

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**DİYABETLİ RATLARDA SİNNAMALDEHİTİN
GLUKOZ-6-FOSFAT DEHİDROJENAZ AKTİVİTESİ,
BAZI BİYOKİMYASAL VE HEMATOLOJİK
PARAMETRELERE ETKİSİ**

Hemşire Remzi ÇELİK
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI
(VETERİNER PROGRAMI)
YÜKSEK LİSANS TEZİ

1. DANIŞMAN

Prof. Dr. Handan MERT

2. DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Bahat COMBA

VAN-2016

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**DİYABETLİ RATLARDA SİNNAMALDEHİTİN
GLUKOZ-6-FOSFAT DEHİDROJENAZ AKTİVİTESİ,
BAZI BİYOKİMYASAL VE HEMATOLOJİK
PARAMETRELERE ETKİSİ**

Hemşire Remzi ÇELİK
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI
(VETERİNER PROGRAMI)
YÜKSEK LİSANS TEZİ

1. DANIŞMAN

Prof. Dr. Handan MERT

2. DANIŞMAN

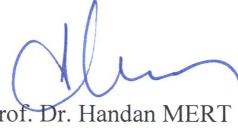
Yrd. Doç. Dr. Bahat COMBA

Bu araştırma Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Başkanlığı tarafından
2014-SBE-YL144 nolu proje olarak desteklenmiştir.

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

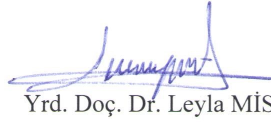
**DİYABETLİ RATLARDA SİNNAMALDEHİTİN
GLUKOZ-6-FOSFAT DEHİDROJENAZ AKTİVİTESİ,
BAZI BİYOKİMYASAL VE HEMATOLOJİK
PARAMETRELERE ETKİSİ**

Hemşire Remzi ÇELİK
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ



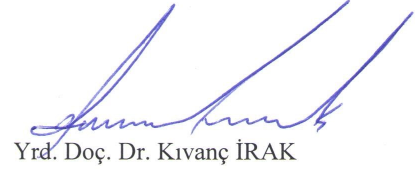
Prof. Dr. Handan MERT

Jüri Başkanı



Yrd. Doç. Dr. Leyla MİS

Üye



Yrd. Doç. Dr. Kıvanç İRAK

Üye

01/04/2016

TEŞEKKÜR

Tez çalışmalarım sırasında yoğun çalışmalarına rağmen hiçbir zaman desteğini esirgemeyen, özveriyle her konuda bana destek olan Danışman Hocam Sayın Prof. Dr. Handan MERT'e, tezimin laboratuvar ve diğer bütün aşamalarında desteğini gördüğüm İkinci Danışman Hocam Sayın Yrd. Doç Dr. Bahat COMBA'ya, bilimsel desteklerini esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Nihat MERT başta olmak üzere Anabilim Dalımızın değerli Öğretim Üyelerine, Yrd. Doç. Dr. Kıvanç İRAK'a, çalışmama maddi destek veren Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Başkanlığı'na, Deney Hayvanları Ünitesi çalışanlarına ve yaşamımın her anında manevi destek ve güven veren eşime ve aileme şükranlarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	II
Teşekkür.....	III
İçindekiler	IV
Simgeler ve Kısaltmalar.....	VIII
Şekiller	X
Tablolar	XII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Diyabet.....	3
2.1.1. Diyabetin tarihçesi	3
2.1.2. Diyabetin epidemiyolojisi.....	4
2.1.3. Diyabetin sınıflandırılması	4
2.1.4. Diyabette etiyoloji ve patogenez.....	6
2.1.5. Diyabetin patofizyolojisi.....	7
2.1.6. Diyabette klinik bulgular	8
2.1.7. Diyabetin komplikasyonları.....	8
2.1.8. Diyabette tanı	10
2.1.9. Diyabette tedavi yaklaşımları	11
2.1.10. Deney hayvanlarında diyabet oluşturulması.....	12
2.2. Tarçın ve Sinnamealdehit	12

2.2.1. Sinnamaldehitin yapısı ve özellikleri.....	13
2.2.2. Sinnamaldehitin biyokimyadaki yeri	14
2.2.3. Sinnamaldehitin diyabette kullanımı	15
2.3. Pentoz Fosfat Yolu.....	15
2.3.1. Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz	16
2.3.2. Glutatyon (GSH).....	18
2.4. Karaciğer.....	18
2.4.1. Karaciğerin karbonhidrat metabolizmasındaki rolü	19
2.4.2. Diyabette karaciğer	19
2.4.3. Karaciğer-G6PD ilişkisi.....	19
2.4.4. Karaciğer-glutatyon ilişkisi.....	20
2.4.5. Karaciğer ve sinnamaldehit	20
2.5. Glukoz (Kan şekeri).....	20
2.6. Trigliserit	20
2.7. Total Kolesterol	21
2.8. VLDL, LDL ve HDL	21
2.9. Total Protein, Albumin ve Globulin	21
2.10. Üre	22
2.11. HbA1c.....	22
2.12. Hemogloblin	22
2.13. Hematokrit	22
2.14. Eritrosit Sayısı.....	23

2.15. Ortalama Alyuvar Hacmi (OAH)	23
2.16. Ortalama Alyuvar Hemoglobini (OAHb)	23
2.17. Ortalama Alyuvar Hemoglobin Konsantrasyonu (OAHbK)	23
2.18. Eritrositlerin Dağılım Sıklığı (EDS)	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
3.1. Gereç	25
3.1.1. Hayvan materyali	25
3.1.2. Kullanılan alet ve malzemeler	26
3.1.3. Kullanılan kimyasal maddeler	27
3.2. Yöntem	28
3.2.1. Deneysel diyabet oluşturulması	28
3.2.2. Sinnamaldehit uygulaması	28
3.2.3. Kan ve doku örneklerinin alınması	28
3.2.4. Trigliserit ölçümü	28
3.2.5. Total kolesterol ölçümü	29
3.2.6. VLDL, LDL hesaplaması ve HDL ölçümü	30
3.2.7. Total protein, albumin ölçümü ve globulinin hesaplanması	30
3.2.8. Üre ölçümü	31
3.2.9. Karaciğer dokusunda GSH tayini	31
3.2.10. Karaciğer dokusunda G6PD aktivitesinin ölçümü	34
3.2.11. HbA1c ölçümü	36
3.2.12. Hematolojik parametrelerin ölçülmesi	36

3.3. Verilerin İstatistik Analizi	36
4. BULGULAR.....	37
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	62
ÖZET	83
SUMMARY.....	84
KAYNAKLAR	85
ÖZGEÇMİŞ	99
EK-1 Araştırma Başvuru Onay Belgesi.....	100
EK-2 YYÜ Deney Hayvanları Yerel Etik Kurulu Araştırma Kesin Sonuç Onay Belgesi..	101

SİMGELER VE KISALTMALAR

°C	: Santigrat derece
α	: Alfa
β	: Beta
dk	: Dakika
dl	: Desilitre
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EDS	: Eritrositlerin Dağılım Sıklığı
fl	: Femtolitre
flk	: Flakon
g	: Gram
G6PD	: Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz
GLUT4	: Glukoz transporter 4
GSH	: Glutasyon
HDL	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
IDL	: Orta yoğunluklu lipoprotein
IU	: Uluslararası birim (ünite)
i.p	: İntraperitoneal
kDa	: Kilodalton
kg	: Kilogram
L	: Litre
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
M	: Molar
μ	: Mikron
mg	: Miligram
MHCP	: Metilhidroksikalkon polimer
Mily	: Milyon

ml	: Mililitre
μl	: Mikrolitre
μmol	: Mikromol
μM	: Mikromolar
mm³	: Milimetre kp
MS	: Milattan sonra
NADPH	: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
nm	: Nanometre
OAH	: Ortalama alyuvar hacmi
OAHb	: Ortalama alyuvar hemoglobini
OAHbK	: Ortalama alyuvar hemoglobin konsantrasyonu
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
PBS	: Fosfat tamponu
PFY	: Pentoz fosfat yolu
Pg	: Pikogram
rpm	: Devir sayısı
STZ	: Streptozotosin
sn	: Saniye
U	: nite
VLDL	: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein
y.y	: Yüzyıl

ŞEKİLLER

Şekil 1. Sinnamaldehitin kimyasal yapısı.....	13
Şekil 2. Pentoz fosfat yolu.....	16
Şekil 3. Standart hazırlamak için pipetleme işleminin gösterilmesi.....	35
Şekil 4. Kontrol, diyabet, sinnamaldehit ve diyabet+sinnamaldehit gruplarındaki ratların açlık kan glukoz düzeyleri.....	38
Şekil 5. Kontrol, diyabet, sinnamaldehit ve diyabet+sinnamaldehit gruplarındaki ratların canlı ağırlık değişimleri.....	40
Şekil 6. Kontrol, diyabet, sinnamaldehit ve diyabet+sinnamaldehit grubundaki ratların trigliserit düzeyleri.....	42
Şekil 7. Kontrol, diyabet, sinnamaldehit ve diyabet+sinnamaldehit grubundaki ratların total kolesterol düzeyleri.....	43
Şekil 8. Kontrol, diyabet, sinnamaldehit ve diyabet+sinnamaldehit grubundaki ratların VLDL düzeyleri.....	44
Şekil 9. Kontrol, diyabet, sinnamaldehit ve diyabet+sinnamaldehit grubundaki ratların LDL düzeyleri.....	45
Şekil 10. Kontrol, diyabet, sinnamaldehit ve diyabet+sinnamaldehit grubundaki ratların HDL düzeyleri.....	46
Şekil 11. Kontrol, diyabet, sinnamaldehit ve diyabet+sinnamaldehit grubundaki ratların total protein düzeyleri.....	47
Şekil 12. Kontrol, diyabet, sinnamaldehit ve diyabet+sinnamaldehit grubundaki ratların albumin düzeyleri.....	48
Şekil 13. Kontrol, diyabet, sinnamaldehit ve diyabet+sinnamaldehit grubundaki ratların globulin düzeyleri.....	49
Şekil 14. Kontrol, diyabet, sinnamaldehit ve diyabet+sinnamaldehit grubundaki ratların üre düzeyleri.....	50
Şekil 15. Kontrol, diyabet, sinnamaldehit ve diyabet+sinnamaldehit grubundaki ratların karaciğer dokusu GSH düzeyleri.....	51
Şekil 16. Kontrol, diyabet, sinnamaldehit ve diyabet+sinnamaldehit grubundaki ratların karaciğer dokusu G6PD aktivitesi.....	52

Şekil 17. Kontrol, diyabet, sinnamaldehit ve diyabet+sinnamaldehit grubundaki ratların HbA1c düzeyleri.....	54
Şekil 18. Kontrol, diyabet, sinnamaldehit ve diyabet+sinnamaldehit gruplarındaki ratların hemoglobin miktarı.....	55
Şekil 19. Kontrol, diyabet, sinnamaldehit ve diyabet+sinnamaldehit gruplarındaki ratların hematokrit düzeyleri.....	56
Şekil 20. Kontrol, diyabet, sinnamaldehit ve diyabet+sinnamaldehit gruplarındaki ratların eritrosit sayısı.....	57
Şekil 21. Kontrol, diyabet, sinnamaldehit ve diyabet+sinnamaldehit gruplarındaki ratların ortalama alyuvar hacimleri.....	58
Şekil 22. Kontrol, diyabet, sinnamaldehit ve diyabet+sinnamaldehit gruplarındaki ratların ortalama alyuvar hemoglobinleri.....	59
Şekil 23. Kontrol, diyabet, sinnamaldehit ve diyabet+sinnamaldehit gruplarındaki ratların ortalama alyuvar hemoglobin konsantrasyonları.....	60
Şekil 24. Kontrol, diyabet, sinnamaldehit ve diyabet+sinnamaldehit gruplarındaki ratların eritrositlerinin dağılım sıklığı.....	61

TABLÖLAR

Tablo 1. Diyabetin sınıflandırılması.....	5
Tablo 2. GSH standartları.....	33
Tablo 3. Farklı seyreltilen standartlar.....	35
Tablo 4. Kontrol, diyabet, sinnamaldehit ve diyabet+sinnamaldehit gruplarındaki ratlara ait açlık kan glukozu düzeyleri.....	37
Tablo 5. Kontrol, diyabet, sinnamaldehit ve diyabet+sinnamaldehit grubundaki ratların canlı ağırlık değişimleri.....	39
Tablo 6. Kontrol, diyabet, sinnamaldehit ve diyabet+sinnamaldehit grubu ratlara ait bazı biyokimyasal parametreler.....	41
Tablo 7. Kontrol, diyabet, sinnamaldehit ve diyabet+sinnamaldehit grubu ratlara ait ratların karaciğer dokusu GSH düzeyleri ile G6PD aktiviteleri.....	51
Tablo 8. Kontrol, diyabet, sinnamaldehit ve diyabet+sinnamaldehit grubu ratlara ait bazı hematolojik parametreler.....	53

1. GİRİŞ

Hormonal bir bozukluk olarak da tanımlanan diyabet, fonksiyonel olarak insülin yetmezliğiyle meydana gelen, komplikasyonları nedeniyle yaşam süresini ve kalitesini etkileyen, sosyal ve ekonomik yükleri ağır olan, kronik endokrin ve metabolik bir hastalıktır (Baz, 2014). İnsülin ve diğer antidiyabetiklerin keşfi ile diyabette yaşam süresi uzamış olmakla beraber kronik komplikasyonların görülme sıklığı da artmıştır. Diyabette mortalite ve morbiditenin önemli bir nedeni de bu komplikasyonlardır (Berber, 2006).

Uzun yıllar boyunca bitkisel tedavi insan hayatının geleneksel olarak ayrılmaz bir parçası halindedir. Bu durum, halk hekimliği olarak isimlendirilmiş olup kimi zaman modern tıpta bile çaresinin bulunmadığı hastalıklarda, insanlar bitkisel tedaviye yönelmiş ve bitkilerden şifa aramışlardır. Günümüzde diyabetin kontrolü ve komplikasyonlarının azaltılmasında alternatif tedavilere ihtiyaç olduğu gözlemlenmiş, birçok bitki diyabetin önlenmesi ve tedavisinde kullanılır hale gelmiştir (Çambay, 2009).

Sinnamaldehit tarçının birincil bileşenidir. Son yıllarda tarçın ekstresinin antidiyabetik ve antiinflamatuvar etkileri incelenmiştir (Nikzamir ve ark., 2014). Fakat sinnamaldehitin bu etkilerden sorumlu olup olmadığı henüz araştırılmaktadır. Bu amaçla, diyabette komplikasyonların incelenmesi ve yapılabilecek tedavilerin belirlenmesinde deneysel diyabet modellerinin önemli bir yeri vardır (İrak, 2014).

Normal bir yaşam süresi sağlamak için önemli bir enzim olan glukoz-6-fosfat dehidrojenaz (G6PD), pentoz fosfat yolu (PFY)'nun ilk basamağını katalize etme özelliğindedir (Şengezer, 2010; Adem, 2011). Diyabetli hastalarda sağlıklı nüfusa göre G6PD eksikliği daha sık bulunmuştur (Çelik, 2013).

Sunulan bu tez çalışmasıyla, diyabette tarçının önemli bir bileşeni olan sinnamaldehitin karaciğer dokusu glukoz-6-fosfat dehidrojenaz aktivitesi ve glutatyon düzeyi ile bazı biyokimyasal (trigliserit, total kolesterol, VLDL, LDL, HDL, total protein, albumin, globulin, üre) ve hematolojik (HbA1c, hemoglobin, hematokrit,

eritrosit sayısı, ortalama alyuvar hacmi, ortalama alyuvar hemoglobini, ortalama alyuvar hemoglobin konsantrasyonu, eritrositlerin dağılım sıklığı) parametrelere etkisinin araştırılması amaçlandı.



2.GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabet

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne göre; diyabet, pankreasın yeteri kadar insülin salgılayamaması veya organizmanın insülini etkili şekilde kullanamaması sonucu gelişen kronik bir hastalıktır (Aksoy, 2010). Akkaya ve Çelik (2010), diyabetin; kronik metabolik bir bozukluk olduğu gibi, aynı zamanda artmış bir oksidatif stres durumu olduğunu belirtmektedir.

Diyabet; pankreastan insülinin salgılanmaması, yetersiz salgılanması veya etkisizliği nedeni ile kan şekeri düzeyinin normalin üzerinde bulunması ve idrarda şeker gözükmeleriyle ortaya çıkan bir hastalık olarak tanımlanır (Atasoy, 2008). Çok geniş bir spektrumu içine alır ve birçok değişik tipi vardır (Dağdelen, 2011).

Diyabet; en sık görülen endokrin hastalık olmakla beraber (Aytekin, 2011), organların uzun süre hiperglisemiye maruz kaldığı (Çavuşoğlu, 2009), insülinin etkisinin azlığı sonucu karbonhidrat, lipit ve protein metabolizmasında bozulmaların olduğu bir hastalıktır (Kafa, 2006; Büyükleblebici ve Karagül, 2012).

2.1.1. Diyabetin tarihçesi

Diyabete benzer klinik bulgular bundan yaklaşık 3000 yıl önce eski Mısırlılar tarafından Mısır Ebers Papiruslarında anlatılmış, 'diabetes' terimini ise Cappadocia'lı Arateus bulmuştur (Bağrıaçık, 1997; Demiral, 2013).

MS 9. y.y.'da Razi ve 10-11. y.y.'da İbn-i Sina, bu hastaların idrarlarının tatlı olduğunu ve susuzluk hissini anlatmış (Bozkurt, 2010), 19. y.y.'da da Fransız fizyolog Claude-Bernard glukozun karaciğerde glikojen olarak depolandığını saptamış (Atasoy, 2008), 1869'da ise Paul Langerhans pankreastaki adacık hücrelerini tanımlamıştır (Bozkurt, 2010).

Oskar Minkovski ve Josef von Mering'in pankreasın hayati önemi üzerine yaptıkları çalışmada bir köpeğin pankreasını çıkarmış ve ameliyat sonrası köpekte

diyabet belirtilerinin (susama, çok su içme, çok idrara çıkma ve kilo kaybı) baş gösterdiğini tespit etmişler, bu çalışmayla diyabetin pankreasın eksikliğiyle geliştiğini bulmuşlardır (Atasoy, 2008). Banting ve Best ise 1921 yılında yaptıkları çalışmada köpek pankreasından elde ettikleri çözeltiyi, pankreasını çıkararak diyabet oluşturulan köpeğe vererek kan şekerinde düşme gözlemişler ve bu çalışmadan sonra insülini izole etmişlerdir (Kafa, 2006).

2.1.2. Diyabetin epidemiyolojisi

Nüfus artışı, beslenmedeki düzensizlikler, obezite ve fiziksel inaktivite prevalanslarındaki artışlar, yaşlanma ve kentleşme nedeniyle diyabet insidansı hızla artmaktadır (İrak, 2014).

Dünyada ölüme sebep olan hastalıklar arasında üçüncü sırada olan diyabetin ülkemizde görülme sıklığı % 1.8 (Kafa, 2006), Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Grubu'nun 20 yaş üzerinde insanlarda yaptığı çalışmaya göre % 7.2'dir (Kaymazlar, 2010). 2025 yılında dünyada yetişkinlerin yaklaşık olarak % 5.4'ünün diyabet hastası olacağı öngörülmekte (Demiral, 2013), 2030 yılında ise diyabetli kişi sayısının 366 milyona ulaşacağı ve ülkemizde diyabet hastası sayısının 6.5 milyona varacağı tahmin edilmektedir (Demir ve Yılmaz, 2013).

Diyabetin görülme sıklığının yanı sıra görülme yaşının da 5 yaşın altına indiği aktarılmaktadır. Tip 1 diyabetin insidansının artışı 0-4 yaş arasında % 4.8-6.3 iken, 10-14 yaş aralığında % 2.1-2.4 olduğu belirlenmiştir (Abacı ve ark., 2007).

2.1.3. Diyabetin sınıflandırılması

Diyabet, geniş bir spektrumu içine alan ve değişik tipleri olan bir hastalıktır (Dağdelen, 2011). Bu tiplerin oluşmasında genetik, çevresel ve hayat tarzının rolü bulunmaktadır (Sağlam, 2008).

Başlangıçta diyabet, OGTT ile sınıflandırılmaktaydı. Ulusal Diyabet Veri Grubu (National Diabetes Data Group)'nun bir alt çalışma grubu, 1979'da diyabeti Tip 1 (insüline bağımlı) ve Tip 2 (insüline bağımlı olmayan) olarak sınıflandırmıştır (Aydın,

2014). Etiyoloji ve patogenezin giderek daha çok anlaşılmasıyla hastalığın sınıflandırılması da güncellenmektedir (Sağlam, 2008). DSÖ'nün 2004'de yaptığı sınıflandırmada ise etiyolojik temeller göz önüne alınmış ve diyabet 4 gruba ayrılmıştır. Bunlar: Tip 1 (insüline bağımlı), Tip 2 (insüline bağımlı olmayan), gestasyonel ve diğer diyabet tipleri şeklindedir (Aksak, 2010).

DSÖ'nün diyabet sınıflandırması Tablo 1'de verilmiştir (Aksoy, 2010).

Tablo 1. Diyabetin sınıflandırılması

1. Tip 1 Diyabet <ul style="list-style-type: none">• İmmun nedenli• İdyopatik
2. Tip 2 Diyabet <ul style="list-style-type: none">• Periferik insülin direnci ön planda• İnsülin sekresyon yetmezliği ön planda
3. Gestasyonel Diyabet
4. Diğer tipler <ul style="list-style-type: none">• β hücre fonksiyonunda genetik bozukluklar• İnsülin fonksiyonunda genetik bozukluklar• Pankreas hastalıkları• Endokrin hastalıkları• İlaç ve kimyasal maddeler• Enfeksiyonlar• Nadir görülen immün formlar• Genetik sendromlar

Tip 1 diyabet: Pankreastan salınan endojen insülinin olmayışına bağlı gelişen diyabet tipidir (Bozkurt, 2010) ve ani başlangıçlıdır (Demiral, 2013). Yapılan çalışmalarda pankreas β hücrelerinin viral enfeksiyon veya otoimmün değişikliklerden dolayı tahribatı öne sürülmüştür (Dağdelen, 2011). Bu tip diyabet her yaşta olmakla beraber daha çok çocuk ve gençlerde rastlanır (Çavuşoğlu, 2009). Polidipsi, poliüri, zayıflama ve ketoasidoz gibi klasik diyabet belirtileri vardır (Dağdelen, 2011; Demiral, 2013).

Dünyada her yıl 50,000 yeni Tip 1 diyabet tanısı konulduğu, bununla birlikte epidemiyolojik araştırma verilerinin dünya nüfusunun ancak % 5'ine ait olduğu bildirilmektedir (İrak, 2014).

Tip 2 diyabet: Tip 2 diyabet; insülin aktivitesi, insülin salınımı veya her ikisinin birden bozukluğuyla karakterizedir (Aksoy, 2010). Tip 1'den farklı olarak birden fazla patolojik ve klinik tablo gösterir (Kaymazlar, 2010). Dünyadaki tüm diyabetlilerin % 90'ını oluşturmakla beraber, genellikle 40 yaşından sonra ortaya çıkar ve yaş arttıkça görülme sıklığı artar (Çavuşoğlu, 2009). Risk faktörleri; ailede diyabet öyküsü, gestasyonel diyabet öyküsü, ileri yaş, obezite ve sedanter yaşam olarak sıralanabilir (Aksoy, 2010; Dağdelen, 2011).

