proteins. *BBA*, 1379, 233-244.

- Rehper ZH (1998). Antioksidanlar ve hiperlipidemi arasındaki ilişkinin incelenmesi, Uzmanlık Tezi, Gülhane Askeri Tıp Akademisi, İç Hastalıklar Ana Bilim Dalı Başkanlığı, Ankara.
- Riaz A, Khan RA, Ahmed SP (2009). Assessment of anticoagulant effect of evening primrose oil. *Pak J Pharm Sci*, 22, 355-359.
- Rice-Evans C (1995). Plant polyphenols free radical scavengers or chain-breaking antioxidants. *Biochem Soc Symp*, 61, 103-116.
- Romagnoli S, Concannon PW (2006). Clinical use of progestins in bitches and queens: a review. Erisim: [<http://www.ivis.org>]. Erisim Tarihi: 17.02.2006.
- Rosenberg Zand RS, Jenkins, DJA, Diamandis EP (2001). Effects of natural product sand nutraceuticals on steroid hormone-regulated gene expression. *Clin Chim Acta*, 312, 1-2, 213-219.
- Sacks DB (1999). Diabetes Mellitus. In: Burtis CA, Ashwood ER, (Ed). Tietz Texbook of clinical chemistry. Philadelphia: WB Saunders Co: 766- 776.
- Seghrouchni I, Draï J, Bannier E, Riviere J, Calmard P, Garcia I, Orgiazzi J, Revol A (2002). Oxidative stress parameters in type I, type II and insulin-treated type 2 diabetes mellitus, Insulin treatment efficiency. *Clin Chim Acta*, 321, 1-2, 89-96.
- Sönmez M (2013). Reprodüksiyon Suni Tohumlama ve Androloji Ders Notları, Basım Tarihi : 01.10.2013, Fırat Üniversitesi, Elazığ.
- Swan CL ,Agostini MC, Bartlewski, PM, Feyles V , Urban RJ, Chedrese PJ (2002). Effects of progestins on progesterone synthesis in a stable porcine granulosa cellline: control of transcriptional activity of the cytochrome P450 side-chain cleavage gene. *Biology of Reproduction*, 66: 959-965. system: the good, the bad and the puzzling. *Trends Pharmacol Sci*, 22, 3,152-156.
- Takahashi R, Inoue J, Ito H, Hibino H (1993). Evening primrose oil and fish oil in non-insulin-dependent-diabetes. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 49, 569-571.
- Tauson AH, Forsberg M (1991). Effect of evening primrose oil as food supplement on reproduction in the blue fox. *Acta Vet Scand*, 32, 3, 345-351.
- The Turdep Group (2002). Population based study of diabetes and risk characteristics in Turkey. *Care*, 25, 1551-1556.
- Thomson GR (1990). Hiperlipidemi El Kitabı. Uycan yayınları AŞ, İstanbul (Çeviri. Enis Tamuğur).
- Tokullugil A, Dirican M, Ulukaya E (1997). Biyokimya. 2. Baskı, Nobel Tıp Kitapevleri Ltd Şti, İstanbul.
- Tsai MJ, O'Malley BW (1994). Molecular mechanisms of action of steroid/thyroid receptor superfamily members. *Annu Rev Biochem*, 63, 451-486.
- Umman B, Kaya AB (2001). Sedanter bireylerde kısa dönem düzenli egzersiz-diyet programının lipid profili üzerindeki etkileri. *Anadolu Kardiyoloji Der*,1, 179-188.
- Van Doormaal JJ, Idema IG, Muskiet FA, Martini IA, Doorenbos H (1988). Effects of short-term high dose intake of evening primrose oil on plasma and cellular fatty acid

compositions, alpha-tocopherol levels, and erythropoiesis in normal and type 1 (insulin-dependent) diabetic men. *Diabetologia*, 31, 576-584.

Vassilopoulos D, Zurier RB, Rossetti RG, Tsokos GC (1997). Gammalinolenic acid and dihomogammalinolenic acid suppress the CD3-mediated signal transduction pathway in human T cells. *Clin Immunol Immunopathol*, 83, 3, 237-244.

Vincent AM, Russell JW, Low P, Feldman EL (2004). Oxidative stress in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Endocrine Reviews*, 25, 612-628.

Voet D, Voet JG (1995). *Biochemistry*. John Wiley and Sons, America, 1361.

Wang H, Xia N, Yang Y, Peng DQ (2012). Influence of vitamin D supplementation on plasma lipid profiles: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lipids Health Dis*, 11, 42, doi:10.1186/1476-511X-11-42.