Tip 2 diyabet genellikle belirti-bulgu vermeden yıllarca sürer ve bu geçen yıllar içinde metabolik bozukluklar oluşturur (Demiral, 2013).

Gestasyonel diyabet: İlk olarak gebelikte fark edilen/gebelikle başlayan, glukoz intoleransı ve hiperglisemi ile karakterize bir hastalıktır. Çoğunlukla hastaların pankreas β hücre fonksiyonunda bir bozukluk söz konusudur. Gebelik yaşının 30'un üzerinde olması, obezite, glukoz intoleransı ve ailesel diyabet öyküsü gestasyonel diyabet için risk faktörleridir. Gestasyonel diyabet hem anneyi hem bebeği etkiler (Çelik, 2012). Gebelerin yaklaşık % 2'sinde gestasyonel diyabet baş gösterir. Gebede bu durum gebelikten sonraki dönemler için diyabet olma riskini oluşturur (Dağdelen, 2011).

Diğer diyabet tipleri: Pankreatit, cushing, akromegali veya iyatrojenik bir nedenle, insülin reseptör anomalileri ile olan, β hücre fonksiyonunda genetik bozukluklar, endokrin hastalıkları, ilaç ve kimyasal maddeler, nadir görülen immün formlar ve genetik sendromlar sayılabilir (Sağlam, 2008; Aksoy, 2010).

2.1.4. Diyabette etiyoloji ve patogenez

Diyabetin etiyolojisinde genetik, çevresel ve otoimmün faktörlerin rolü büyüktür. Tip 1 diyabetli kişilerin birinci derece akrabalarında da diyabet gelişme riski diğerlerine göre 15-20 kat daha fazladır (Abacı ve ark., 2007). Altan ve ark. (2006)'nın aktardığına göre; diyabet oluşturulmuş ratlar üzerinde yapılmış çalışmalarda ve diyabetli hastalarda serbest oksijen radikalleri ve lipit peroksidasyonu önemli derecede

artmış, oksidatif stresin diyabetin etiyolojisinde ve ilerlemesinde büyük önem arz ettiği belirtilmiştir.

Hipergliseminin patogeneğinde önemli faktörler; β hücre insülin salgısında bozulma, insülin direnci ve karaciğer glukoz üretiminde artma olarak sıralanabilir. Karbonhidrat metabolizmasının yanı sıra lipit ve protein metabolizmasında da bozukluklar vardır (Işık, 2011).

Otoimmünite: Otoimmün süreçle birlikte pankreasın adacık hücrelerinde süren ve yavaş seyirli yıkımla birlikte insülin salgısında azalma mevcuttur. Otoimmün kaynaklı Tip 1 diyabette insülin salgısındaki azalmanın iki mekanizması vardır: β hücrelerindeki haraplanma ve ortamdaki sitokinlerin β hücrelerinden insülin salgısını azaltması ile olur (Abacı ve ark., 2007).

Çevresel faktörler: En önemli çevresel faktörler; diyet (aşırı ve yetersiz beslenme), hijyen, toksinler, enfeksiyonlar, ameliyat ve anestezi stresleri, sık gebelik ve bilinçsiz ilaç kullanımı sayılabilir (Bağrıaçık, 1997; Abacı ve ark., 2007). Dünyanın güney ve kuzey yarım küresine yerleşmiş olan ülkelerinde sonbahar ve kış aylarında Tip 1 diyabet epidemilerinin diğer mevsimlere oranla daha sık olduğu belirtilmiştir. Mevsimsel faktörlerin adolesan yaşlarda daha etkili olduğu vurgulanmıştır (Abacı ve ark., 2007).

2.1.5. Diyabetin patofizyolojisi

Pankreastaki langerhans adacıklarında insülin salgılayan β hücrelerinin tahribatına bağlı olarak diyabet gelişir. β hücre yıkımında glutamik asit dekarboksilaz (GAD), insülinoma antijen-2 (IA-2) ve karboksipeptidaz H (CPH) glukoz taşıyıcı gibi otoantijenler başlatıcı rol üstlenerek makrofaj, T ve B lenfositlerinin birlikte çalışmasıyla β hücrelerinin yıkımı oluşur. Bu hücreler yıkılınca insülin salgılanması azalır, glukoz hücre içine alınmaz ve karbonhidrat, yağ, protein metabolizmasında anormallikler oluşur (Aksak, 2010).

Diyabetik tabloda gelişen hiperglisemi renal eşiği (>180 mg/dl) aştığı durumda glukozüriye neden olur. Bu durumda osmotik diürez etkisi ile dehidratasyon ve elektrolit dengesizliği oluşur. Sıvı-elektrolit dengesizliğiyle fizyolojik stres gelişir ve

insülin karşıtı hormonlar (glukagon, kortizol, büyüme hormonu ve epinefrin)'ın üretimi artar, lipit sentezi azalır, lipoliz hızlanır, bu durumda serum total lipit, kolesterol, trigliserit ve serbest yağ asitleri artar (Abacı ve ark., 2007). Kan yağlarının ve proteinlerin katabolik gelişimi ve lipolizden oluşan keton cisimlerinin metabolizasyonunun yavaşlaması da ketoasidoz oluşumuna neden olur (Nurlu Ayan, 2007).

2.1.6. Diyabette klinik bulgular

Pankreas adacık hücrelerinin % 80-90'ının hasarı durumunda diyabette klinik bulgular ortaya çıkmaktadır (Abacı ve ark., 2007). İlk belirti olan hiperglisemiyi glukozüri, poliüri, polifaji ve polidipsi takip eder (Atasoy, 2008). Bunlara ek olarak; halsizlik, çabuk yorulma, ağız kuruluğu, noktüri, bulanık görme, kilo kaybı ve inatçı enfeksiyonlar sayılabilir (Bozkurt, 2010).

2.1.7. Diyabetin komplikasyonları

Diyabet; insülin salınımı ya da etkisinin azlığı sonucu kan glukoz seviyesinin artmasıyla akut veya kronik birçok komplikasyonla seyreden, yaşam kalitesini düşüren ve hayatı tehdit eden metabolik bir hastalıktır (Aksak, 2010). Başlangıçta bireyler kronik semptomları fark edemeyebilir ve böylece tanının gecikmesi durumunda mikro ve makrovasküler komplikasyon gelişme riski artar (Atasoy, 2010).

Akut komplikasyonlar

Diyabetik ketoasidoz, hiperglisemik hiperozmolar non-ketotik sendrom, hipoglisemi ve enfeksiyonlar akut komplikasyonlardır (Bozkurt, 2010; Kaymazlar, 2010).

Hiperglisemi: Pankreasın β hücrelerinden insülin üretimi kaybına bağlı gelişen insilopeni sonucu, yağ ve kas dokularının glukozu kullanamaması/depolayamaması (Abacı ve ark., 2007) ve karaciğerde glukoneogenez yoluyla glukoz üretimi artışı sonucu oluşur (Demir ve Yılmaz, 2014a).

Hipoglisemi: Kandaki glukoz seviyesinin normal seviyesinin altına düşmesidir. Genellikle insüline bağlı olarak gelişen hipoglisemi, ani başlar ve belirtiler hızla ortaya çıkar. Diyabetli kişilerde tedavide yüksek doz insülin veya oral hipoglisemiklerin kullanımının yanı sıra yoğun egzersiz ve yetersiz beslenme kan glukozunun anormal bir şekilde düşmesine neden olur. İlerlerse bilinç kaybı oluşabilir (Aksoy, 2010; Çelik, 2012).

Diyabetik ketoasidozis ve hiperglisemik hiperosmolar koma: Metabolize edilen yağ asitlerinin ürünü olarak bilinen ve asidik olan ketonların bir kısmı idrarla atılırken bir kısmı kanda kalır ve ketoasidoz oluşur (Aksoy, 2010). Diyabetin majör akut komplikasyonu olan diyabetik ketoasidoz, özellikle insülin eksikliği durumunda ortaya çıkar ve Tip1 diyabette daha sık gözlenir. Hiperosmolar koma ise; insülin eksikliği sonucu kandaki glukoz seviyesinin yüksek olması, plazma ve idrarda keton cisimciklerinin görülmesi ile karakterizedir. Hiperosmolar komanın altta yatan nedeni, insülin eksikliği ve yetersiz sıvı alımı olarak belirtilmektedir (Urakçı, 2009).

Enfeksiyonlar: Kontrolün yetersiz olduğu diyabet hastalarında; anaerobik bakteriyel, mikrobakteriyel ve mantar enfeksiyonlarının yanı sıra idrar yolu enfeksiyonları, piyelit-piyelonefrit, solunum sistemi enfeksiyonları, cilt enfeksiyonları ve tüberküloz gelişebilir (Aksoy, 2010).

Kronik komplikasyonlar

Diyabet hastalarında uzun süreli hasarla gözlerde (retinopati), sinirlerde (nöropati), böbreklerde (nefropati), kalp ve kan damarlarında (ateroskleroz) fonksiyon bozuklukları oluşur (Narashimulu ve ark., 2014). Bunlara ek olarak iskemik beyin hasarı sonucu felç gelişebilir (Atasoy, 2008), oksidatif stresi arttırabilir (Altan ve ark., 2006) ve ayak ülserlerinden amputasyona kadar gidebilir (Aksoy, 2010).

Ateroskleroz: Diyabette ateroskleroz; sıklıkla hiperglisemi, dislipidemi, insülin noksanlığı, yüksek tansiyon ve aşırı kilo gibi nedenlerle baş gösterir. Koroner aterosklerozda miyokard iskemisi genellikle semptom vermez (Urakçı, 2009). Diyabette en yaygın görülen bu komplikasyondur ve diyabetik kişilerin % 75'inin ölüm nedeni olarak görünmektedir (Aksoy, 2010).

Retinopati: Görme kaybının birinci sebebi olan retinopati; retinayı besleyen damarlarda gelişir ve kanamalar, eksüdalar, venöz ve kapillar değişiklikler görülür (İrak, 2014).

Nefropati: Diyabet hastalarında böbrekte yapısal ve fonksiyonel anormalliklerin oluşması ile karakterize bir durumdur. Yapısal olarak böbreklerde hipertrofi, glomerüler bazal membran kalınlaşması, nodüler ve diffüz glomerüloskleroz, tübüler atrofi ve interstisyel fibrozis değişiklikleri meydana gelir. Glomerüler filtrasyonun artması, intraglomerüler hipertansiyon, proteinüri, sistemik hipertansiyon gibi fonksiyonel değişiklikler sonucu böbrekte işlev kaybı oluşmaktadır (Urakçı, 2009).

Nöropati: Klinik veya subklinik özellikte olan nöropati, periferik veya otonom sinir sistemini etkileyen en yaygın mikrovasküler komplikasyondur ve sinir sisteminin herhangi bir bölümünde tutulum olabilir (Urakçı, 2009; Aksoy, 2010). Akson dejenerasyonu, myelinli ve myelinsiz liflerde kayıplar vardır (İrak, 2014). Diyabetik ayak sorunlarında en büyük neden nöropatidir. Travmasız amputasyonların % 50-75'i bu nedendir (Yıldız, 2010).

Diyabetik ayak: Travma sonucu olmayan alt ekstremitte kayıplarının % 50'sinden fazlası diyabetlilerde olmaktadır (Aksoy, 2010). Şeker alkollerinin aşırı miktarda birikmesiyle el ve ayaklarda duyu kayıpları oluşur (İrak, 2014). Diyabetik ayak, diyabet hastalarının yaşam kalitesini büyük ölçüde bozan ve maliyeti yüksek olan bir komplikasyondur (Yıldız, 2010).

2.1.8. Diyabette tanı

Diyabet tanısı çeşitli uluslararası kuruluşların (Dünya Sağlık Örgütü, Amerikan Ulusal Diyabet Veri Grubu) belirlediği kriterlere göre konulmaktadır (Atasoy, 2008). Diyabette tanı kriterleri şu şekildedir:

1. Açlık plazma glukozunun 126 mg/dl (7.0 µmol/L) ve üzeri olması,
2. HbA1c'nin % 6.5 ve üzeri olması,
3. OGTT sırasında 2. saat plazma glukozunun 200 mg/dl (11.1 µmol/L) ve üzeri olması,
4. Diyabet belirtileriyle birlikte herhangi bir zamanda plazma glukozunun 200 mg/dl (11.1 µmol/L) olmasıdır (Dağdelen, 2011; Aydın, 2014).

2.1.9. Diyabette tedavi yaklaşımları

Diyabetli hastalarda tedavideki temel amaç hiperglisemiden dolayı gelişen belirtilerin giderilmesi ve uzun süreli komplikasyonların engellenmesidir (Bozkurt, 2010; Kaymazlar, 2010). Bunların yanı sıra; hastanın yakınmalarını gidermek, büyüme gelişmenin düzenini korumak ve devamlılığını sağlayarak hastanın yaşam kalitesini arttırmak amaçlanmaktadır (Bozkurt, 2010).

Diyabette tedavi yaklaşımı şu şekildedir:

- Hasta eğitimi
- Nonfarmakolojik tedaviler
 - Tıbbi beslenme tedavisi (nütrisyonel yaklaşım)
 - Fiziksel egzersizler
 - Psikososyal açıdan yaklaşım ve değerlendirme
- Farmakolojik ajanlar
 - Oral antidiyabetikler
 - İnsülin
- Diğerleri
 - Pankreas adacık hücre transplantasyonu
 - Diyabet komplikasyonlarının önlenmesi, takibi ve tedavisi (Abacı ve ark., 2007; Kaymazlar, 2010).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından dünya genelinde tıbbi amaçla kullanılan 21 bin bitki tanımlanmıştır ve bu bitkilerin bir kısmı diyabette kullanılmaktadır. Bitkiler, antidiyabetik ilaçların bulunmasında önemli kaynaklardır (Demir ve Yılmaz, 2013).

Diyabet tedavisinde kullanılan bitkiler ve diğer gıda destekleri ile ilgili yapılmış 30 binden fazla araştırma olduğunu belirtmişlerdir (Aslan ve Orhan, 2010). Yine aynı çalışmada kan şekerini düşürücü etkideki ilaçların ve doğal ürünlerin pankreas β hücrelerinden insülin üretimini arttırarak kan şekerini düşürdüğünü, bu mekanizmayla etki eden ilaç ve doğal ürünlerin yalnızca Tip 2 diyabette faydalı olduğunu, tüm Tip 1 ve insülin üretme yeteneğini kaybetmiş Tip 2 diyabetli hastalarda etkisiz olduğunu

vurgulamışlardır. Fakat bazı doğal ürünlerin direkt insülin benzeri etki gösterdiğini de eklemiştir.

2.1.10. Deney hayvanlarında diyabet oluşturulması

Diyabetten kaynaklanan komplikasyonların araştırılması ve tedavi yaklaşımlarının belirlenmesi konusunda deneysel diyabet modellerinin yeri çok önemlidir. Deneysel olarak diyabet yaygın olarak STZ ve alloxanla oluşturulur (Kafa, 2006).

Streptozotosinin yapısı: Kapalı formülü $C_8H_{15}N_3O_7$ ve 256.22 molekül ağırlığında olup N-(Methilnitrosocarbomoyl)- α -D-glukozamin yapısındadır. Işıktan korunması gerekir. Nötral pH'da hızla dekompoze olmasından dolayı optimum stabilite 4-4.5 pH'da sağlanır. Çözdürülmesinde sitrat tamponu kullanılmalıdır (Deprem, 2009).

Streptozotosinin etki mekanizması: STZ, pankreasta serbest radikal temizleyicisi olan süperoksit dismutazı inhibe ederek serbest radikallerin birikmesine neden olur ve bu birikme sonucu β hücreleri yıkıma uğrayarak diyabet oluşur. STZ'nin toksik etkisi direkt bu yolla meydana gelir (Kafa, 2006; Deprem, 2009).

Streptozotosinin kullanım ve uygulanım şekli: STZ'nin farklı yol ve dozlarda kullanılması değişik diyabet modellerine neden olur. Tek doz STZ'nin (50-80 mg/kg) intraperitoneal veya intravenöz yolla uygulanmasıyla 72 saatte diyabet oluşturulur (Dağdelen, 2011). Ratlarda 45 mg/kg tek doz STZ, pH: 4.5 olan soğuk sitrat tamponu içinde çözdürülüp, i.p. yoldan uygulanır (Karabay ve ark., 2006).

2.2. Tarçın ve Sinamaldehit

Doğadaki bitkilerin, gelişen tıp ve kimya sanayinde önemli derecede faydalı olduğu bilinmektedir. İlaç sanayinde ve halk arasında sıkça kullanılan tarçın da bu bitkiler arasındadır (Güleşçi, 2006). Defnegiller familyasından, yaprakları parlak, dikdörtgenimsi mızrak şeklinde, çiçekleri küçük, yaprak dökmeyen aromatik kokulu bir bitki olan tarçının vatanı Güney, Güneydoğu Asya'dır (Güler, 2006) ve insanlık tarihinin en eski baharatlarından (Aydın, 2011). Tarçın diyabetli hastalarda

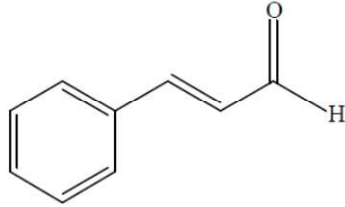
hipoglisemik etkisi ile glukoz ve lipit metabolizmasını aynı zamanda antioksidan durumu düzenleyebilir (Sağlam, 2008).

Tarçının ana bileşiminde; sinnamaldehit, sinnamik asit, tanin ve metil hidroksi kalkon polimeri (MHCP) bulunmaktadır (Güleşçi, 2006; Sağlam, 2008; Tonbak ve Çiftçi, 2012). Tarçın aynı zamanda kalsiyum, krom, bakır, iyot, demir, manganez, fosfor, potasyum ve çinko gibi elementleri de bileşiminde bulundurur (Bingöl ve Akbulut, 2012).

Çin tarçını % 85-90 sinnamaldehit taşırken, Seylan tarçını % 65-70 civarında sinnamaldehit bulundurur. Sinnamaldehit oranı tarçının kalitesine göre değişir. Shen ve ark. (2012) ise bu oranın % 45-65 civarında olduğunu bildirmişlerdir (Aslan ve Orhan, 2010).

2.2.1. Sinnamaldehitin yapısı ve özellikleri

Sinamaldehyit, aromatik aldehyit ve tarçın kabuğu ekstresinin ana bileşenidir (Adabirardakani, 2012). Özel adı sinnamaldehit olan maddenin; sistematik adı 3-fenil-2-propenal ve formülü $C_6H_5CH=CHCHO$ (C_9H_8O)'dur (Sangal, 2011; Anonim, 2014a).



Şekil 1. Sinnamaldehitin kimyasal yapısı (Sangal, 2011).

Tarçınla kokuları aynı, tarçın tadında, şeffaf, açık sarı renkli bir sıvıdır. İçecek, ilaç, parfüm, kozmetik, sabun, deterjan, krem ve losyon yapımında kullanılabilir (Gowder ve Halagowder, 2010).

2.2.2. Sinnamaldehitin biyokimyadaki yeri

Tarçın yağının mekanizmasının hala tam olarak anlaşılmamış olmasına rağmen, tarçın yağının ana bileşeni olan sinnamaldehitin karbonil grubunun sitoplazmik membrana gömülmüş hücre proteinleri üzerindeki aminoasit biyosentezi ve yıkımı için gerekli olan aminoasit dekarboksilaz enziminin aktivitesini inhibe ettiği bildirilmektedir (Karaoğuz Turgut, 2011).

Sinnamaldehytin biyoaktif özelliklerinin geniş bir çeşitliliğe sahip olduğu tespit edilmiştir (Subash-Babu ve ark., 2014).

Aldoz redüktaz karbonhidrat metabolizmasında bulunur ve bu enzim NADPH kullanarak glukozu şeker alkollerinden sorbitole dönüştürür. Yapılan bir çalışmada sinnamaldehitin aldoz redüktaz enzimini inhibe ettiği belirtilmiştir (Bingöl ve Akbulut, 2012).

Tarçın kabuğundaki uçucu yağda bulunan sinnamaldehitin antibakteriyel, fungustatik ve motiliteyi arttırıcı özellikleri vardır (Karagöz, 2008). Sinnamaldehitin patojen bir bakteri yelpazesine karşı aktif olduğu gösterilmiştir (Adabirardakani, 2012).

Sinnamaldehytin; iştah açıcı, hazmı kolaylaştırıcı, ishal kesici, mide tembelliğini giderici, vücudun direncini arttırıcı, kolesterol düşürücü, antioksidan, antiülser, antikanser, antiinflamatuvar, analjezik ve yara iyileştirici etkileri de vardır (Karaoğuz Turgut, 2011; Tonbak ve Çiftçi, 2012).

Sinnamaldehytin vazodilatör, antitümör, antifungal, sitotoksik ve mutajenik gibi çeşitli aktiviteleri bulunmaktadır (Fang ve ark., 2004; Suzi ve Aida, 2007). Geleneksel Çin tıbbında sinnamaldehit genellikle antiseptik ve antialerjik ilaç ve tonik olarak kullanılmaktadır (Gowder ve Halagowder, 2010).

Molania ve ark. (2012), gama ışını verilmiş farelerde mukozit ve tükürük antioksidan kapasitesi üzerine sinnamaldehitin etkisini araştırmışlar, sinnamaldehitin antioksidan etkisini vurgulamışlardır.

2.2.3. Sinnamaldehitin diyabette kullanımı

Kan şekeri üzerine etki eden aktif bileşenin sinnamaldehit olduğu öne sürülmüştür. Sinnamaldehitin insülinotropik etkileri araştırılmış ve protein-tirosin fosfataz 1B (PTP1B) ve insülin reseptör kinazı düzenleyerek insülin salınımını teşvik ettiği düşünülmektedir (Allen ve ark., 2013). Tarçının en aktif bileşeni olan sinnamaldehit, pankreas adacık fonksiyonlarını iyileştirir (Li ve ark., 2012).

Birçok çalışmada sinnamaldehitin plazma glukoz konsantrasyonunu azalttığı (Bingöl ve Akbulut, 2012; Shen ve ark., 2012) ve HbA1c seviyesini düşürdüğü bildirilmektedir (Bingöl ve Akbulut, 2012).

Tarçın özleri ve parçaları (özellikle sinnamaldehit) üzerinde yapılan çalışmalar; bu maddelerin antidiyabetik olarak da farmakolojik etkilerinin olduğunu göstermiştir (Shen ve ark., 2012).

Sinnamaldehytin antihiperglisemik etkisini, langerhans adacıklarının mevcut beta hücrelerinden insülinin tesirini arttırmak suretiyle gerçekleştirdiği ifade edilmektedir (Kumar ve ark., 2012).

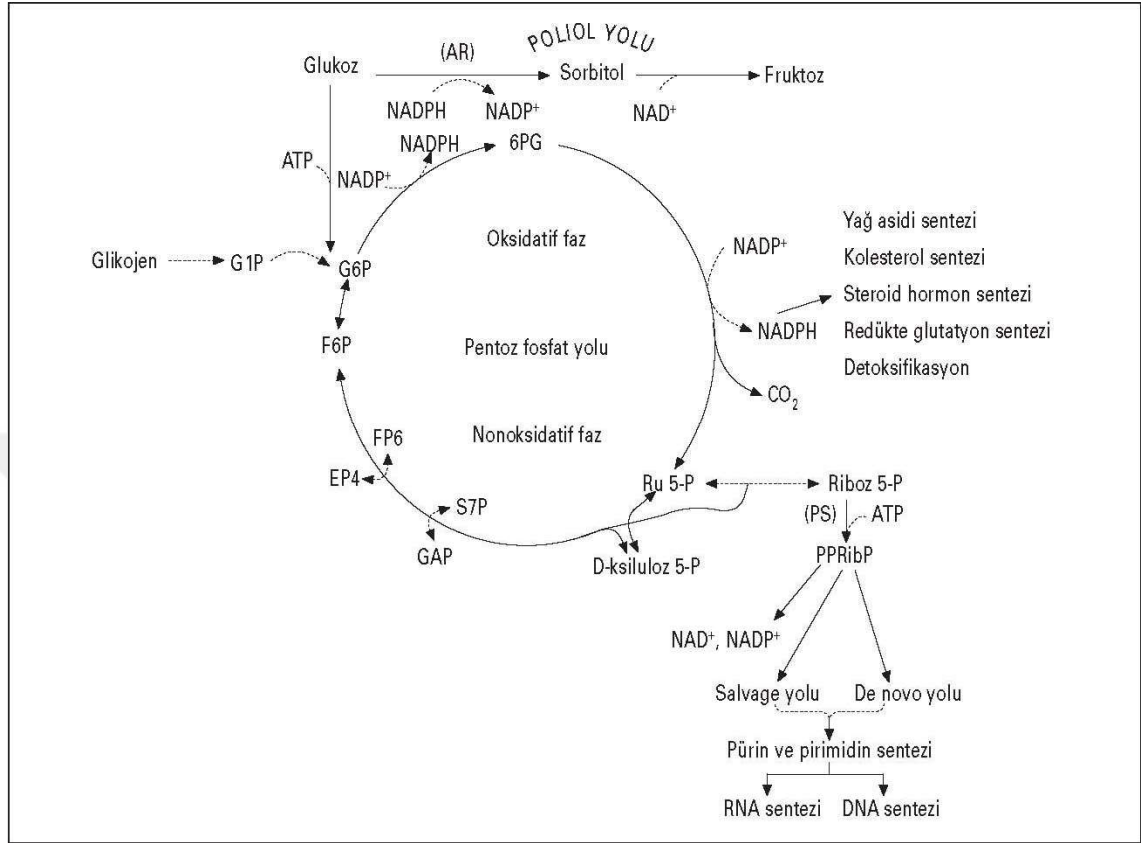
2.3. Pentoz Fosfat Yolu

Pentoz Fosfat Yolu (PFY), eritrosit ve beyin hücreleri gibi hücrelerin temel enerji kaynağı olan glukozun oksidasyonu için gerekli oksidatif bir süreçtir. Bu yol ile hücre içindeki glukozun % 10'u sarfedilmektedir (Doğan, 2007; Akkemik, 2009; Adem, 2011). PFY karaciğer, eritrosit, yağ dokusu, laktasyondaki meme bezi ve adrenal kortekste en aktif rolünü üstlenmektedir (Nurlu Ayan, 2007; Şengezer, 2010).

PFY'nun ilk ve kontrol enzimi glukoz-6-fosfat dehidrojenazdır (Aslan, 2011). Bu yolun oksidatif kısmı G6PD tepkimesiyle başlamaktadır. Devam eden bir dizi geri dönüşümsüz tepkimeyle NADPH üretilmektedir (Vurmaz, 2005).

Oksidatif faz ribuloz-5-fosfatı glukoz-6-fosfata dönüştürür ve $NADP^+$; G6PD ve 6-fosfoglukonat dehidrojenaz (6PGD) üzerinden NADPH'a dönüştür (Cosentino ve ark.,

2011). NADPH'lar; indirgenmiş glutatyon, steroidler, bazı aminoasitler, yağ asitleri ve DNA sentezi reaksiyonlarında kullanılmaktadır (Aslan, 2011).



Şekil 2. Pentoz Fosfat Yolu (Çolak, 2007).

2.3.1. Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz

PFY'nun ilk basamağını katalize eden ve hız kısıtlayıcı özellikteki G6PD, 1931 yılında ilk olarak at eritrositlerinde, daha sonra memeli eritrositlerinde ve bira mayasında ortaya çıkarılmıştır (Şengezer, 2010; Adem, 2011).

Yapısı ve özellikleri: Çoğunlukla sitoplazmada olmak üzere, peroksisom, endoplazmik retikulum, lizozom, kloroplast ve mitokondri gibi organellerde de yer almaktadır (Çolak, 2007; Adem, 2011). Bu enzim bakteri, protozoa, mantar, sinek, balık ve memelilerde bulunmaktadır. İlk kez 1965'de insan eritrositlerinden Yoshida tarafından saflaştırılmıştır (Akkemik, 2009).

G6PD monomeri yaklaşık olarak 515 aminoasitten oluşur. Molekül ağırlığı mikrobial türlerde 50-60 kDa, memeli türlerde ise 58-67 kDa arasındadır. Genellikle

aktif olarak dimerik yapıdadır. Dimerik ya da tetramerik formu sıcaklık, enzim, NADP⁺, NADPH yoğunluğundan etkilenmektedir. Yüksek pH ve iyonik kuvvet dimer yapı oluştururken, düşük pH ise tetramer yapı oluşturur. Enzimin aktivitesi hücre tipleri ve dokularda, hormon, besin ve oksidatif stres gibi dış uyaranlara bağlı olarak da değişmektedir (Çolak, 2007; Şengezer, 2010). Enzimin aktive olduğu ortalama pH'ı ise 7-9.5 arasında değişmektedir (Adem, 2011).

Canlı metabolizmasındaki önemi: G6PD eksikliği dünyada 400 milyondan fazla kişiyi etkileyen ve en sık görülen enzim noksanlığıdır (Adem, 2011; Aslan, 2011). G6PD eksikliği durumunda NADPH üretimi önemli derecede düşer (Hopa, 2010). NADPH; hücrede yağ asidi, kolesterol, steroidler, bazı aminoasitlerin sentezi ve glutatyonun indirgenmesinde görevlidir (Şengezer, 2010). Bu eksiklik eritrositler, lökositler ve karaciğer gibi dokularda görülebilmektedir. Eritrositlerde enzim eksikliğinin sonucu olarak çeşitli seviyelerde hemolitik tablolar oluşmaktadır (Vurmaz, 2005).

G6PD kırmızı kan hücrelerinin glukoz oksidasyonunda ve normal bir yaşam süresi sağlamak için önemli bir enzimdir (Anonim, 2014b). Eritrositlerde oksidatif hasara karşı savunma, G6PD enzim aktivasyonu ile orantılı olarak değişmektedir (Gölbaşı ve ark., 2001).

Diyabet ve G6PD: G6PD eksikliği ve diyabet arasındaki ilişki hala tartışma konusudur. Hipergliseminin G6PD aktivitesinin azalmasına yol açması hipotezi deneysel gözlemlerle desteklenmiştir. Ters hipotezi olan G6PD eksikliğinin diyabet için bir risk faktörü olabilirliği de gündeme gelmiştir (Pinna ve ark., 2013). G6PD eksikliği diyabet için risk faktörlerinden biridir (Wan ve ark., 2002).

Tip 1 diyabet hastalarının hastalığının başlangıcında bilinmeyen bir şekilde G6PD eksikliği tarafından uyarılan hemoliz bildirilmiş fakat nadir görülmüştür (Gu ve ark., 2010). Niazi (1991)'de insanlar üzerinde yaptığı çalışmada diyabetli hastalarda G6PD eksikliğinin anlamlı olduğunu görmüştür. Başka bir çalışmada diyabetik ratların karaciğer G6PD aktivitesinde azalma olduğu belirtilmiştir (Ogbonnaya, 2014).

2.3.2. Glutasyon (GSH)

GSH, yaklaşık 125 yıldır bilinen, hayvan dokusunda, bitkide ve mikroorganizmalarda bol miktarda bulunan bir tripeptittir (Adem, 2011; Baz, 2014).

Eritrositlerde, PFY'nun fonksiyonu, eritrositlerin canlılığının devamı için önemlidir. Eritrositler, glutasyon, koenzimler ve ATP gibi önemli bileşiklerin sentez edilmesi için enerjiye ihtiyaç duyar ve ihtiyaç duydukları enerji glukozun metabolize edilmesinden elde edilir (Akkemik, 2009).

PFY ile NADPH'nin oluşumu methemoglobinin indirgenmesini ve redükte formdaki glutasyonun elde edilmesini sağlar (Adem, 2011).

Yapısı ve özellikleri: Glutamat, glisin ve sistein aminoasitlerinden oluşan, düşük molekül ağırlığında bir tripeptit olan GSH, kolayca hidrojen verebilir özelliktedir (Nurlu Ayan, 2007; Aslan, 2011). Proteinlerdeki –SH gruplarını redükte halde tutar ve bu grupları oksidan maddelere karşı koruma görevi yapar, yabancı bileşiklerin zehirsizleştirilmesi ve aminoasitlerin membran transportunu üstlenir (Nurlu Ayan, 2007). Bunların yanı sıra GSH, eritrositlerde hemoglobinin yapısındaki demirin (Fe+2) indirgenmiş halde tutulmasında da görevlidir (Aslan, 2011).

Canlı metabolizmasındaki önemi: Glutasyon (GSH) ilaç veya enfeksiyonlar gibi dış etkenlerden dolayı eritrositler içinde meydana gelen oksidan maddeleri yok eder (Doğan, 2007; Kartal ve ark., 2010). Önemli bir intraselüler antioksidan olma görevi vardır (Boyalı, 2009). Serbest radikal ve reaktif toksik maddelerin detoksifikasyonunu sağlar (Tekeli, 2012).

Diyabet ve glutasyon: Diyabetli bireylerde eritrosit GSH düzeylerinin azaldığı tesbit edilmiştir. Bunun yanı sıra GSH peroksidaz aktivitesinin de azaldığı ve eritrosit lipid peroksidasyonunun arttığı gösterilmiştir (Cengiz ve Cengiz, 2000).

2.4. Karaciğer

Karaciğer, biyokimyasal ve fizyolojik açıdan çeşitli ilaç ve toksik maddelere maruz kalan bir organ olma özelliğini taşır. Karaciğerin bu yönü onun, mikrobik,

metabolik, neoplastik ve dolaşımsal hastalıklardan etkilemesine neden olur (Tekeli, 2012).

2.4.1. Karaciğerin karbonhidrat metabolizmasındaki rolü

Karaciğer hücrelerinde, insülin etkisiyle oluşan en önemli olaylar arasında, glikolizis, glukoneogenesis, glutamin oluşumu gelir (Kafa, 2006; Yıldız, 2010). Kan glukoz dengesinde önemli rolü vardır. Glikogenez yoluyla glukozun depolanması ve alımı arasındaki dengede görevlidir (Çelik, 2012).

Pankreatik hormonlar olan insülin ve glukagonun en önemli indirgenme bölgeleri karaciğer ve böbreklerdir (Aksak, 2010).

2.4.2. Diyabette karaciğer

İnsülinopeni gelişen olgularda karaciğerde glikogenolizis ve glikoneogenesis artarak açlık kan şekeri yükselmektedir (Abacı ve ark., 2007). Diyabet, glikojen ve lipit metabolizmalarını etkileyerek karaciğerde yapısal ve fonksiyonel bozukluklar oluşturmaktadır. Yapılan çalışmalarda diyabette hepatomegali gözlenmiştir (Yıldız, 2010). Pari ve Murugan (2005) diyabetli ratlar üzerinde yaptıkları çalışmada karaciğerin diyabetten etkilendiğini saptamışlardır.

2.4.3. Karaciğer G6PD ilişkisi

Rat karaciğeri ve böbreği ile yapılan saflaştırma çalışmalarında G6PD enziminin optimum pH'nın her iki dokuda da 9.4 olduğu tespit edilmiştir. PFY, dolayısıyla G6PD diğer bazı organlara göre karaciğerde en yüksek aktiviteye sahiptir (Şengezer, 2010).

G6PD eksikliği karaciğerde eritrositlerin erken yıkımına neden olur (Büyükokuroğlu ve ark., 2001). Yine eksiklik durumunda doğumun ilk günlerinde karaciğer fonksiyonlarının tam çalışmamasıyla bilirubinin metabolizasyonu tam gerçekleşemez dolayısıyla sarılık meydana gelir (Doğan ve ark., 2007).

2.4.4. Karaciğer glutasyon ilişkisi

Karaciğer, ksenobiyotiklerin zehirsizleştirildiği en önemli organdır. Karaciğerin GSH konsantrasyonu böbrek ve testislerden 2, akciğerden 3 kat fazladır. Yarı ömrü 2-4 saat olan karaciğer sitozolündeki GSH hızlı bir döngüye sahiptir (Tekeli, 2012).

2.4.5. Karaciğer ve sinnamaldehit

Yapılan bazı çalışmalarda tarçın ekstraktlarının karaciğer dokusu enzim aktiviteleri üzerinde etkisi araştırılmış, sinnamaldehitin karaciğer enzimleri üzerinde etkilerinin olduğu saptanmıştır. Bunun yanı sıra tarçının antioksidan etkisinin araştırıldığı bir çalışmada rat karaciğerinde tarçının serbest radikal yakalayıcı özelliği üzerinde durulmuştur (Güleşçi, 2006).

2.5. Glukoz (Kan Şekeri)

Kan şekerini, karbonhidratların en küçük parçası olan glukoz oluşturur. Glukoz bütün hücreler tarafından kullanılır. Açlık durumunda sağlıklı kişinin kan glukoz konsantrasyonu 70-100 mg/dl'dir. Normal kabul edilen miktarların alt ve üst sınırları kan şekerinin belirlenmesinde kullanılan yöntemle göre değişir. Kan glukoz düzeyi, yemekten sonra ilk bir saat içinde 120-140 mg/dl'ye çıkar. Yemek sonrası kan şekerinde görülen artışın hızı ve miktarı diyetin içeriğine göre değişiklik gösterir. Karbonhidrat emilimi tamamlandıktan iki saat sonra kan şekeri normal seviyesine döner (İrak, 2014).

2.6. Trigliserit

Trigliserit; alkol, gliserol ve yağ asitlerinin esteridir (Atasoy, 2008; Anonim, 2014c). Trigliseritler, yağ asitlerinin başlıca depolanma biçimidir (Anonim, 2014c). Her gün diyetle yaklaşık olarak 1000 g ekzojen trigliserit absorpsiyonu gerçekleşir. Diyetle alınan yağın ince barsaklardan emilimi gerçekleştikten sonra şilomikronlara dönüştürülür. Doku lipoprotein lipaz enzimi ile şilomikronlardan lipoproteinler ayrılır daha sonra ürünlerin absorpsiyonuyla depo haline getirilir (Atasoy, 2008).

2.7.Total Kolesterol

Hayvansal kökenli bir steroid olan kolesterol, ilk kez 1775 yılında insan safra taşından yalıtılmıştır. Kolesterol insan safrasında bol miktarda bulunur. Hayvansal gıdalar, süt ve yumurta kolesterol yönünden zengin gıdalardır (Anonim, 2014c). Dokularda ve plazma lipoproteinlerinde serbest kolesterol ya da kolesterol esterleri olarak bulunan kolesterol, birçok dokuda asetil-CoA'dan sentezlenir ve atılımı safradan kolesterol ya da safra tuzları olarak meydana gelir. D vitamininin öncü maddesidir (Atasoy, 2008).

2.8. VLDL, LDL ve HDL

Kolesterol, kanda bazı proteinlere bağlanarak taşınır. 'İyi' olarak adlandırılan HDL kolesterol bu şekil bir lipoproteindir. Doku ve damarları lipitlerden arındırır. 'Kötü' olarak adlandırılan LDL kolesterol ise HDL'nin tersi olarak lipitleri doku ve damarlara taşır ve bu durum ateroskleroza neden olur (Atasoy, 2008). Çok düşük yoğunluklu lipoproteinler (VLDL), karaciğerde üretilen kolesterol ve diğer lipitlerin vücuttaki diğer dokulara ulaştırılması işlevinde bulunurlar. Kolesterol ve trigliserit hücrelere ulaştırıldıkça VLDL'in yapısı ve yoğunluğu değişerek önce IDL sonra da LDL'ye dönüşür (Karlıbaş, 2008).

2.9. Total protein, Albumin ve Globulin

Proteinler, plazmada çözülmüş katı maddelerin büyük kısmını meydana getirir. Plazma total protein değeri, plazmadaki albumin ve globulin değerlerinin toplamına eşittir (İrak, 2014). Albumin serum proteinlerinin yarısını meydana getirir. Albumin, globulinlerden daha küçük olduğu için kapiller porlar aracılığıyla küçük miktarlarda sızar ve intertisyel sıvı kolloid basıncını artırır (Kafa, 2006). Yarı ömrü 17-26 gün olan albumin, karaciğerde oluşarak yine karaciğerde katabolize olur, az da olsa gaita ve idrarla atılımı gerçekleşir. Albumin/globulin oranı 1-2.5 arası bir değerdir. Globulin, karaciğerde sentezlenir. İmmün yanıt için gerekli olan globulinin, hem taşıyıcı hem antikor görevi vardır (Atasoy, 2008).

2.10. Üre

Üre; aminoasit metabolizmasının son ürünü olmakla birlikte karaciğerde sentezlenerek genel dolaşıma aktarılır. Böbrek glomerüllerinden tamamen süzülen ürenin, tubuluslardan % 40'ı geri emildikten sonra geriye kalanı idrarla dışarı atılır (Gürdol, 2014). Vücuttaki nitrojen atıkları, yüksek derece eriyebilirlikli nontoksik üre bileşiğine dönüştürülmektedir. Azot atılımının en önemli yolu karaciğerde ürenin kana geçmesi ve böbrekler tarafından arındırılmasıdır. Atılımı gerçekleşen azotun % 80-90'ını üre oluşturur (Atasoy, 2008). Serumda üre miktarı BUN (kan üre azotu) olarak gösterilir (Gürdol, 2014).

2.11.HbA1c

Eritrosit ömrüne bağlı olarak yaklaşık 60 gün önceki plazma glukoz değerleri ile ilgili bilgi veren HbA1c, objektif bir test olup, yemek ve egzersizden etkilenmez. Hızlı ve güvenilir bir test olma özelliği vardır (Atasoy, 2008). Günümüzde diyabetli bireylerde glisemik kontrolün ve aynı zamanda diyabet komplikasyonlarının gelişme riskinin göstergesi olan bir testtir (Urakçı, 2009; Işık, 2011; Demiral, 2013). HbA1c düzeyi diyabette artar (Taşçene ve Karagül, 2008). Bu artış ilk olarak Rahbar tarafından tespit edilmiştir (Akin ve ark., 2008).

2.12. Hemoglobin

Eritrositlerdeki Hb molekülünün birincil görevi; akciğerlerden dokulara oksijen, dokulardan akciğere karbondioksit transferi yapmaktır. Bu görev, doku ve organ fonksiyonlarının yerine getirilebilmesi için hayati öneme sahiptir (Dönbak, 2005).

2.13. Hematokrit

Eritrositlerin kanda yer kapladığı hacmi ifade eder. Kanda eritrosit sayısının arttığı ve azaldığı durumlarda hemoglobin seviyesi de aynı durumlarda artıp azalır (Anonim, 2015). Karaciğer hastalıkları, bazı kanserler veya şokta yükselebilir (Atasoy, 2008).

2.14. Eritrosit Sayısı

Eritrosit sayısı kanda bir mm^3 'deki eritrosit miktarını gösterir. Eritrosit sayısındaki azalmaya talasemi dışında bütün anemilerde rastlanır. Eritrosit sayısı; ortalama alyuvar hacmi, ortalama alyuvar hemoglobini ve ortalama alyuvar hemoglobin konsantrasyonu gibi değerlerin hesaplanmasında kullanılır (Yücel, 2002).

2.15. Ortalama Alyuvar Hacmi (OAH)

OAH, kan dolaşımında bulunan alyuvarların boyutları hakkında bilgi verir (Yılmaz, 2000) ve ortalama hacmi belirtir (Berber, 2006). Kansızlık durumunda teşhisin konulması aşamasında alyuvar hacminin bilinmesi oldukça önemlidir. Karaciğer ve tiroid hastalıkları gibi durumlarda OAH değerleri farklılık gösterir (Yılmaz, 2000). Ratlarda ortalama alyuvar hacminin referans aralığı 46.0-65.0 fl'dir (Soylu, 2012).

2.16. Ortalama Alyuvar Hemoglobini (OAHb)

Bu test ile alyuvarlarda bulunan hemoglobinin miktarı ölçülür. Kandaki hemoglobin miktarı, oksijen taşıma kapasitesi açısından önem arz etmektedir. Alyuvar üretiminden oksijen taşıma görevine kadar gelişen olaylar hemoglobin miktarının yeterliliğine bağlıdır. OAHb düzeyinin azlığı durumunda kansızlık oluşur. Referans aralığı, çalışılan cihaza ve ölçümün yapıldığı laboratuara göre değişkenlik gösterse de ratlarda ortalama alyuvar hemoglobini referans aralığı 11.9-19.0 pg'dir (Soylu, 2012).

2.17. Ortalama Alyuvar Hemoglobin Konsantrasyonu (OAHbK)

OAHbK, hemoglobin miktarı ile bu hemoglobini taşıyan eritrosit kütlesi arasındaki oranı gösterir (Berber, 2006). Bu parametrenin düşüklüğünde en sık demir eksikliği anemisine rastlanır (Yılmaz 2000). Ratlarda ortalama alyuvar hemoglobin konsantrasyonu 25.9-35.1 g/dl referans aralığındadır (Soylu, 2012).

2.18. Eritrositlerin Dağılım Sıklığı (EDS)

Tam kan sayımında ölçülen parametrelerden biri olan EDS, eritrositlerin hacminin ne kadar değişkenlik gösterdiğini ifade eder. Eritrositlerdeki hacim değişikliklerinin nicel ölçümüdür. Yüksekliği durumunda anizositozdan bahsedilir (Berber, 2006). EDS'nin yüksekliği ne kadar yüksekse eritrosit boyutlarının o kadar değişken olduğunu, düşükse eritrosit boyutlarının çok az değişkenlik gösterdiğini ifade eder. Normal EDS referans aralığı % 11.5-% 14.5'dir (Anonim, 2015).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

3.1.1. Hayvan materyali

Çalışmanın hayvan materyali, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Deney Hayvanları Ünitesi'nden temin edildi. Yaklaşık 7-8 haftalık 40 adet Wistar Albino cinsi dişi rat kullanıldı. Denekler rastgele seçilerek 4 gruba ayrıldı. I. grup kontrol grubu (n=10), II. grup diyabet grubu (n=10), III. grup sinnamaldehit grubu (n=10) ve IV. grup diyabet+sinnamaldehit grubu (n=10) olarak belirlendi. Ratlara 30 günlük deneme süresince 12 saat karanlık/aydınlatma uygulandı, sıcaklığı $22\pm 2^{\circ}\text{C}$ olarak ayarlanan odalarda, önlerinde sürekli olarak rat yemi ve taze su bulunan kafeslerde barındırıldı.

Gruplar aşağıda detaylı olarak belirtilen şekilde oluşturuldu.

1) Kontrol grubu: Bu gruptaki ratlara intraperitoneal (i.p.) yoldan tek doz serum fizyolojik enjekte edildi.