Warran SH, Rich SS, Kroleski AS (1994). *Epidemiology and genetics of diabetes mellitus*. Editor Kahn CR, Weir GC, Philadelphia Lee and Febiger, 201-205, USA.

WHO (1998). *The World Health Report 1998. Life in the 21st century a vision for all*. Geneva, Switzerland.

Yoon S, Lee J, Lee S (2002). The therapeutic effect of evening primrose oil in atopic dermatitis patients with dry scaly skin lesions is associated with the normalization of serum gamma interferon levels skin pharmacol. *App Skin Physiol*, 15, 20-25.

Zubay G (1993). *Biochemistry*. Third Edition, Wm C.Brown Communications Inc, Iowa, 513-546, USA.

## ÖZGEÇMİŞ

Elazığ'da 1985 yılında doğdu. İlkokulu Elazığ'da orta ve lise öğrenimini Muş'ta tamamladı. 2005 yılında Atatürk Üniversitesi, Ağrı Eğitim Fakültesi Fen Bilgisi Öğretmenliği bölümünü kazandı ve 2011 yılında mezun oldu. 2013 yılında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya Anabilim Dalı'nda yüksek lisansa başladı. 2012 yılında Yüzüncü Yıl Üniversitesi'ne memur olarak atandı. Halen burada görevine devam etmektedir.



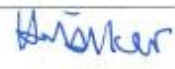
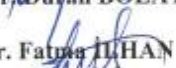
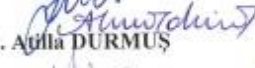
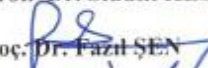


**T.C.**  
**YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ**  
**HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU**

**ARAŞTIRMA BAŞVURU ONAY BELGESİ**

Araştırmanın Adı	Çuha Çiçeği ( Oenothera biennis ) Yağının Diabetik Ratlarda Bazı Hormon ve Biyokimyasal Parametreler Üzerine Etkisi
Araştırmanın Yürütücüsü	Prof. Dr. Nihat MERT
Yardımcı Araştırmacılar	Yük. Lis. Öğr. İlyas KOÇ
Kurumu	Veteriner Fakültesi
Araştırmanın Tahmini Süresi	7 Ay
Kullanılacak Hayvan Türü ve Sayısı	Sıçan 32 Adet
Destekleyecek Kuruluş (lar)	YYÜ. Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı
Başvuru Tarihi	13.10.2014

<b>KARAR BİLGİLERİ</b>	<b>Karar No:2014/12-...</b>	<b>Tarih:13.11.2014</b>
	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi öğretim üyesi/elemanı Prof. Dr. Nihat MERT sorumluluğunda yürütülmesi planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Yüksek Lisans projesi gerekçe, amaç ve yöntemler dikkate alınarak ilgi başvuru belgeleri incelendi. Çalışmanın etik açıdan uygun olduğuna, projenin aşağıdaki hususlar dikkate alınarak yürütülmesine ve proje yürütücüsüne iletilmesine oy birliği /oy çokluğu ile karar verildi. 1) Projede herhangi bir değişiklik gerektiğinde kurulumuzdan onay alınması. 2) Projede çalışacağı bildirilen araştırmacılar da değişiklik olduğunda kurulumuzdan onay alınması. 3) Deneysel hayvanları üzerinde yapılacak girişimin başlangıç ve bitiş tarihlerinin bildirilmesi. 4) Çalışma süresinde tamamlanamaz ise ek süre talebinde bulunulması. 5) Çalışma tamamlandığında sonuç raporunun gönderilmesi.	

ETİK KURUL ÜYELERİ	
 Prof. Dr. Duran BOLAT	<b>BASKAN V.</b> Prof. Dr. Hasan ÜLKER 
 Doç. Dr. Fatma İLHAN	<b>ÜYELER</b> Prof. Dr. Sıddık KESKİN 
 Doç. Dr. Aytaç DURMUŞ	Doç. Dr. Fazıl ŞEN 
 Doç. Dr. Barış Atalay USLU	Doç. Dr. M. Fatih GARÇA 
 Vet. Hek. Yrd. Doç. Dr. Yıldırım BAŞBUĞAN	Zir. Müh. Kenan YILDIRIMOĞLU Orhan SOFUOĞLU (Sivil Üye)

\*Bu form YÜHADYEK tarafından doldurulacaktır.