2) Diyabet oluşturulup sinnamaldehit verilmeyen grup (Diyabet grubu): Ratlara 45 mg/kg tek doz streptozotosin (STZ) i.p. yoldan uygulandı.

3) Sinnamaldehit verilen grup (Sinnamaldehit grubu): Sinnamaldehit grubuna i.p. olarak tek doz serum fizyolojik enjekte edildi. Bu gruptaki ratlara 30 gün boyunca her gün gavaj yoluyla 20 mg/kg sinnamaldehit verildi.

4) Diyabet oluşturulup sinnamaldehit verilen grup (Diyabet+sinnamaldehit grubu): Ratlara 45 mg/kg tek doz STZ i.p. yoldan uygulandı ve 30 gün boyunca her gün gavaj yoluyla 20 mg/kg sinnamaldehit verildi.

Tüm gruptaki ratların 0., 1. (STZ uygulamasından sonraki 72.saat), 10., 20. ve 30. günlerde canlı ağırlıkları ve kuyruk venlerinden alınan kanlarda açlık kan glukoz düzeyleri ölçülerek kaydedildi.

Çalışma sürecinde kontrol grubundan 2, sinnamaldehit grubundan 1 ve diyabet+sinnamaldehit grubundan 1 adet olmak üzere toplam 4 rat bilinmeyen nedenlerle ex oldu. Ex olan ratlar çalışmaya dahil edilmedi.

3.1.2. Kullanılan alet ve malzemeler

Derin dondurucu (Indesit),

ELISA okuyucu (Awareness Stat Fax 2100, USA),

ELISA yıkayıcı (Awareness Stat Fax 2600, USA),

İnkübatör (Awareness Stat Fax 2200, USA),

Yazıcı (Epson, LX-300+II),

Homojenizatör (Heidolph Silent Crusher M),

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

Hassas terazi (Scal Tec, SBc 31),

Vorteks (Yellow Line, TTS 2),

pH metre (WTW, pH ion 735),

Etüv (Nüve EN 400),

Soğutmalı santrifüj (Hettich, Universal 320 R),

Cobas Integra 800 otoanalizörü (Roche),

Abacus Junior Vet 5 hematoloji cihazı,

Ayarlanabilir otomatik pipetler (Brand, Eppendorf),

Çoklu pipet (Thermo),

EDTA'lı tüp,

Jelli cam tüp,

Ependorf tüp.

3.1.3. Kullanılan kimyasal maddeler

Streptozotosin (Biovision, CA),

Sodyum sitrat (2H₂O- C₆H₉Na₃O₇.2H₂O) (Sigma),

Ketamin HCl (Ketalar-Pfizer),

Glutasyon ELISA rat kiti (Cayman-703002),

Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz ELISA rat kiti (Cusabio-CSB-EL009121RA),

Sinnamaldehyt (Cinnamaldehyde, Sigma),

Phosphate buffered saline (PBS) (Wisent 311-010-1lt),

Tris hidroklorid solsyonu (pH 7.4) (Wisent 809-127-1lt),

Metafosforik asit (Sigma-Aldrich 239275),

Trietanolamin (Sigma-Aldrich T58300),

re kiti (Roche, UREAL-04460715190),

Kolesterol kiti (Roche, CHOL2-03039773190),

Trigliserit kiti (Roche, TRIGL-20767107322),

HDL kiti (Roche, HDLC3-04399803190),

Total protein kiti (Roche, TP2-03183734190),

Albumin kiti (Roche, ALB2-03183688122),

HbA1c kiti (Roche, RWD2-04528123190).

3.2. Yöntem

3.2.1. Deneysel diyabet oluşturulması

Diyabet oluşumu için, 0.1 M soğuk sodyum sitrat tamponunda çözülmüş STZ çözeltisi hazırlandı (pH: 4.5) (Karabay ve ark., 2006). Hazırlanan bu solüsyondan diyabet grubu ve diyabet+sinnamaldehit grubundaki toplam 20 adet rata tek doz STZ (45 mg/kg) i.p. enjeksiyonla verildi. STZ enjeksiyonundan 72 saat sonra (1.gün) kuyruk venlerinden alınan kan örneklerinden açlık kan glukoz düzeyleri, şeker ölçüm cihazı ve stripleri vasıtasıyla saptandı. Açlık kan glukoz düzeyi 250 mg/dl'den yüksek olan ratların diyabet olduklarına karar verildi.

3.2.2. Sinnamaldehit uygulaması

Sinnamaldehit uygulaması için, sinnamaldehit grubu ve diyabet+sinnamaldehit grubu olmak üzere toplamda 20 rata sinnamaldehit 30 gün boyunca her gün gavaj yoluyla verildi (20 mg/kg) (Li ve ark., 2012; Subash-Babu ve ark., 2014).

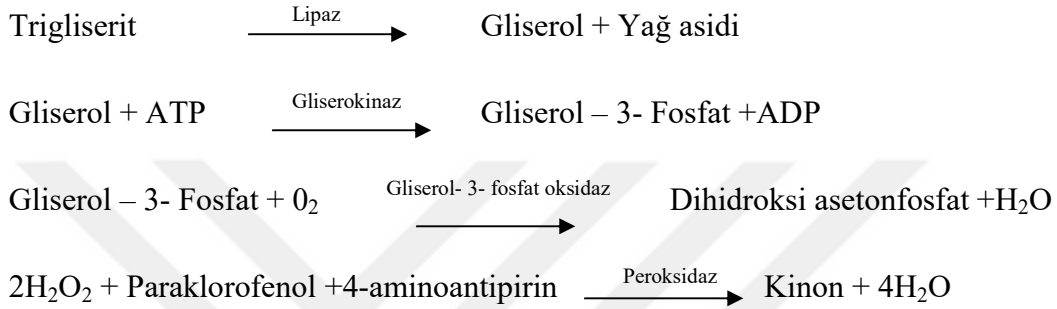
3.2.3. Kan ve doku örneklerinin alınması

Deneme sonunda i.p. ketamin HCl anestezisi altındaki ratlar sakrifiye edilerek kalplerinin sol ventrikülünden biyokimya (jelli) ve hematoloji (EDTA'lı) tüplerine kan örnekleri alındı, karaciğer dokuları toplandı. EDTA'lı tüplere alınan kan örneklerinde, HbA1c, hemoglobin, hematokrit, eritrosit sayısı, OAH, OAHb, OAHbK ve EDS ölçümleri yapıldı. Biyokimya tüplerine alınan kan örnekleri 3000 rpm'de 10 dk. santrifüje edildikten sonra elde edilen serumlar trigliserit, total kolesterol, VLDL, LDL, HDL, total protein, albumin, globulin ve üre analizlerinde kullanılmak üzere eppendorf tüplere alındı. Serum ve karaciğer dokuları analizlerin yapılacağı zamana kadar derin dondurucuda -80⁰C'de muhafaza edildi. G6PD aktivitesi ve glutatyon analizleri karaciğer dokusunda yapıldı.

3.2.4. Trigliserit ölçümü

Trigliserit ölçümü Cobas Integra 800 (Roche) otoanalizörü ile Roche (TRIGL-20767107322) ticari kiti kullanılarak belirlendi.

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.

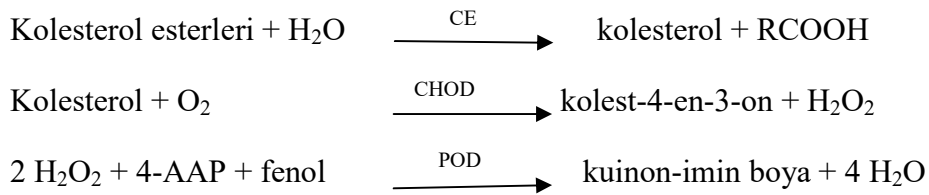


Bu dört reaksiyon sonucunda oluşan renkli kompleksin renk şiddeti fotometrede ölçülür. Standart değeri kullanılarak trigliserit miktarı hesaplanır.

3.2.5. Total kolesterol ölçümü

Total kolesterol ölçümü Cobas Integra 800 (Roche) otoanalizörü ile Roche (CHOL2-03039773190) ticari kiti kullanılarak belirlendi.

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'e 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 konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Absorbanstaki artış ölçülerek tayin edilir.

3.2.6. VLDL, LDL hesaplaması ve HDL ölçümü

VLDL (Trigliserit/5) ve LDL [Kolesterol - (HDL+Trigliserit/5)] formülleri kullanılarak hesaplandı (Gürdol, 2014).

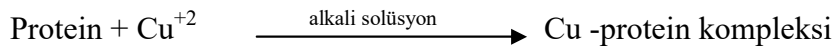
HDL ölçümü: Cobas Integra 800 (Roche) otoanalizörü ile Roche (HDLC3-04399803190) ticari kiti kullanılarak belirlendi.

Prensip: Serumdaki düşük ve çok düşük dansiteli lipoproteinler (LDL ve VLDL) fosfotungstat-MgCl₂ ayırıcı ile çöktürülür. Berrak üst sıvıdaki kolesterol düzeyi tayin edilir. Bulunan değer HDL-kolesterole eşittir.

3.2.7. Total protein, albumin ölçümü ve globulinin hesaplanması

Total protein ölçümü: Cobas Integra 800 (Roche) otoanalizörü ile Roche (TP2-03183734190) ticari kit kullanılarak belirlendi.

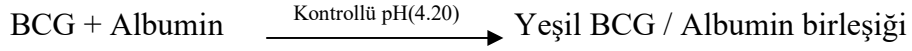
Prensip: İki değerlikli bakır alkali solüsyonu içinde protein peptit bağları ile reaksiyona girerek karakteristik mor renkli biüret kompleksini meydana getirir. Sodyum potasyum tartarat bakır hidroksidin çökmesine, potasyum iyodür ise bakırın otomatik olarak indirgenmesine engel olur.



Renk yoğunluğu fotometrik olarak tayin edilebilen protein konsantrasyonu ile doğru orantılıdır.

Albumin ölçümü: Cobas Integra 800 (Roche) otoanalizörü ile Roche (ALB2-03183688122) ticari kit kullanılarak belirlendi.

Prensip: Serumdaki albumin bromcresol green (BCG) boyasıyla uygun şartlarda bağlanarak yeşil renkli kompleks meydana gelir.



(Total protein–Albumin)=Globulin formülü ile globulin hesaplandı (Gürdol, 2014).

3.2.8. Üre ölçümü

Üre ölçümü Cobas Integra 800 (Roche) otoanalizörü ile Roche (UREAL-04460715190) ticari kiti kullanılarak belirlendi.

Prensip: Üre üreaz enzimi tarafından hidrolize edilir ve amonyum ile karbonat oluşur.



İkinci reaksiyonda 2-oksoglutarat ortamda glutamat, dehidrojenaz (GLDH) ve koenzim olarak NADH bulunduğu amonyum ile reaksiyona girip L-glutamat oluşturur. Bu reaksiyonda hidrolize edilen her mol üre için iki mol NADH, NAD⁺ya yükseltgenir.



NADH konsantrasyonunda azalma hızı örnek içindeki üre konsantrasyonu ile doğru orantılıdır ve fotometrik olarak ölçülür.

3.2.9. Karaciğer dokusunda GSH tayini

Karaciğer dokusunda GSH analizi 703002 katalog numaralı CAYMAN marka ELISA rat kiti kullanılarak yapıldı. Kit, Awareness Stat Fax 2100, USA marka ELISA cihazında çalışıldı.

Analiz öncesi hazırlık:

- 1. GSH MES Tamponu (2x) (No:703010):** Tampon 0.4 M 2-(N-morfolino) etansülfonik asit, 0.1 M fosfat ve 2 mM pH 6.0 EDTA içermekte olup, 60 ml MES tamponu 60 ml distile su ile sulandırıldıktan sonra kullanıldı.

2. **GSSG Standart (No:703014):** 2 ml 25 µM GSSG standartlar kit içerisinde kullanıma hazırdır. GSSG, GSH yerine bir standart olarak kullanılır. Analiz koşulları altında GSSG hızlı bir şekilde GSH'a indirgenir. Böylece gerekli standardı sağlar.

GSH Co-faktör karışımı (No:703016): Glukoz-6-fosfat ve NADP+'nın liyofilize tozunu içeren bu karışım 0.5 ml distile su ile seyreltildi.

GSH Enzim karışımı (No:703018): Karışım 0.2 ml glutatyon redüktaz ve glukoz-6-fosfat dehidrogenaz bulundurur. Bu karışıma 2 ml MES tamponu eklendi ve karıştırıldı.

3. **GSH DTNB (No:703012):** DTNB'nin (5,5'-dithio-bis-(2-nitrobenzoik asit), Ellman ayıracı) liyofilize tozunu içeren GSH-DTNB 0.5 ml distile su ile sulandırıldı.

Analiz öncesi doku hazırlığı aşamaları:

1. Parçalama öncesinde dokular önceden hazırlanan PBS solüsyonu ile pH 7.4'de, üzerinde kan hücreleri ve pıhtı kalmayacak şekilde durulandı.
2. Homojenize edilecek dokular 5-10 ml'lik soğuk fosfat tamponu ile homojenize edildi.
3. Tüpler santrifüj cihazına konularak 10000 devirde 15 dk ve 4°C'de santrifüj edildi.
4. Santrifüj sonucu oluşan süpernatantlar ayrılarak buz üzerinde bekletildi.

Numunelerin deproteinizasyonu:

1. MPA ayırıcı: 5 g metafosforik asit 50 ml su içerisinde eritildi.
2. Numunelere 1/1 oranında MPA eklenerek vortekslendi. Karışım oda sıcaklığında 5 dk bekletildikten sonra 2 dk 2000 devirde santrifüj edildi. Oluşan süpernatant çökeltiyle karıştırılmadan dikkatli bir şekilde toplandı.
3. TEAM ayırıcı: 4 M trietanolamin solüsyonu 469 µl su+531 µl trietanolamin şeklinde hazırlandı.
4. Her bir süpernatanta 50 µl TEAM ayırıcı konularak vortekslendi. Numuneler artık GSH analizi için hazır hale getirildi.

Numunelerin konulacağı kuyucuklar belirlendi. İlk olarak kuyucuklu levhanın A1-H1 arası standart kuyucukları olacak şekilde ayarlandı. Numuneler ise A2'den başlamak üzere grup ve sıra numarasına göre yerleştirildi ve kaydedildi.

Standart hazırlanması:

Önceden hazırlanan tüplere aşağıda Tablo 2’de gösterildiği gibi MES tamponu ve GSSG standardı eklenerek belirlenen kuyucuklara yerleştirilmek üzere hazırlandı.

Tablo 2. GSH standartları

Tüp	GSSG Standart (µl)	MES Tamponu (µl)	Final Konsantrasyonu (µM GSSG)	Eşdeğer Total GSH (µM)*
A	0	500	0	0
B	5	495	0.25	0.5
C	10	490	0.5	1.0
D	20	480	1.0	2.0
E	40	460	2.0	4.0
F	80	420	4.0	8.0
G	120	380	6.0	12.0
H	160	340	8.0	16.0

*Analiz koşulları altında GSSG, GSH'nin 2 molüne eş değer indirgenir.

Analiz:

1. Standart eklemek için belirlenen kuyucukların her birine 50 µl standart eklendi.
2. Belirlenen numune kuyucuklarının her birine 50 µl süpernatant eklendi.
3. Levhanın üzeri kapatılarak 10 dk bekletildi.
4. 20 ml’lik flakonda analiz kokteyli hazırlandı: MES tamponu (11.25 ml), co-faktör karışımı (0.45 ml), enzim karışımı (2.1 ml), su (2.3 ml) ve DTNB (0.45 ml).
5. Levhanın kapağı tekrar açılarak içinde standart ve numune olan her kuyucuğa 150 µl hazırlanan Assay Cocktail pipetlendi. Levha kapatılarak

karanlık ortamda Awareness Stat Fax 2200, USA marka inkübatörde 1 dk kadar karıştırıldı.

6. Maksimum absorbansın 405 nm olduğu dalga boyunda, 30 dk boyunca, 5 dk aralıklarla 6 ölçüm yapıldı.

Hesaplama:

1. Her standart ve numune için 25 dk ölçümü ortalama absorbans hesaplandı.
2. A'nın absorbans değeri kendisinden ve diğer değerlerden çıkarıldı (hem standart, hem de numune için yapıldı). Bu düzeltilmiş absorbans değeridir.
3. Total GSH konsantrasyonunun bir fonksiyonu olarak her bir standardın düzeltilmiş absorbans değeri çizildi.
4. Standart eğrinin her bir numune için total GSH değeri hesaplaması yapıldı.

$$\text{Total GSH} = \left[\frac{(405 - 414 \text{ nm'de absorbans}) - (y - \text{kesişim})}{\text{eğim}} \right] \times 2 * \times \text{örnek eriği}$$

3.2.10. Karaciğer dokusunda G6PD aktivitesinin ölçümü

Karaciğer dokusunda G6PD analizi CSB-EL009121RA katalog numaralı CUSABIO marka ELISA rat kiti kullanılarak yapıldı. Kit, Awareness Stat Fax 2100, USA marka ELISA cihazında çalışıldı.

Doku homojenati hazırlama: Her bir ratın karaciğer dokusundan 100'er mg alınarak PBS solüsyonuyla durulandı. 1 ml PBS ile dokular Heidolph Silent Crusher M marka cihazla buzlu bir kap içersinde homojenize edilerek -20⁰C'de saklandı. İki dondurma-çözme çevrimi hücre zarlarını kırmak için yapıldı ve sonra homojenatlar Hettich Universal 320 R marka santrifüj cihazında 5000 x g'de, 2 -8 °C de 5 dakika süre ile santrifüj edildi. Süpernat alındı ve hemen analiz edildi.

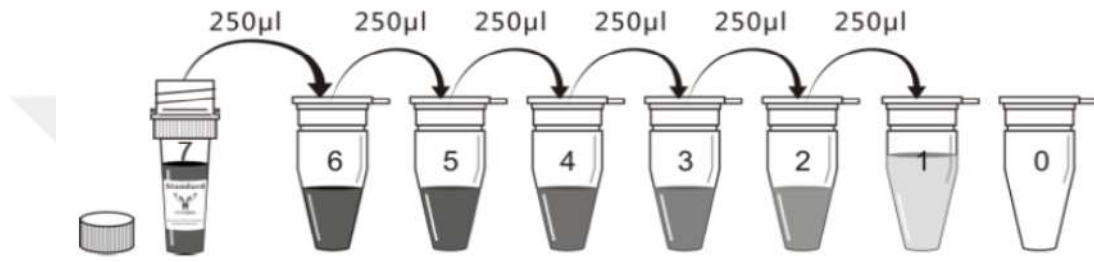
Reaktif hazırlama:

1. **Biotin-antikor(1x):** Açmadan önce şişe santrifüjlendi. Biotin-antikor, 100 kat seyreltildi.

2. **HRP-avidin (1x):** Açmadan önce şişe santrifüjlendi. HRP-avidin, 100 kat seyreltildi.

Yıkama tamponu (1x): Kristaller tamamen eriyene kadar oda ısısında yavaşça karıştırıldı. Yıkama tamponu (25 x) distile su ile seyreltildi.

3. **Standart:** Standart 10000 devirde 30 sn santrifüjlendi. 1 ml numune seyreltici ile standart sulandırıldı. Bu sulandırmayla 20 mU/ml'lik stok solüsyon elde edildi. Farklı tüplere (S0-S6) 250 µl numune seyreltici pipetlendi. 2-kat seyreltme serisi üretmek için stok solüsyonu kullanıldı (Şekil 3).



Şekil 3. Standart hazırlamak için pipetleme işleminin gösterilmesi

Her transfer sonrası tüpler iyice karıştırılarak Tablo 3'teki seyreltik standartlar elde edildi.

Tablo 3. Farklı seyreltilen standartlar

Tüp	S7	S6	S5	S4	S3	S2	S1	S0
mU/ml	20	10	5	2.5	1.25	0.625	0.312	0

Analiz:

1. Reaktifler, numuneler ve standart talimatına göre hazırlandı.
2. Kuyucuğa standart ve numuneden 100 µl eklenerek 37°C'de 2 saat bekletildi.
3. Her bir kuyucuğun sıvısı yıkanmadan kaldırıldı.
4. Her bir kuyucuğa 100 µl biotin-antikor (1x) eklenerek 37°C'de 1 saat bekletildi.
5. 3 defa yıkandı ve aspire edildi.
6. Her bir kuyucuğa 100 µl HRP-avidin (1x) eklenerek 37°C'de 1 saat bekletildi.
7. 5 defa yıkandı ve aspire edildi.

8. Her bir kuyucuğa 90 µl TNB substrat eklenerek 37°C'de 15-30 dk bekletildi (ışıktan korunarak).
9. Her bir kuyucuğa 50µl stop solüsyonu eklenerek 37°C'de 1 saat bekletildi.
10. 5 dk içinde 450 nm'de okundu.

Sonucun hesaplanması:

Her standart ve numune için yinelenen okumaların ortalaması ve ortalama sıfır standart optik yoğunluk çıkarıldı. Dört parametrelili lojistik (4-PL) eğri üretilmesine uyumlu bilgisayar yazılımını kullanarak standart bir eğri oluşturuldu. Bu standart eğriden elde edilen formül ile sonuçlar hesaplandı.

3.2.11. HbA1c ölçümü

HbA1c ölçümü Cobas Integra 800 (Roche) otoanalizörü ile Roche (RWD2-04528123190) ticari kiti kullanılarak belirlendi.

3.2.12. Hematolojik parametrelerin ölçülmesi

Tam kanda hemoglobin, hematokrit, eritrosit sayısı, OAH, OAHb, OAHbK ve EDS Abacus Junior Vet 5 hematoloji cihazında ve rat modunda çalışıldı.

3.3. Verilerin İstatistik Analizi

Üzerinde durulan özellikler için tanımlayıcı istatistikler; Ortalama ve Standart Sapma olarak ifade edildi. Bu özellikler bakımından grupları karşılaştırmada Kruskal Wallis testi kullanıldı. Gruplar içerisinde zamanları karşılaştırmada ise Friedman testi uygulandı. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi % 5 olarak alındı ve hesaplamalar SPSS istatistik paket programında yapıldı.

4. BULGULAR

Kontrol, diyabet, sinnamaldehit ve diyabet+sinnamaldehit grubu ratlara ait 0., 1., 10., 20. ve 30. günlerde kuyruk veninden alınan kanlarda ölçülen açlık kan glukozu düzeyleri Tablo 4’de sunuldu.

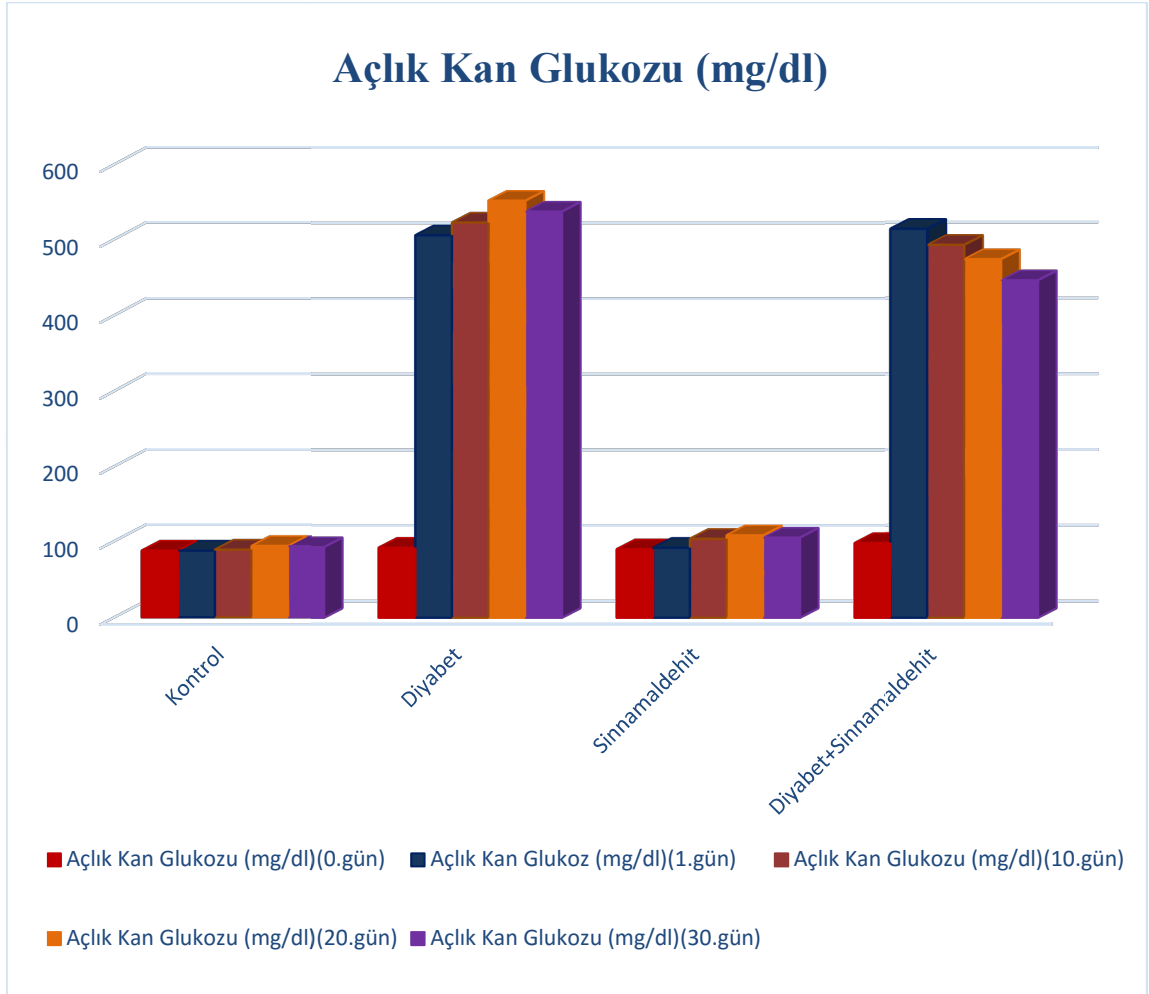
Tablo 4. Kontrol, diyabet, sinnamaldehit ve diyabet+sinnamaldehit gruplarındaki ratlara ait açlık kan glukozu düzeyleri

	Kontrol grubu (n=8)	Diyabet grubu (n=10)	Sinnamaldehyit grubu (n=9)	Diyabet + Sinnamaldehyit grubu (n=9)	p
	$\bar{X} \pm S_x$	$\bar{X} \pm S_x$	$\bar{X} \pm S_x$	$\bar{X} \pm S_x$	
0. gün açlık kan glukoz düzeyi (mg/dl)	87.50±9.98	92.60±4.53	90.50±7.58	98.70±10.80	≥0.05
1. gün açlık kan glukoz düzeyi (mg/dl)	88.00±9.99 ^b	505.70±114.77 ^a	92.50±5.85 ^b	513.20±83.73 ^a	≤0.001
10. gün açlık kan glukoz düzeyi (mg/dl)	88.75±8.80 ^b	522.50±103.77 ^a	104.30±12.93 ^b	492.00±105.37 ^a	≤0.001
20. gün açlık kan glukoz düzeyi (mg/dl)	93.63±10.41 ^c	551.40±97.23 ^a	108.90±13.34 ^c	473.10±88.24 ^b	≤0.05
30. gün açlık kan glukoz düzeyi (mg/dl)	93.25±10.8 ^c	537.00±98.70 ^a	105.89±8.39 ^c	445.22±97.22 ^b	≤0.05

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

Deneme öncesi (0. gün) ratların açlık kan glukoz düzeyleri kontrol grubunda 87.50 mg/dl, diyabet grubunda 92.60 mg/dl, sinnamaldehit grubunda 90.50 mg/dl, diyabet+sinnamaldehit grubunda 98.70 mg/dl olarak ölçüldü ve tüm gruplar arasında önem saptanmadı ($p \geq 0.05$). Denemenin başladığı 1. ve 10. günlerinde diyabet ve diyabet+sinnamaldehit gruplarının açlık kan glukoz düzeyleri kontrol ve sinnamaldehit gruplarına göre $p \leq 0.001$ düzeyinde önemle yüksekti. 20. ve 30. günlerde diyabet+sinnamaldehit grubunun açlık kan glukozu (sırasıyla 473.10 mg/dl, 445.22 mg/dl) diyabet grubuna göre (sırasıyla 551.40 mg/dl, 537.00 mg/dl) $p \leq 0.05$ düzeyinde önemle düşüktü. 30. günde diyabet+sinnamaldehit grubunun (445.22 mg/dl) açlık kan

glukozu kontrol grubuna (93.25 mg/dl) göre $p \leq 0.05$ düzeyinde önemle yüksek tespit edildi (Şekil 4).



Şekil 4. Kontrol, diyabet, sınnamaldehit ve diyabet+sınnamaldehit gruplarındaki ratların açlık kan glukoz düzeyleri

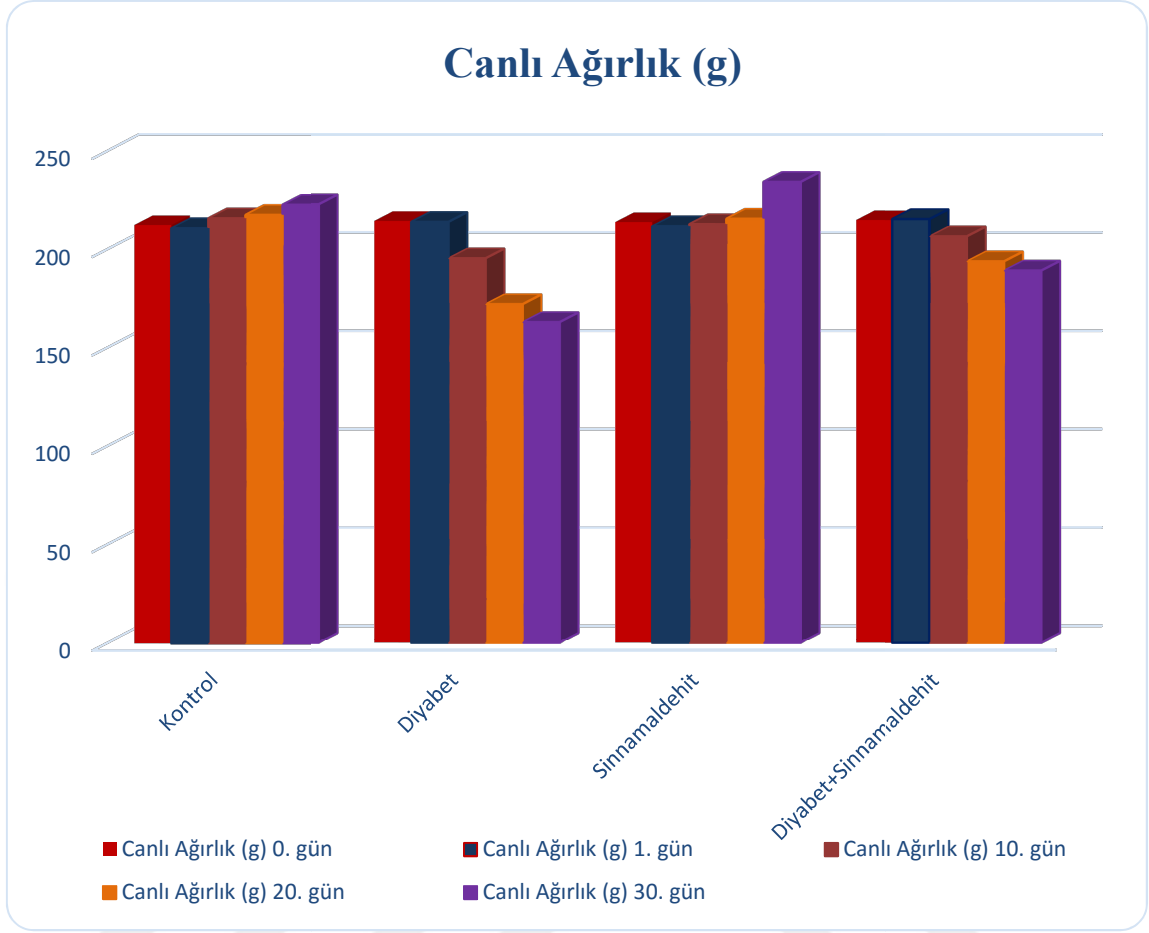
Kontrol, diyabet, sinnamaldehit ve diyabet+sinnamaldehit gruplarındaki ratların 0., 1., 10., 20. ve 30. günlerdeki canlı ağırlık değişimleri Tablo 5’de gösterildi.

Tablo 5. Kontrol, diyabet, sinnamaldehit ve diyabet+sinnamaldehit grubundaki ratların canlı ağırlık değişimleri

	Kontrol grubu (n=8)	Diyabet grubu (n=10)	Sinnamaldehit grubu (n=9)	Diyabet + Sinnamaldehit grubu (n=9)	P
	X ± S _x	X ± S _x	X ± S _x	X ± S _x	
0. gün canlı ağırlığı (g)	212.46±15.24	214.28±16.43	213.68±14.68	214.75±17.82	≥0.05
1. gün canlı ağırlığı (g)	210.88±16.19	213.80±16.56	211.60±12.41	215.30±15.64	≥0.05
10. gün canlı ağırlığı (g)	215.88±17.30 ^a	195.30±18.02 ^b	212.60±15.39 ^a	206.50±19.57 ^{ab}	≤0.05
20. gün canlı ağırlığı (g)	217.63±18.74 ^a	172.00±17.60 ^c	215.40±23.49 ^a	193.80±14.54 ^b	≤0.05
30. gün canlı ağırlığı (g)	222.75±21.69 ^a	162.89±15.54 ^c	234.10±24.17 ^a	189.10±17.13 ^b	≤0.05

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

Denemenin 1. gününde kontrol, diyabet, sinnamaldehit ve diyabet+sinnamaldehit gruplarındaki ratların canlı ağırlıkları sırasıyla 210.88 g, 213.80 g, 211.60 g ve 215.30 g olarak saptandı ($p \geq 0.05$) (Şekil 5). 10. günde diyabet (195.30 g) grubundaki ratların canlı ağırlığı kontrol grubuna (215.88 g) göre $p \leq 0.05$ düzeyinde önemle azalmaya başladığı görüldü. 20. günde diyabet grubunun canlı ağırlık ortalaması 172.00 g’a düşerken, diyabet+sinnamaldehit grubundaki ratlarda ise canlı ağırlık ortalaması 193.80 g olarak kaydedildi ve bu iki grup arasında $p \leq 0.05$ düzeyinde önem tespit edildi. Diyabet grubundaki ratlarda hızlı kilo kaybının olduğu, 30 günlük deneme süresince 50.91 g kayıpla canlı ağırlık ortalamalarının 162.89 g’a kadar düştüğü saptanırken, diyabet+sinnamaldehit grubundaki ratlarda ise canlı ağırlık ortalamasında azalma olmasına rağmen (189.10 g), diyabet grubuna göre bu kaybın daha az (30 günde 26.2 g azalma) ve yavaş olduğu görüldü, iki grup arasında $p \leq 0.05$ düzeyinde önem bulundu.



Şekil 5. Kontrol, diyabet, sınnamaldehit ve diyabet+sınnamaldehit gruplarındaki ratların canlı ağırlık değişimleri

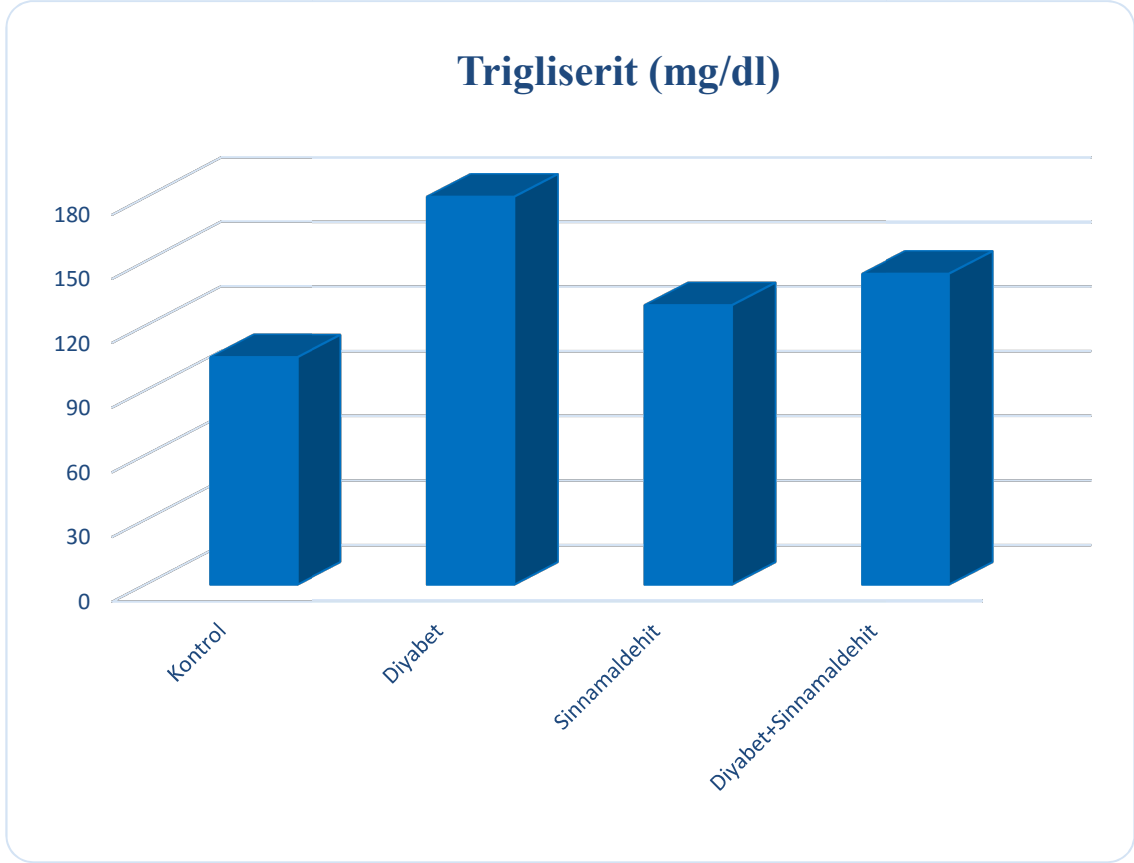
Kontrol, diyabet, sinnamaldehit ve diyabet+sinnamaldehit grubu ratlara ait trigliserit, total kolesterol, VLDL, LDL, HDL, total protein, albumin, globulin ve üre düzeyleri Tablo 6’da sunuldu.

Tablo 6. Kontrol, diyabet, sinnamaldehit ve diyabet+sinnamaldehit grubu ratlara ait bazı biyokimyasal parametreler

	Kontrol grubu (n=8)	Diyabet grubu (n=10)	Sinnamaldehyit grubu (n=9)	Diyabet +Sinnamaldehyit grubu (n=9)	p
	X ± S _x	X ± S _x	X ± S _x	X ± S _x	
Trigliserit (mg/dl)	105.40± 37.06 ^c	185.00±65.07 ^a	129.65±73.61 ^{b,c}	144.21±29.17 ^b	≤0.05
Total Kolesterol (mg/dl)	93.21±9.48 ^c	128.21±17.32 ^a	97.56±14.57 ^b	87.22±5.40 ^c	≤0.05
VLDL (mg/dl)	21.10±7.5 ^c	37.50±7.01 ^a	25.93±6.7 ^{bc}	28.84±5.83 ^b	≤0.01
LDL (mg/dl)	35.12±6.25 ^b	57.75±8.24 ^a	34.90±8.21 ^b	23.84±5.35 ^c	≤0.01
HDL (mg/dl)	37.03±5.95	33.46±3.97	36.57±6.78	35.28±5.62	≥0.05
Total Protein (g/dl)	6.62±0.56 ^a	5.87±0.51 ^c	6.45±0.80 ^a	6.12±0.87 ^b	≤0.05
Albumin (g/dl)	3.82±0.28 ^a	2.93±0.21 ^c	3.40±0.60 ^b	3.07±0.47 ^{bc}	≤0.05
Globulin (g/dl)	2.81±0.29 ^a	2.94±0.29 ^a	3.04±0.58 ^a	3.06±0.61 ^a	≥0.05
Üre (mg/dl)	20.95±1.09 ^c	48.35±5.16 ^a	19.26±1.72 ^c	34.76±3.03 ^b	≤0.001

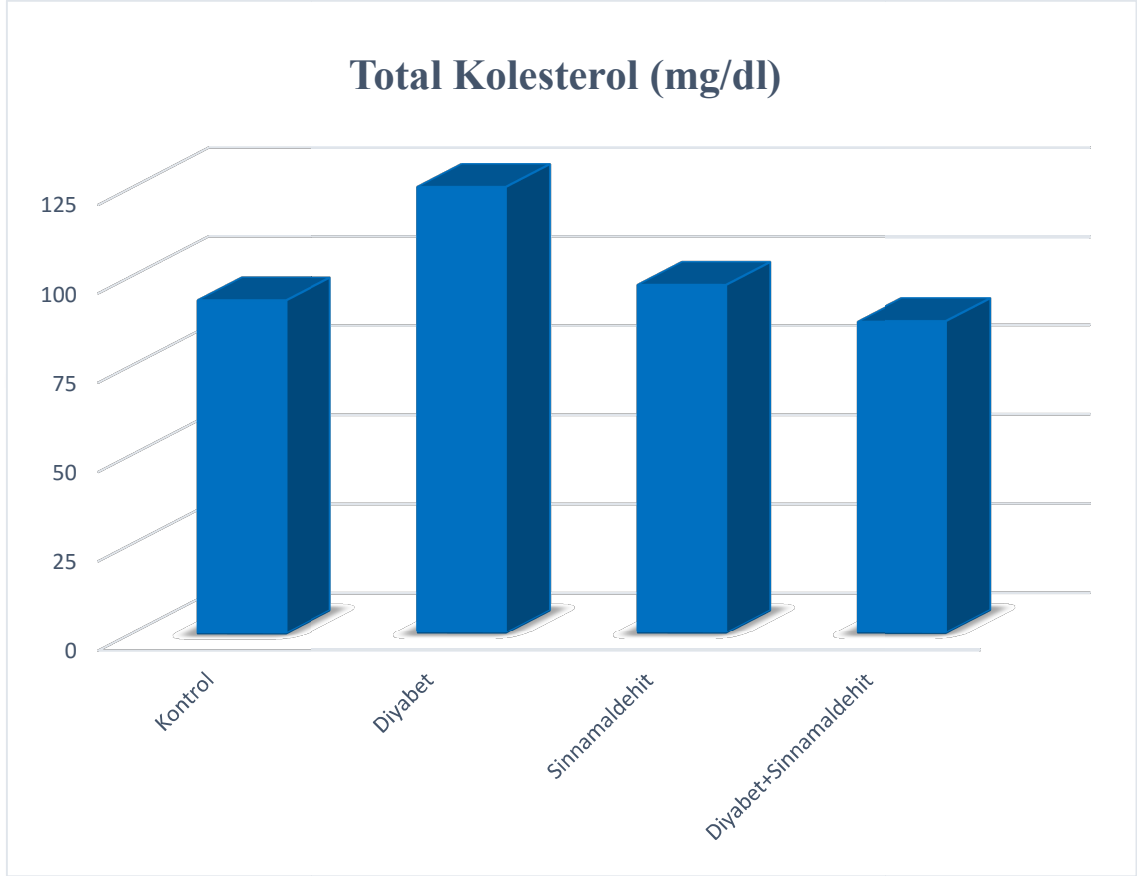
a,b,c: Aynı satırda farklı harfleri taşıyan grup ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak önemlidir.

Serum trigliserit miktarı en yüksek olarak diyabet grubundaki (185.00 mg/dl) ratlarda tespit edildi. Diyabet grubu ile kontrol (105.40 mg/dl), sinnamaldehit (129.65 mg/dl) ve diyabet+sinnamaldehit (144.21 mg/dl) grubu arasında istatistiksel olarak $p \leq 0.05$ düzeyinde önem saptandı (Şekil 6).



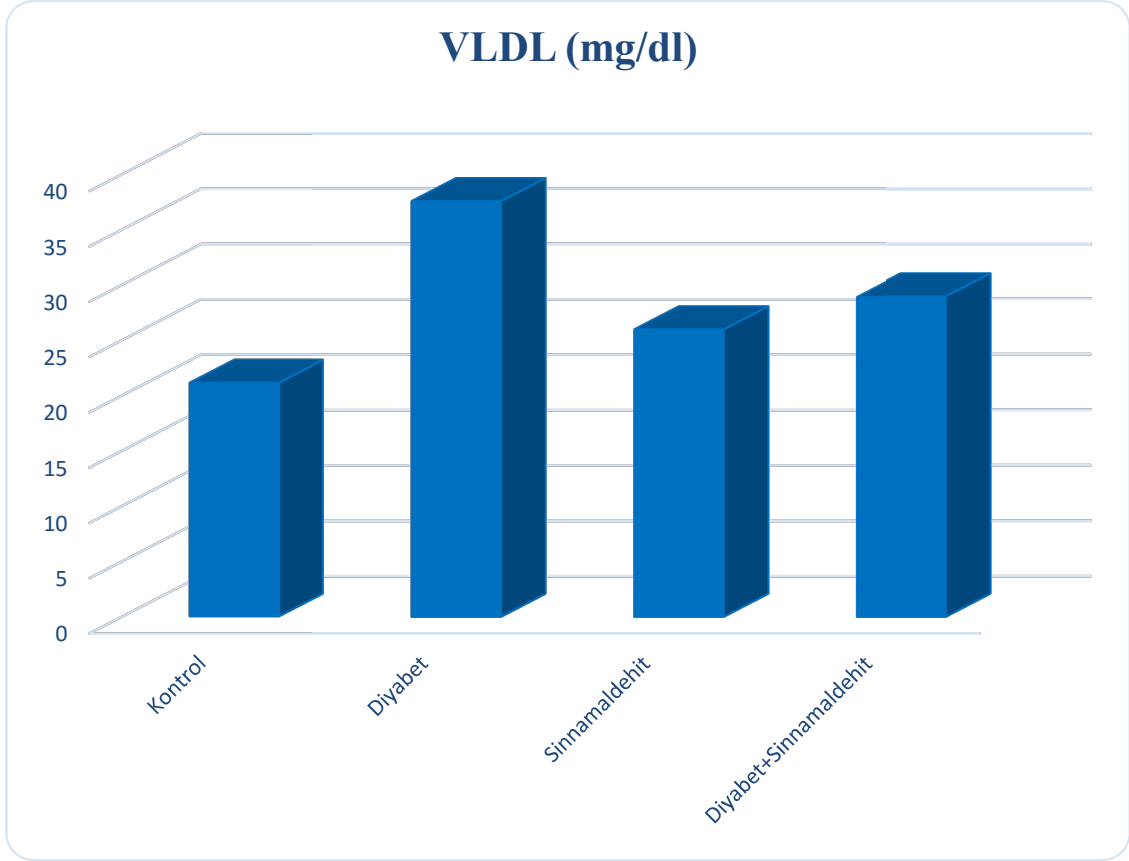
Şekil 6. Kontrol, diyabet, sinnamaldehit ve diyabet+sinnamaldehit grubundaki ratların trigliserit düzeyleri

Diyabet grubunun serum total kolesterol düzeyi en yüksek olarak saptandı (128.21 mg/dl) ve diyabet grubu ile diğer üç grup arasında istatistiksel olarak $p \leq 0.05$ düzeyinde önem tespit edildi (Şekil 7).