T.C.  
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ  
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU  
ARAŞTIRMA KESİN SONUÇ ONAY BELGESİ

YUZUNCU YIL UNIVERSITY (TURKEY)  
ANIMAL RESEARCHES LOCAL ETHIC COMMITTEE  
RESEARCH FINAL REPORT APPROVAL CERTIFICATE

Araştırmanın Adı	Çuha çiçeği (qenothera biennis ) yağının diabetik ratlarda bazı hormon ve biyokimyasal parametreler üzerine etkisi	
Title of the Research	The effect of evening primrose (Oenothera biennis ) on the some hormones and biochemical parameters of diabetic rats	
Araştırmacı(lar) Investigator(s)	Yürütücü / Chief investigator : Prof.Dr.Nihat MERT Yardımcı Araştırmacı(lar) / Co-investigator(s): Yrd.Doç.Dr.Kıvanç Irak (2.danışman-second advisor) İlyas KOÇ	
Araştırmanın Başlama Tarihi / Research Starting Date:	13.10.2014	
Araştırmanın Bitiş Tarihi / Research Completion Date:	18.11.2016	
Proje Süresi / Total Time of Project:	25 ay (month)	
Proje No / Project Number:	2015-SBE-YL035	
Araştırmayı Destekleyen Kuruluş (varsa) / Funding institution(s) (if available):	YYÜ BAP Başkanlığı Yuzuncu Yil University Presidency of Scientific Research Projects	
Destek Şekli ve Miktarı / Type and amount of funding:	6000 TL	
Karar:	Yukarıda bilgileri verilen araştırma projesinin kesin sonuç raporu Yüzüncü Yıl Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 24 / 11 / 2016 tarih ve 2016/11 sayılı kararı ile kabul edilmiştir. Decision: Final report of the research project detailed above was approved by Yuzuncu Yil University Animal Researches Local Ethic Committee in the session held on 24 / 11 / 2016 (decision number 2016/11).	
	<b>BAŞKAN/CHAIR</b>  Prof. Dr. Semiha DEDE	
<b>ÜYE</b> Prof. Dr. Fazıl ŞEN <b>ÜYE</b>	<b>ÜYE</b> Prof. Dr. Sıddık KESKİN <b>ÜYE</b>	<b>ÜYE</b> Prof. Dr. Suphi DENİZ <b>ÜYE</b>
 Prof. Dr. N. Tuğba BINGÖL <b>ÜYE</b>	 Doç. Dr. Atilla DURMUŞ <b>ÜYE</b>	 Doç. Dr. Abdulbaki AKSAKAL <b>ÜYE</b>
 Doç. Dr. Nalan ÖZDAL <b>ÜYE</b>	Yrd. Doç. Dr. Özer ALKAN <b>ÜYE</b>	Yrd. Doç. Dr. Ferda KARAKUŞ <b>ÜYE</b>
Yrd. Doç. Dr. Canser Yılmaz DEMİR <b>ÜYE</b>	Yrd. Doç. Dr. Yıldray BAŞBUĞAN	Zir. Müh. Kenan YILDIRIMOĞLU
 Vet. Hek. İsmail Hakkı BEHÇET		

YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
LİSANSÜSTÜ TEZ ORJİNALLİK RAPORU

Tarih: 6/12/2016

Tez Başlığı / Konusu: KOÇ İ.(2016). Çuha Çiçeği (Oenothera biennis ) Yağının Diabetik Ratlarda Bazı Hormon ve Biyokimyasal Parametreler Üzerine Etkisi

Yukarıda başlığı/konusu belirlenen tez çalışmamın Kapak sayfası, Giriş, Ana bölümler ve Sonuç bölümlerinden oluşan toplam 66 sayfalık kısmına ilişkin, 24/11/2016 tarihinde şahsım/tez danışmanım tarafından TURNITIN COM intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtreleme uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı( % 19) dır.

Uygulanan filtreler aşağıda verilmiştir:

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

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

Gereğini bilgilerinize arz ederim.

Tarih ve İmza

Adı Soyadı: İlyas KOÇ  
Öğrenci No:  
Anabilim Dalı: Veteriner Biyokimya  
Program: .....Biyokimya  
Statüsü: Y.Lisans X

DANIŞMAN ONAYI  
UYGUNDUR

Prof.Dr.Nihat MERT

(Unvan, Ad Soyad, İmza)

ENSTİTÜ ONAYI  
UYGUNDUR

(Unvan, Ad Soyad, İmza)