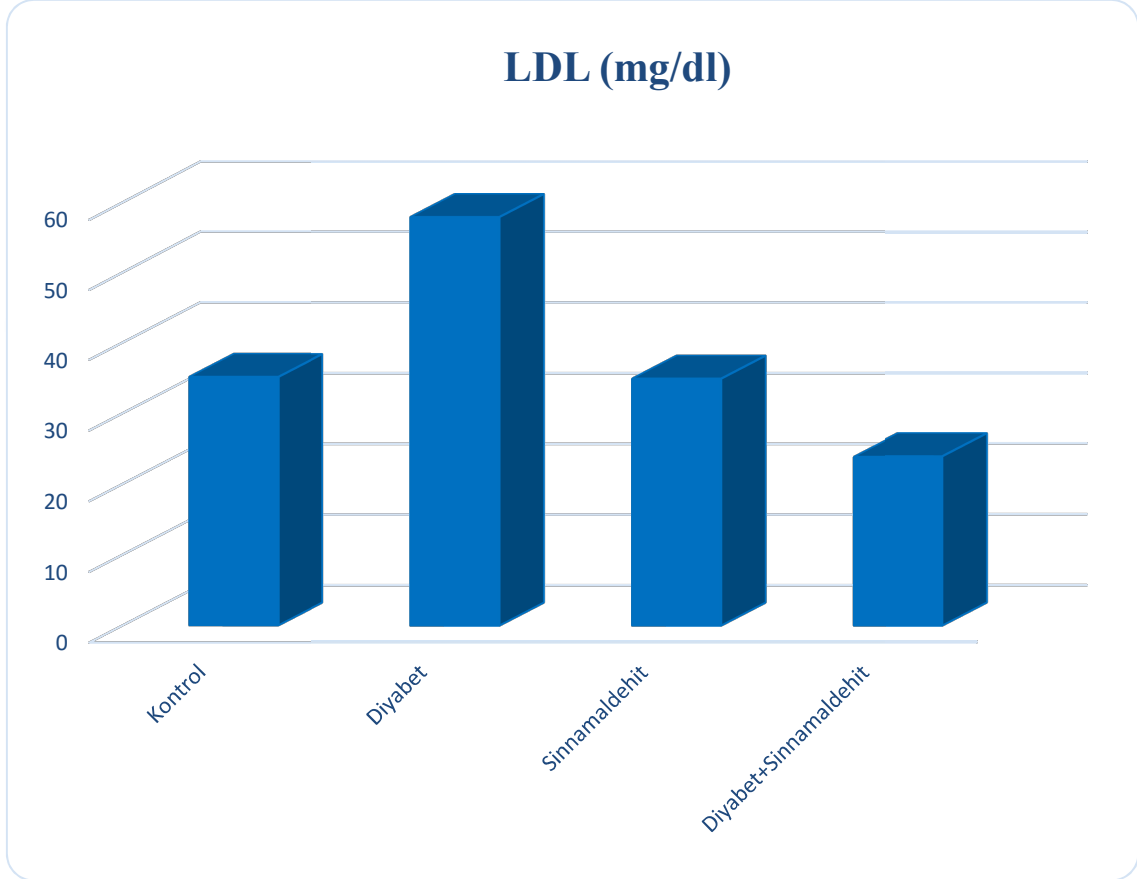
Şekil 7. Kontrol, diyabet, sinnamonaldehit ve diyabet+sinnamonaldehit grubundaki ratların total kolesterol düzeyleri

VLDL seviyesi en yüksek olarak diyabet grubundaki (37.50 mg/dl) ratlarda tespit edildi. Diyabet grubu ile kontrol (21.10 mg/dl), sinnamaldehit (25.93 mg/dl) ve diyabet+sinnamaldehit (28.84 mg/dl) grupları arasında istatistiksel olarak $p \leq 0.01$ düzeyinde önem saptandı (Şekil 8).



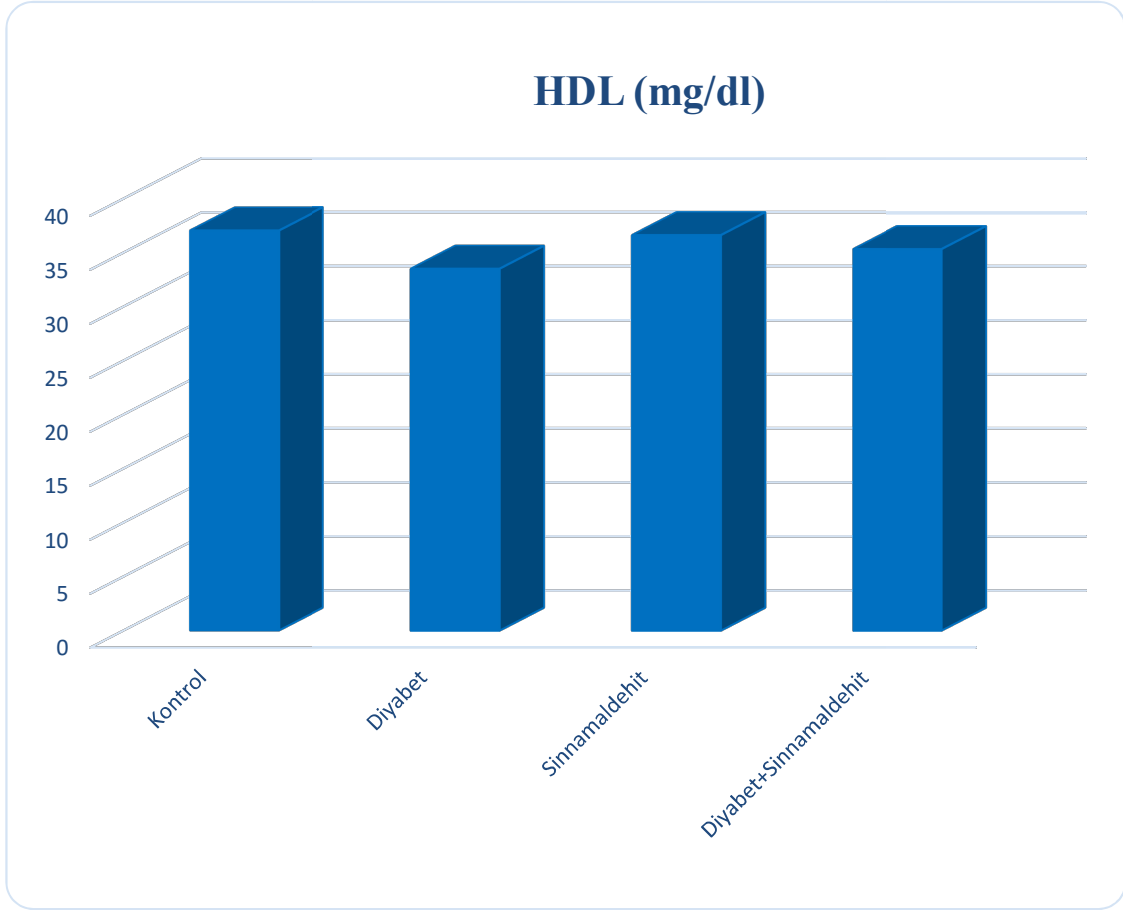
Şekil 8. Kontrol, diyabet, sinnamaldehit ve diyabet+sinnamaldehit grubundaki ratların VLDL düzeyleri

Kontrol, diyabet, sinnamaldehit ve diyabet+sinnamaldehit grubunun serum LDL düzeyi sırasıyla 35.12 mg/dl, 57.75 mg/dl, 34.90 mg/dl ve 23.84 mg/dl olarak bulundu. En yüksek LDL düzeyine sahip olan diyabet grubu ile diğer üç grup arasında istatistiksel olarak $p \leq 0.01$ düzeyinde önem tespit edildi (Şekil 9).



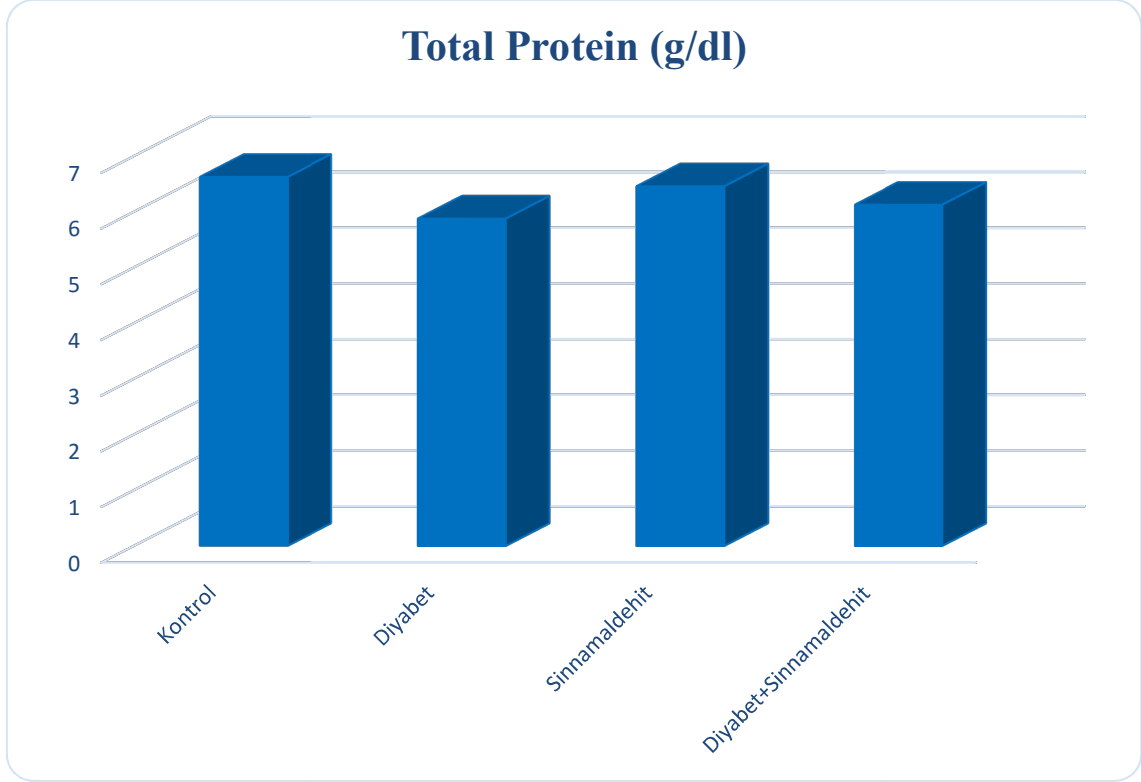
Şekil 9. Kontrol, diyabet, sinnamaldehit ve diyabet+sinnamaldehit grubundaki ratların LDL düzeyleri

Serum HDL düzeylerinde; kontrol (37.03 mg/dl), diyabet (33.46 mg/dl), sennamaldehit (36.57 mg/dl) ve diyabet+sennamaldehit (35.28 mg/dl) grupları arasında istatistiksel olarak önem tespit edilmedi ($p \geq 0.05$) (Şekil 10).



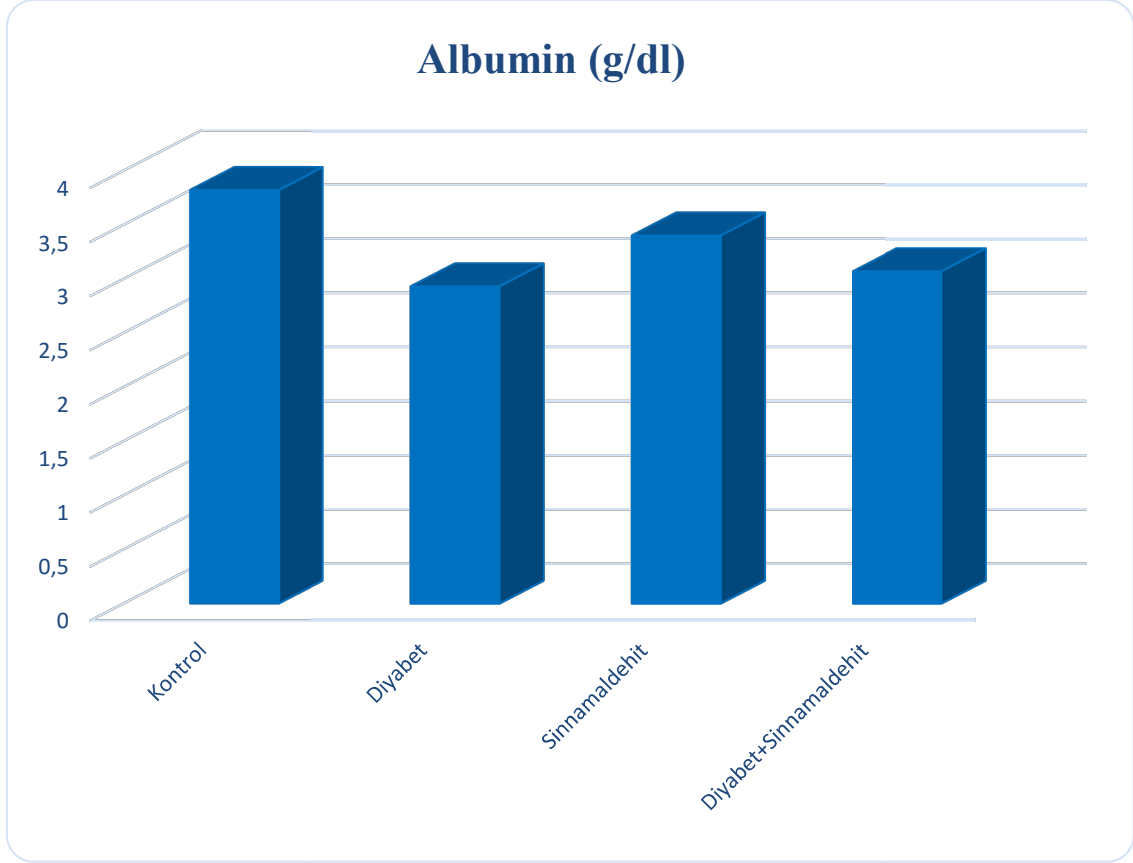
Şekil 10. Kontrol, diyabet, sennamaldehit ve diyabet+sennamaldehit grubundaki ratların HDL düzeyleri

Serum total protein seviyesi kontrol (6.62 g/dl) ve sennamaldehit gruplarında (6.45 g/dl) birbirine yakın ve diğer gruplardan yüksek bulundu. En düşük total protein seviyesine sahip olan diyabet grubu (5.87 g/dl) ile diyabet+sennamaldehit grubu (6.12 g/dl) arasında istatistiksel olarak $p \leq 0.05$ düzeyinde önem tespit edildi (Şekil 11).



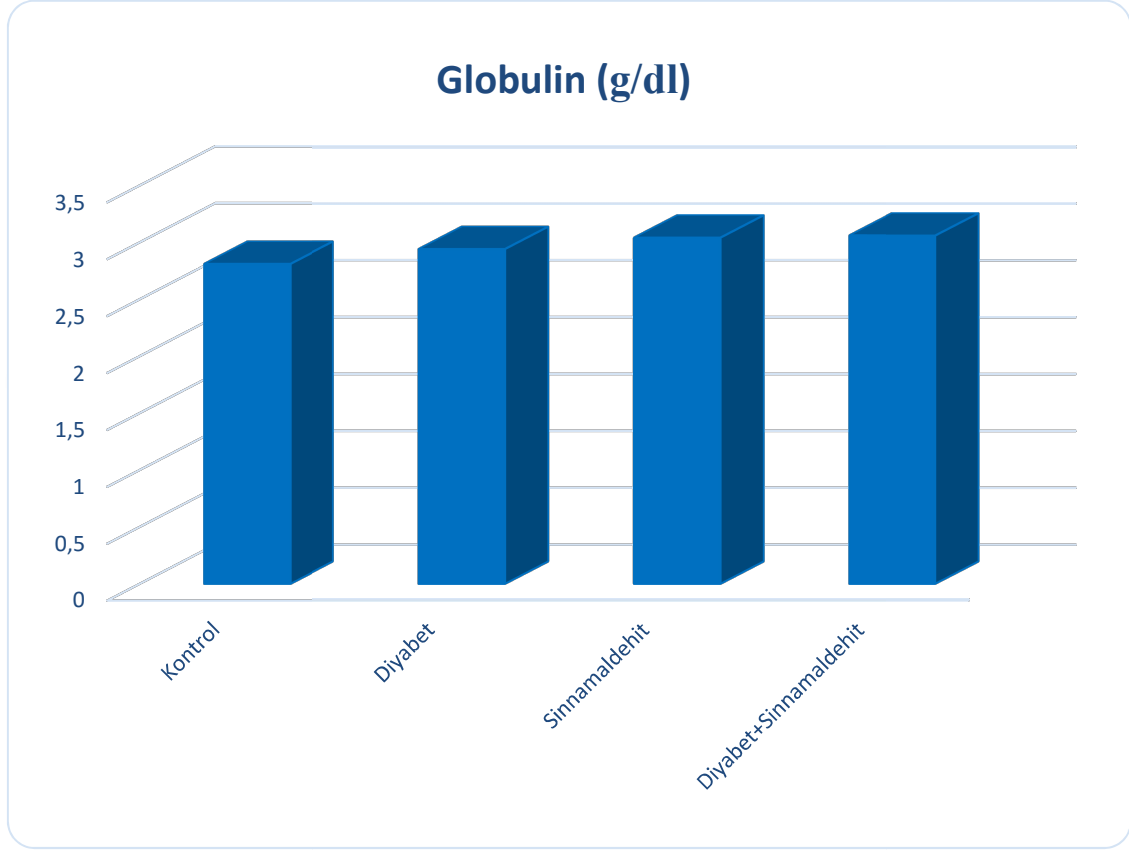
Şekil 11. Kontrol, diyabet, sennamaldehit ve diyabet+sennamaldehit grubundaki ratların total protein düzeyleri

Serum albumin seviyesi kontrol, diyabet, sinnamaldehit ve diyabet+sinnamaldehit gruplarında sırasıyla, 3.82 g/dl, 2.93 g/dl, 3.40 g/dl ve 3.07 g/dl olarak belirlendi. Kontrol grubundaki albumin seviyesi diğer üç gruba göre istatistiksel önemde yüksekti ($p \leq 0.05$) (Şekil 12).



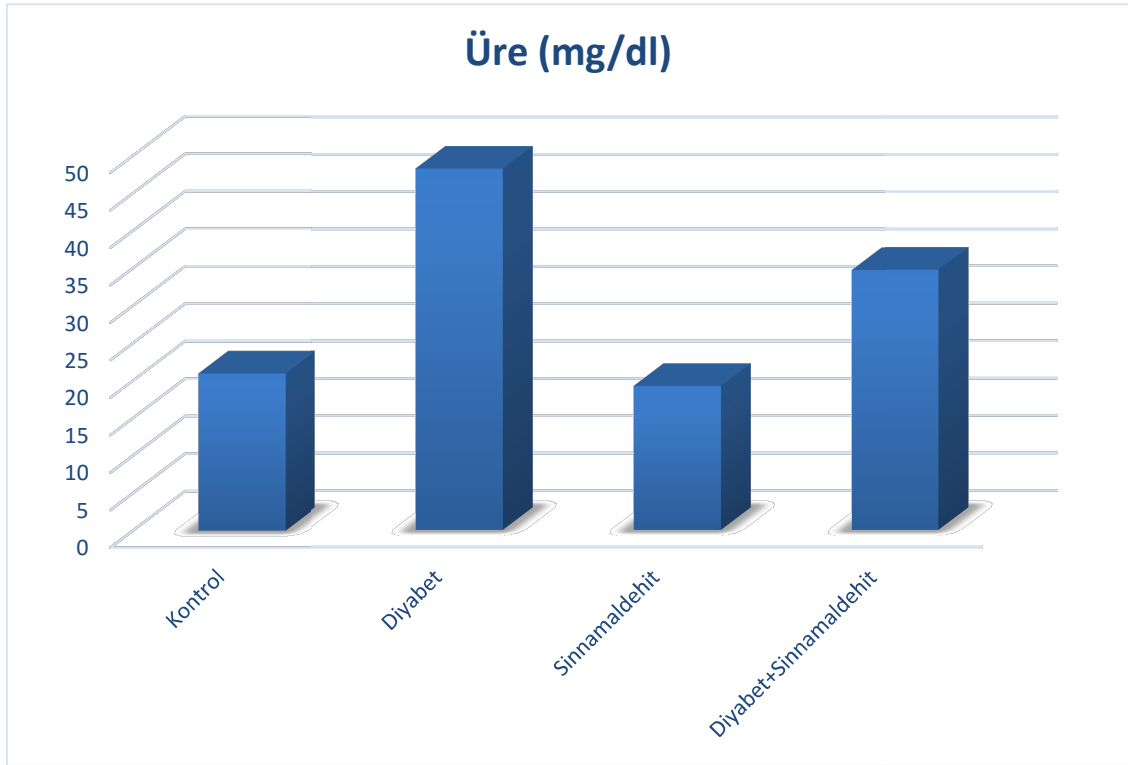
Şekil 12. Kontrol, diyabet, sinnamaldehit ve diyabet+sinnamaldehit grubundaki ratların albumin düzeyleri

Serum globulin düzeylerinde; kontrol (2.81 g/dl), diyabet (2.94 g/dl), sinnamaldehit (3.04 g/dl) ve diyabet+sinnamaldehit (3.06 g/dl) grupları arasında istatistiksel olarak önem bulunmadı ($p \geq 0.05$) (Şekil 13).



Şekil 13. Kontrol, diyabet, sinnamaldehit ve diyabet+sinnamaldehit grubundaki ratların globulin düzeyleri

Diyabet grubunun serum üre seviyesi (48.35 mg/dl) en yüksek olarak saptandı. Diyabet grubu ile diğer üç grup arasında istatistiksel olarak $p \leq 0.001$ düzeyinde önem tespit edildi (Şekil 14). Üre seviyesi en düşük olarak sinnamaldehit grubunda (19.26 mg/dl) bulundu. Kontrol (20.95 mg/dl) ve sinnamaldehit grubu arasında istatistiksel olarak önem belirlenmedi ($p \geq 0.05$).



Şekil 14. Kontrol, diyabet, sinnamaldehit ve diyabet+sinnamaldehit grubundaki ratların üre düzeyleri

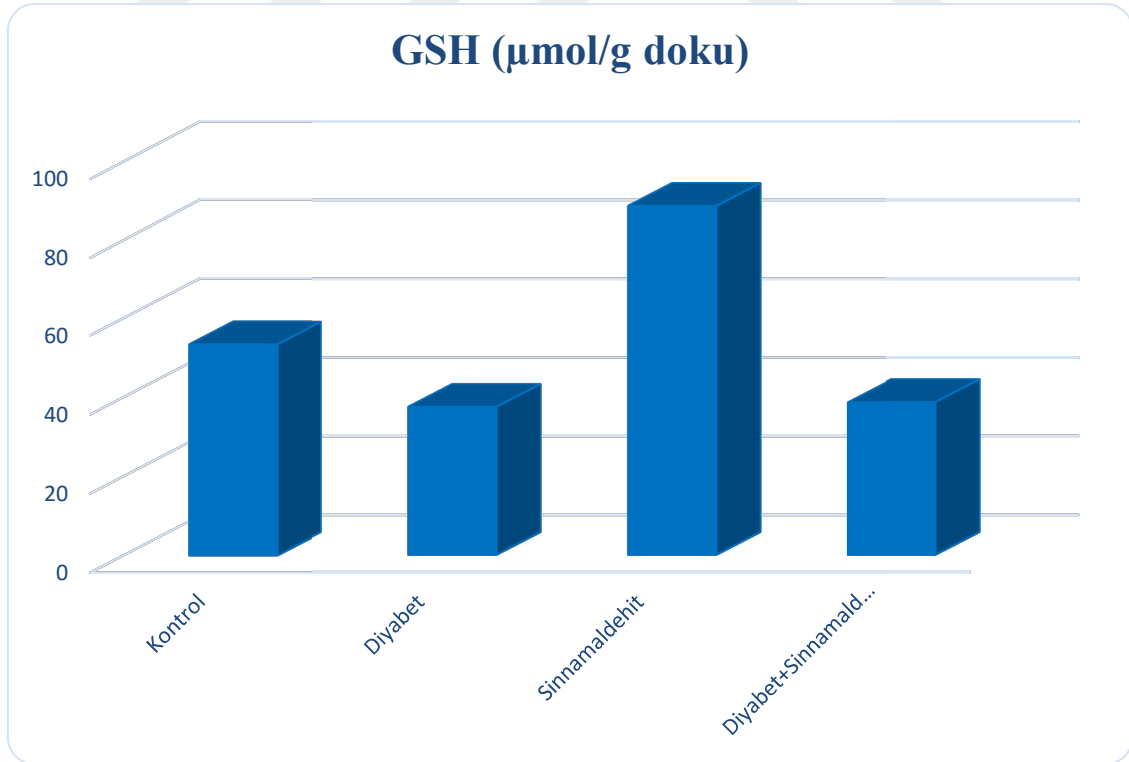
Kontrol, diyabet, sinnamaldehit ve diyabet+sinnamaldehit grubu ratlara ait karaciğer dokusu GSH düzeyleri ile G6PD aktiviteleri Tablo 7’de sunuldu.

Tablo 7. Kontrol, diyabet, sinnamaldehit ve diyabet+sinnamaldehit grubundaki ratlara ait karaciğer dokusu GSH düzeyleri ile G6PD aktiviteleri

	Kontrol grubu (n=8)	Diyabet grubu (n=10)	Sinnamaldehit grubu (n=9)	Diyabet + Sinnamaldehit grubu (n=9)	p
	$X \pm S_x$	$X \pm S_x$	$X \pm S_x$	$X \pm S_x$	
Karaciğer GSH ($\mu\text{mol/g doku}$)	53.36 \pm 6.28 ^b	37.56 \pm 16.40 ^c	88.58 \pm 6.58 ^a	38.67 \pm 20.64 ^c	≤ 0.001
Karaciğer G6PD (U/g doku)	18.20 \pm 3.39 ^a	8.68 \pm 4.80 ^b	16.46 \pm 6.80 ^a	10.07 \pm 3.91 ^b	≤ 0.001

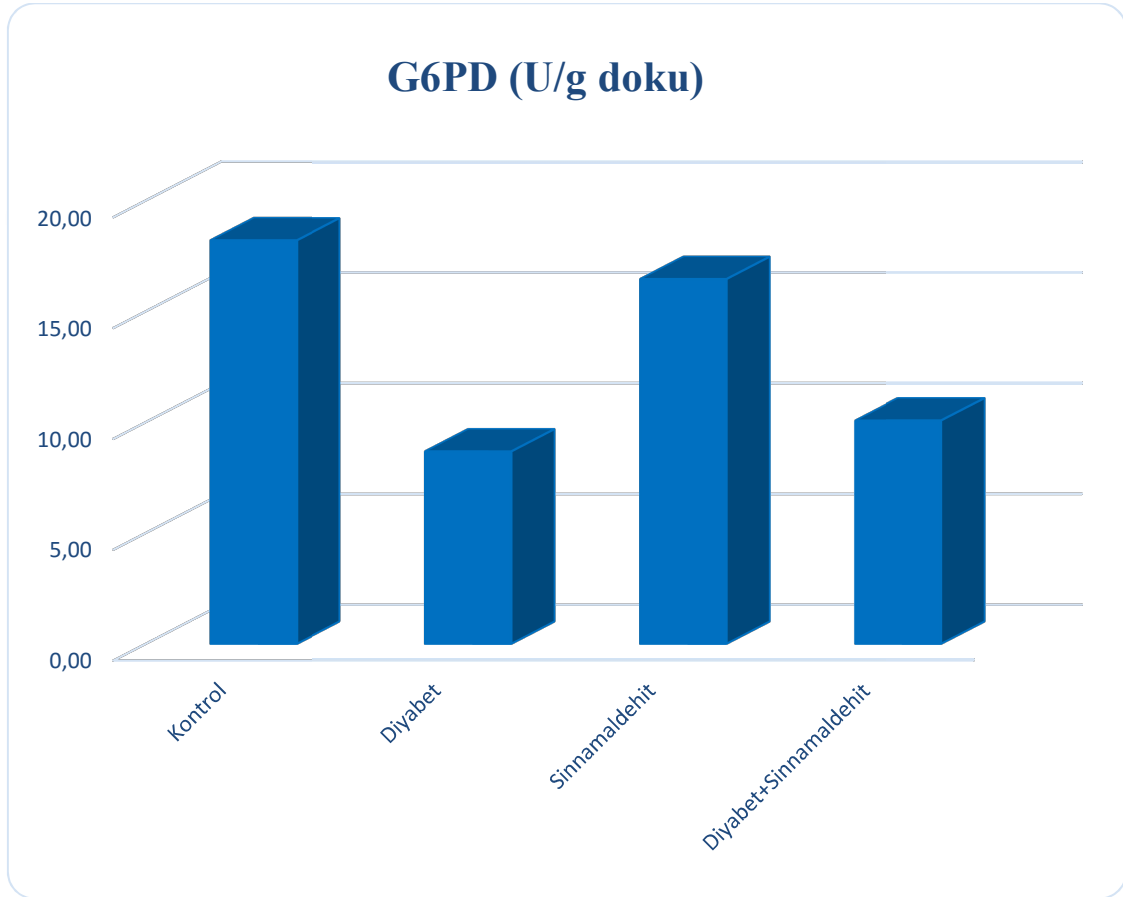
a,b,c: Aynı satırda farklı harfleri taşıyan grup ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak önemlidir.

Karaciğer dokusu GSH seviyesi sinnamaldehit grubunda (88.58 $\mu\text{mol/g doku}$) en yüksek olarak saptandı. Sinnamaldehit grubu ile diğer üç grup arasında istatistiksel olarak $p \leq 0.001$ düzeyinde önem tespit edildi. GSH düzeyi diyabet grubunda (37.56 $\mu\text{mol/g doku}$) en düşük olarak bulundu. Diyabet grubu ile diyabet+sinnamaldehit grubu (38.67 $\mu\text{mol/g doku}$) arasında istatistiksel olarak önem belirlenmedi (Şekil 15).



Şekil 15. Kontrol, diyabet, sinnamaldehit ve diyabet+sinnamaldehit grubundaki ratların karaciğer dokusu GSH düzeyleri

Karaciğer dokusu G6PD aktivitesi kontrol (18.20 U/g doku) ve sinnamaldehit (16.46 U/g doku) gruplarında diğer gruplardan yüksek olarak tespit edildi. En düşük G6PD aktivitesine sahip olan diyabet grubu (8.68 U/g doku) ile kontrol ve sinnamaldehit grubu arasında istatistiksel olarak $p \leq 0.001$ düzeyinde önem bulunurken, diyabet grubu ile diyabet+sinnamaldehit grubu (10.07 U/g doku) arasında önem saptanmadı (Şekil 16).



Şekil 16. Kontrol, diyabet, sinnamaldehit ve diyabet+sinnamaldehit grubundaki ratların karaciğer dokusu G6PD aktivitesi

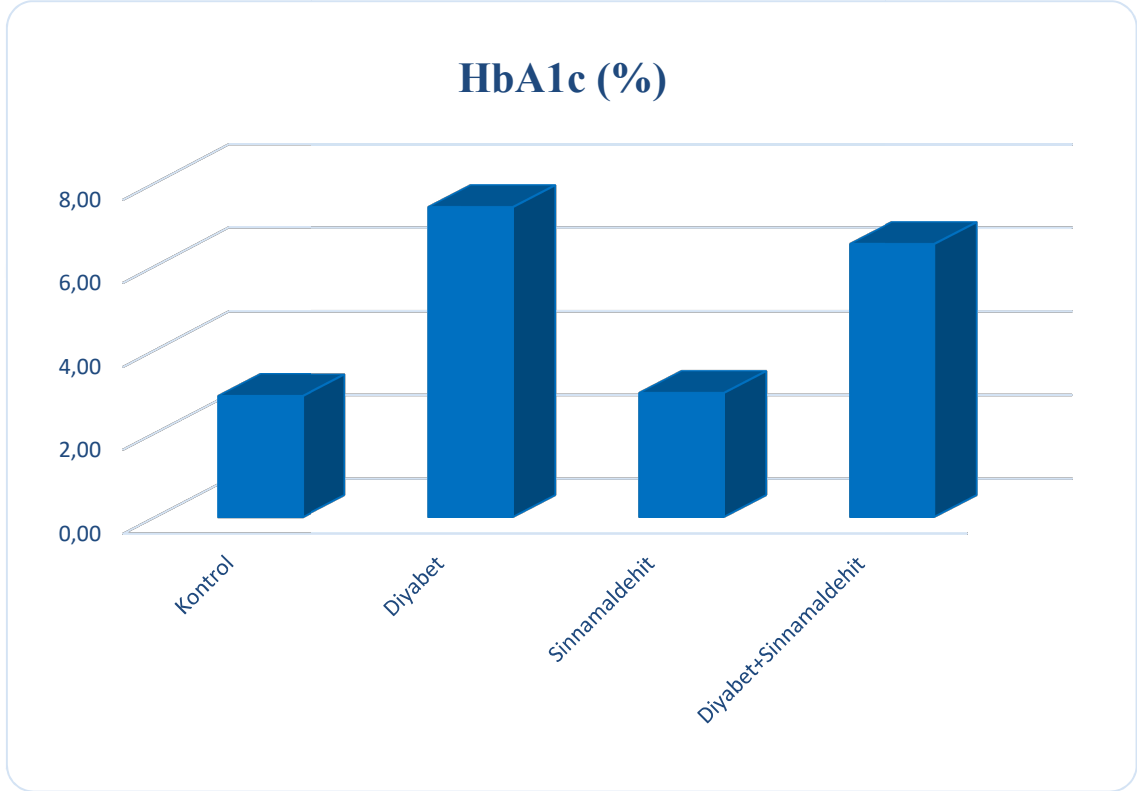
Kontrol, diyabet, sinnamaldehit ve diyabet+sinnamaldehit grubu ratlara ait HbA1c, hemoglobin, hematokrit, eritrosit sayısı, OAH, OAHb, OAHbK ve EDS düzeyleri Tablo 8’de sunuldu.

Tablo 8. Kontrol, diyabet, sinnamaldehit ve diyabet+sinnamaldehit grubu ratlara ait bazı hematolojik parametreler

	Kontrol grubu (n=8)	Diyabet grubu (n=10)	Sinnamaldehyit grubu (n=9)	Diyabet +Sinnamaldehyit grubu (n=9)	p
	X ± S _x	X ± S _x	X ± S _x	X ± S _x	
HbA1c (%)	2.88±0.12 ^b	7.40±1.83 ^a	2.96±0.15 ^b	6.52±1.57 ^a	≤0.001
Hemoglobin (g/dl)	14.14±0.82 ^a	12.88±0.54 ^b	14.25±0.52 ^a	13.66±0.40 ^{ab}	≤0.05
Hematokrit (%)	45.60±3.18 ^a	41.55±2.68 ^b	44.68±3.41 ^a	43.10±2.20 ^{ab}	≤0.05
Eritrosit Sayısı (mily/mm³)	7.62±0.75	7.41±0.83	7.97±0.65	7.56±0.48	≥0.05
OAH (fl)	57.13±1.42 ^a	52.44±1.35 ^b	57.00±1.28 ^a	54.75±1.42 ^c	≤0.05
OAHb (pg)	17.46±0.42	16.64±0.24	17.49±0.35	17.23±0.37	≥0.05
OAHbK (g/dl)	30.63±1.45	28.99±1.75	30.40±2.18	31.30±2.25	≥0.05
EDS (%)	15.40±0.75 ^b	17.71±0.61 ^a	15.56±0.54 ^b	16.56±0.39 ^{ab}	≤0.05

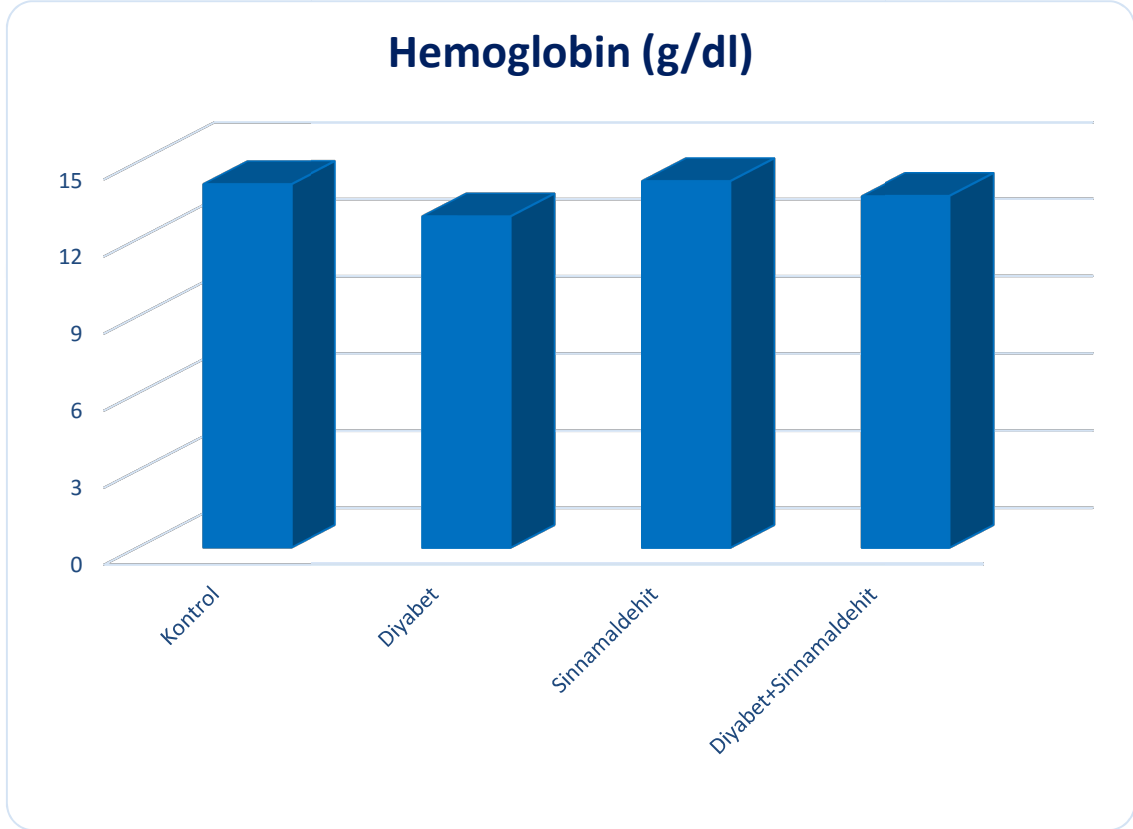
a,b,c: Aynı satırda farklı harfleri taşıyan grup ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak önemlidir.

Serum HbA1c düzeyi kontrol grubunda % 2.88, diyabet grubunda % 7.40, sinnamaldehit grubunda % 2.96, diyabet+sinnamaldehit grubunda ise % 6.52 olarak bulundu. Diyabet+sinnamaldehit grubunun HbA1c düzeyi diyabet grubuna göre düşük olmasına rağmen her iki grup arasında önem tespit edilmedi ($p \geq 0.05$), bu iki grup ile kontrol grubu arasında $p \leq 0.001$ düzeyinde önem saptandı (Şekil 17).



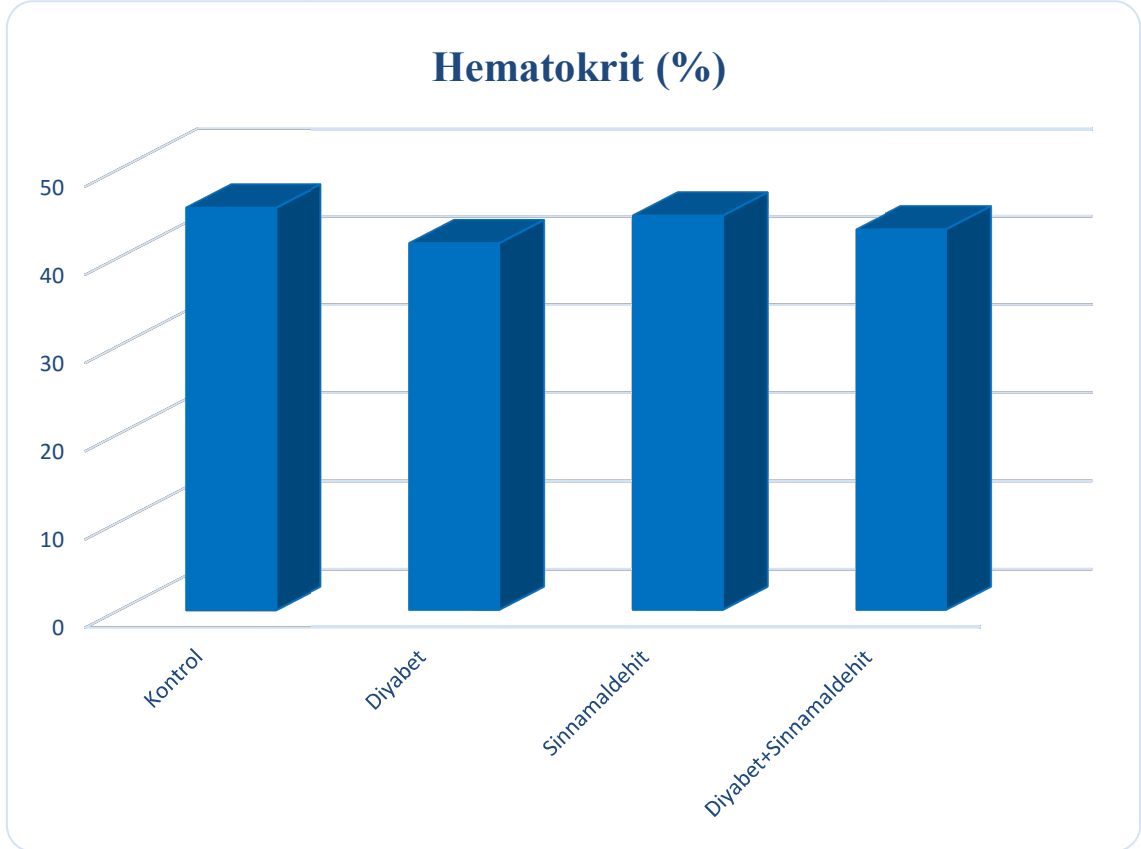
Şekil 17. Kontrol, diyabet, sinnamaldehit ve diyabet+sinnamaldehit grubundaki ratların HbA1c düzeyleri

Hemoglobin düzeyleri kontrol, diyabet, sinnamaldehit, diyabet+sinnamaldehit gruplarında sırasıyla 14.14 g/dl, 12.88 g/dl, 14.25 g/dl ve 13.66 g/dl olarak tespit edildi. Diyabet grubundaki bu değer kontrol grubuna göre $p \leq 0.05$ düzeyinde önemle düşüktü. Diyabet+sinnamaldehit grubunda görülen artış diyabet grubuna göre istatistiksel olarak önemli değildi ($p \geq 0.05$) (Şekil 18).



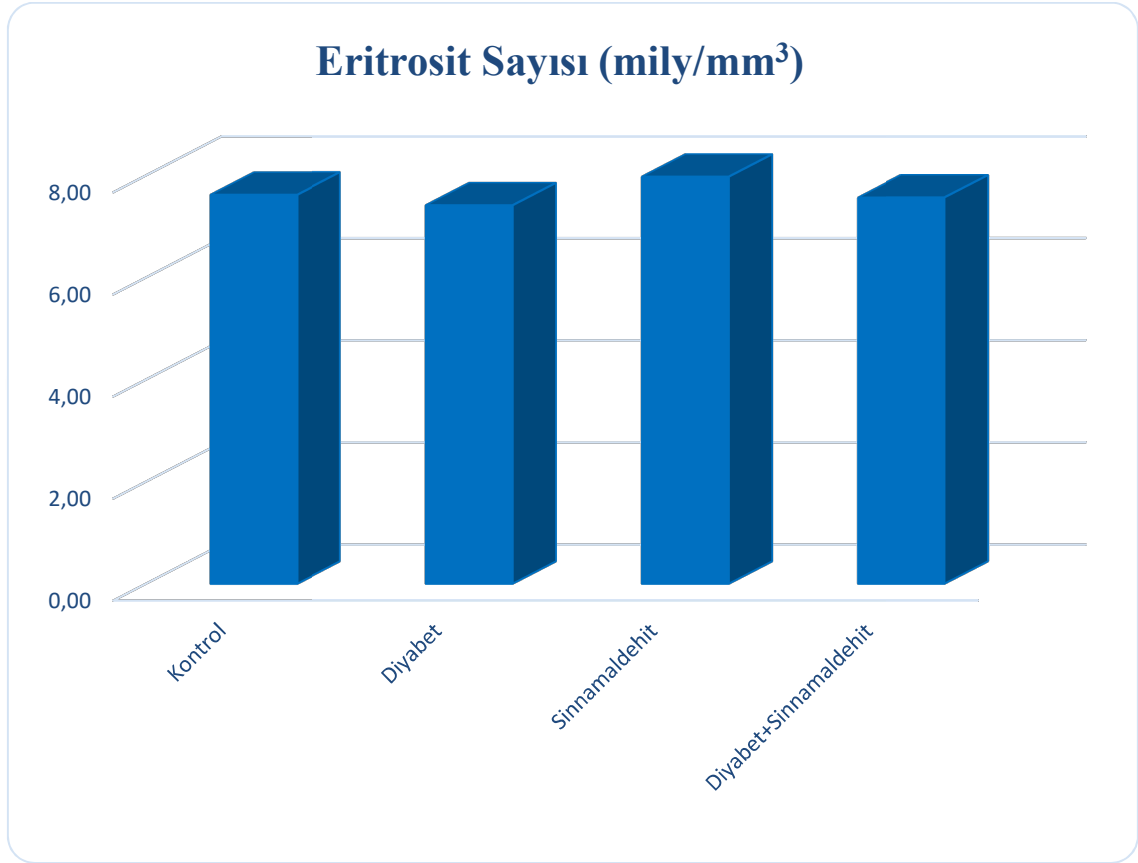
Şekil 18. Kontrol, diyabet, sinnamaldehit ve diyabet+sinnamaldehit gruplarındaki ratların hemoglobin miktarı

Hematokrit düzeyi kontrol (% 45.60) ve sinnamaldehit gruplarında (% 44.68) birbirine yakın ve diğer gruplardan yüksek olarak tespit edildi. En düşük hematokrit düzeyine sahip olan diyabet grubu (% 41.55) ile kontrol ve sinnamaldehit grubu arasında istatistiksel olarak $p \leq 0.05$ düzeyinde önem bulunurken, diyabet grubu ile diyabet+sinnamaldehit grubu (% 43.10) arasında önem saptanmadı ($p \geq 0.05$) (Şekil 19).



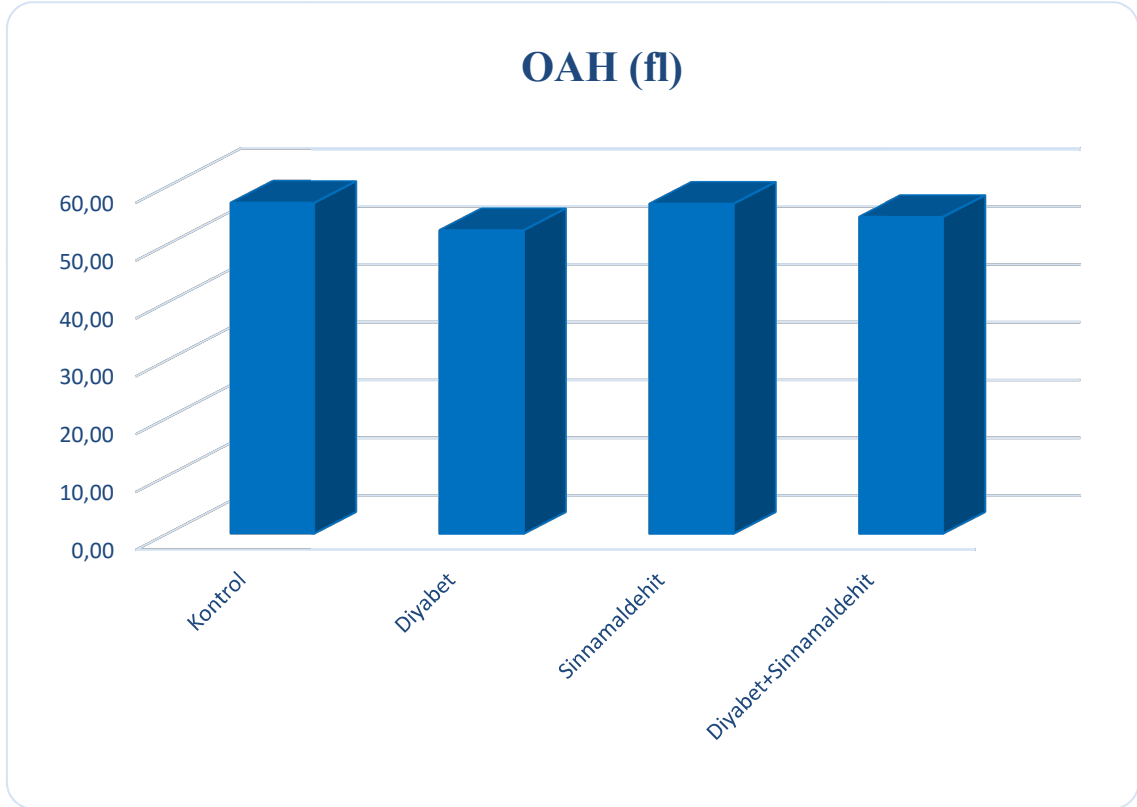
Şekil 19. Kontrol, diyabet, sinnamaldehit ve diyabet+sinnamaldehit gruplarındaki ratların hematokrit düzeyleri

Ratların eritrosit sayıları incelendiğinde; kontrol (7.62 mily/mm³), diyabet (7.41 mily/mm³), sinnamaldehit (7.97 mily/mm³) ve diyabet+sinnamaldehit (7.56 mily/mm³) grupları arasında istatistiksel olarak önem saptanmadı ($p \geq 0.05$) (Şekil 20).



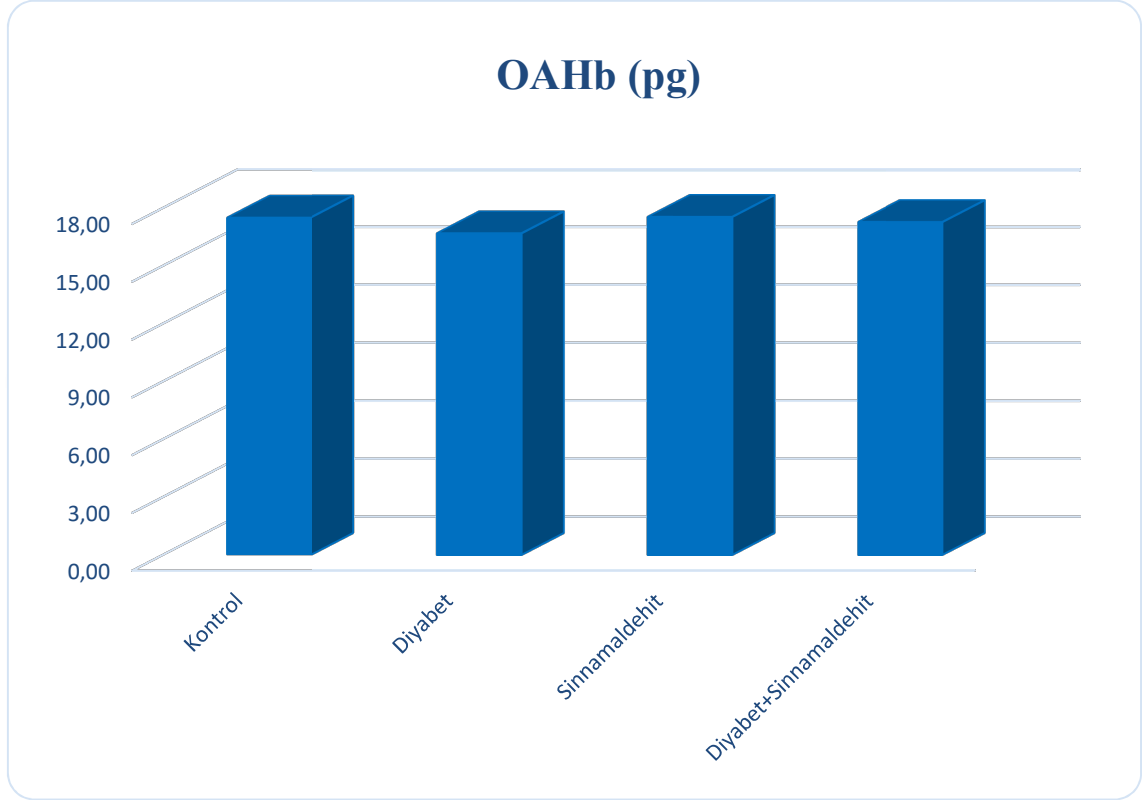
Şekil 20. Kontrol, diyabet, sinnamaldehit ve diyabet+sinnamaldehit gruplarındaki ratların eritrosit sayısı

Ratların OAH incelendiğinde kontrol (57.13 fl) ve sinnamaldehit (57.00 fl) grupları arasında istatistiksel önem yokken, bu iki grup ile diyabet (52.44 fl) ve diyabet+sinnamaldehit (54.75 fl) grupları arasında istatistiksel olarak önem saptandı ($p \leq 0.05$). Ayrıca diyabet ve diyabet+sinnamaldehit grupları arasında da $p \leq 0.05$ düzeyinde önem bulundu (Şekil 21).



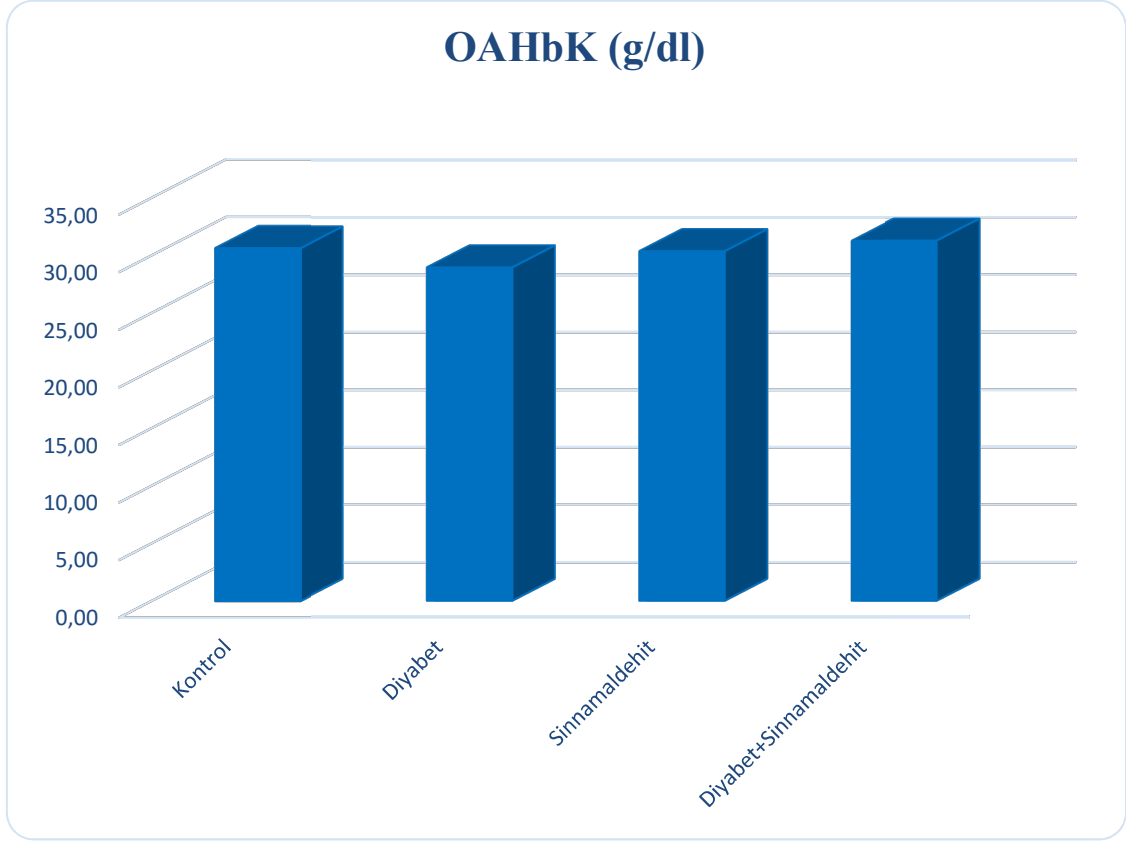
Şekil 21. Kontrol, diyabet, sinnamaldehit ve diyabet+sinnamaldehit gruplarındaki ratların ortalama alyuvar hacimleri

Ratların OAHb düzeyleri bakımından kontrol (17.46 pg), diyabet (16.64 pg), sinnamaldehit (17.49 pg) ve diyabet+sinnamaldehit (17.23 pg) grupları arasında istatistiksel olarak önem saptanmadı ($p \geq 0.05$) (Şekil 22).



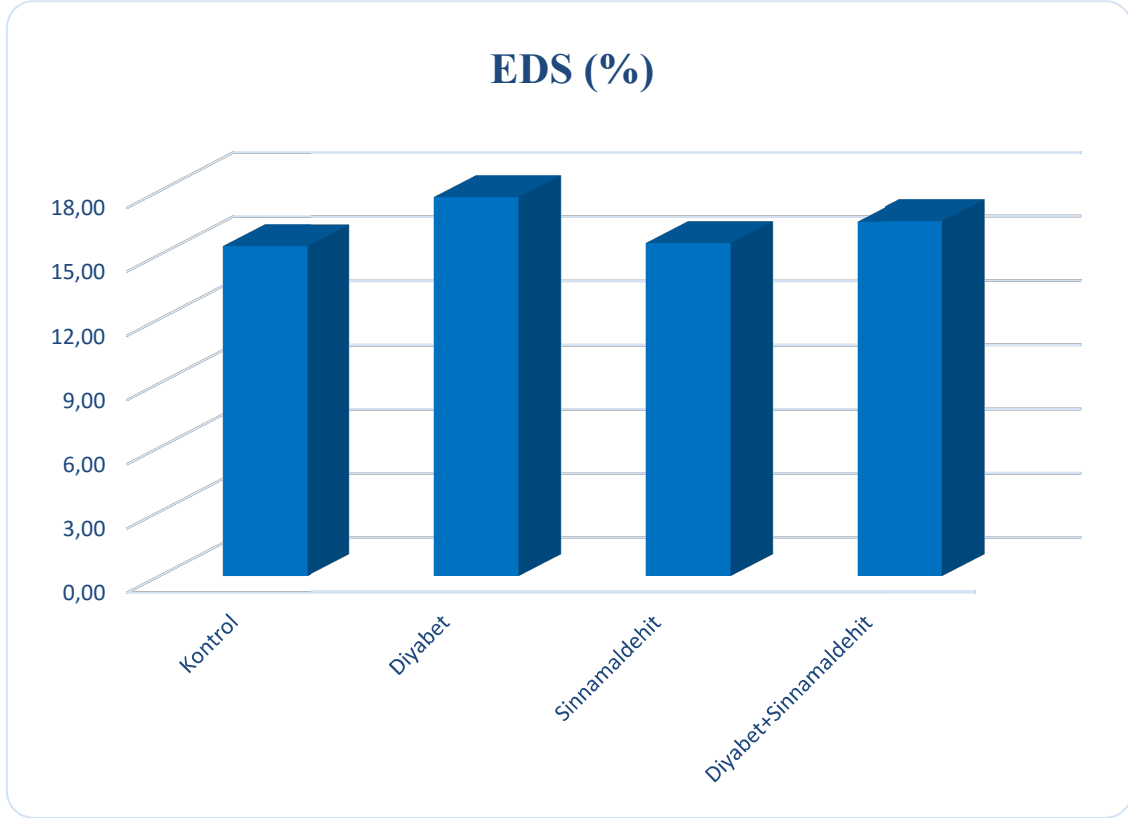
Şekil 22. Kontrol, diyabet, sinnamaldehit ve diyabet+sinnamaldehit gruplarındaki ratların ortalama alyuvar hemoglobinleri

Ratların OAHbK; kontrol (30.63 g/dl), diyabet (28.99 g/dl), sinnamaldehit (30.40 g/dl) ve diyabet+sinnamaldehit (31.30 g/dl) grupları arasında istatistiksel olarak önem saptanmadı ($p \geq 0.05$) (Şekil 23).



Şekil 23. Kontrol, diyabet, sinnamaldehit ve diyabet+sinnamaldehit gruplarındaki ratların ortalama alyuvar hemoglobin konsantrasyonları

Ratların EDS incelendiğinde, kontrol (% 15.40) ve sinnamaldehit (% 15.56) grupları arasında istatistiksel olarak önem bulunmazken, bu iki grup ve diyabet (% 17.71) grubu arasında $p \leq 0.05$ düzeyinde önem saptandı. Diyabet ve diyabet+sinnamaldehit (% 16.56) grupları arasında istatistiksel olarak önem tespit edilmedi ($p \geq 0.05$) (Şekil 24).



Şekil 24. Kontrol, diyabet, sinnamaldehit ve diyabet+sinnamaldehit gruplarındaki ratların eritrositlerinin dağılım sıklığı

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Diabetes mellitus, hiperglisemi ile kendini belli eden, karbonhidrat-yağ-protein metabolizmalarının bozuklukları ile karakterize bir hastalıktır (Ak, 2015). Sıklığı gittikçe artan, akut (hipoglisemi, ketoasidoz, laktik asidoz, bakteri/mantar enfeksiyonları, hiperglisemik nonketotik koma) ve kronik (retinopati, nöropati, nefropati) komplikasyonları ile yaşam kalitesini bozan diyabet; insülin salgısının mutlak veya göreceli eksikliği ya da insülin rezistansı ile oluşur.

Bazı bitkilerin, diyabette glukoz metabolizması üzerine etkileri çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. İrak (2014) diyabette üzüm çekirdeğinin, Oyenih ve ark. (2015) kolavironun, Baz (2014) *Myrtus Communis L.* yaprağı su ekstresinin, Demir ve Yılmaz (2014b) çam yağının, Demir (2014) mersin bitkisinin, Dikilidal (2013) kekik ve karabaş kekiğinin, Çambay (2009) nar çiçeğinin etkisini incelemiştirler. Bu bitkiler arasında cinnamon (tarçın) da bulunmaktadır (Sağlam, 2008). Fakat diyabette tarçının en etkin bileşeni olan sinnamaldehit yapılmış çalışmaların sayısı oldukça sınırlıdır.

Tarçın, biyolojik olarak aktif insülin benzeri maddeler içerir. İn vivo ve in vitro çalışmalar; insülin reseptör kinaz aktivitesi, insülin reseptörünün otofosforilasyonu ve glikojen sentaz aktivitesi ile tarçının glukoz alımını arttırdığını göstermiştir (Nikzamir ve ark., 2014). 40 gün boyunca her gün birkaç gram tarçın verilen diyabet hastalarının kanındaki glukoz düzeyinin, deneyin sonunda kontrol grubuna göre yüzde 20 oranında daha düşük olduğu bildirilmiştir (Khan ve ark., 2003). Tarçın ilavesinin, Tip 2 diabetes mellitusun tedavisinde konvansiyonel ilaçlarla birlikte kan glukoz seviyesini düzenlemek için ek besin takviyesi olarak düşünülmesi gerektiği ifade edilmiştir (Akilen ve ark. , 2010).

Lauraceae familyasına ait, *Cinnamomum zeylanicum* olarak bilinen tarçın bitkisi Sri Lanka'da yetişir. Tarçın ekstraktının antidiyabetik etkisinin; içerdiği polifenoller (Anderson ve ark., 2004; Cao ve ark., 2007; Peng ve ark., 2008), hidroksi kalkon (Jarvill-Taylor ve ark., 2001) ve sinnamaldehit (Subash-Babu ve ark., 2007; Zhang ve ark., 2008) gibi çeşitli maddeler nedeniyle olduğu bildirilmektedir. Tarçının aktif maddesi olan sinnamaldehit bitkinin kabuk kısmında yer alır (İlter, 2011) ve önemli

şifalı bileşenlerinden biridir (Nikzamir ve ark., 2014). Sinalmaldehit için LD₅₀ test yapılmış, uygulama öncesi ve sonrası karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri olarak total protein, ALP, ALT, AST, total bilirubin, kreatinin ve lipit profiline bakılmış, sinmaldehitin etkili dozunun (20 mg/kg) 20 kat fazlası verilmesine rağmen toksik olmadığı görülmüştür (Anand ve ark., 2010).

Hafizur ve ark. (2015) STZ ile diyabet oluşturdukları ratlara üç ay sonra OGTT yapmışlar, 0. dakikada 7.6-11.1 mmol/L buldukları kan şekerini, şeker yüklemesinden sonra 45. dakika 12.6-22.0 mmol/L'ye yükseldiğini tespit etmişlerdir. *In vivo* olarak antidiyabetik etkisini ölçmek amacıyla oral yolla bu diyabetli ratlara 5 ve 10 mg /kg dozunda trans-sinamik asit ve trans-sinmaldehiti vermişler, 0, 1, 2 ve 3 saat sonra açlık kan şekerini ölçmüşlerdir. Sinamik asitin *in vivo* glukoz toleransını geliştirerek ve kan şekerini düşürerek, *in vitro* ise insülin salımını teşvik ederek antidiyabetik etki gösterdiğini bildirmişlerdir. 3 saatlik deneme periyodunda sinmaldehit ile tedavi edilmiş diyabetli grup ile sinmaldehit verilmeyen diyabetik ratlar arasında kan glukozu bakımından önemli bir değişim saptamamışlardır.

Nikzamir ve ark. (2014) fare C2C12 iskelet kası hücrelerinde sinmaldehitin GLUT4 (Glukoz Transporter 4: yağ dokusunda ve çizgili kasta bulunan insülin ile regüle edilen glukoz taşıyıcısı) gen ekspresyonu üzerindeki etkilerini araştırmışlar, sinmaldehit ile (10, 20, 50 µM dozlarında) tedavi edilen hücrelerde GLUT4 gen ekspresyonunda önemli bir artış olduğunu saptamışlardır. Bu sonuç fare iskelet kası GLUT4 gen ekspresyonunun sinmaldehit tarafından düzenlenebileceğini göstermiştir.

Kumar ve ark. (2012) *Cinnamomum tamala*'nın GC-MS analizi sonucu 31 bileşenini bulmuşlar, % 44.898 oranında bulunan sinmaldehitin tarçının başlıca bileşeni olduğunu vurgulamışlardır. Aynı çalışmada elde edilen sinmaldehiti (20 mg/kg rat ağırlığı) STZ ile diyabet oluşturulan ratlara oral yolla vermişler, akut antihiperglisemik etkisini görmek amacıyla 0, ½, 1, 2 ve 4. saatlerde, kronik etkisini bulmak için de 0, 7, 14, 21 ve 28. günlerde açlık kan şekerini ölçmüşlerdir. Sinmaldehit verilen diyabetli ratların açlık kan glukozu seviyesinde, sinmaldehit verilmeyen diyabetik ratlara göre tüm saat ve günlerde (0. saat ve gün hariç) anlamlı (p<0.01) şekilde azalma tespit etmişlerdir. Sinmaldehitin, langerhans adacıklarındaki mevcut beta hücrelerinden salınan insülinin tesirini arttırdığını vurgulamışlardır.

Anand ve ark. (2010), STZ ile deneysel diyabet oluşturdıkları ratlara *C. zeylanicum* ekstraktından elde edilen sinnamaldehiti 20 mg/kg dozda 60 gün süreyle vermişlerdir. 60. günde sinnamaldehit verilen diyabetli ratların açlık kan glukozunu, tedavi edilmeyen diyabetik gruba göre düşük ($p<0.001$), insulin düzeyini ise yüksek ($p<0.001$) bulmuşlardır. 30. günde ise açlık kan glukozu bakımından sinnamaldehit verilen diyabet grubu ile sinnamaldehit verilmeyen diyabet grubu arasında önem tespit edilmemiştir. Yine sinnamaldehit tedavisi yapılan diyabetli ratlarda, 60 günlük tedaviden sonra karaciğer ve kas glikojen seviyesini tedavi edilmeyen diyabetik ratlara göre $p<0.001$ düzeyinde önemle yüksek bulmuşlardır. İskelet kas dokusunun plazma membranındaki GLUT4 proteini sinnamaldehit ile tedavi edilmeyen diyabetik grupta azalmış ve azalan bu GLUT4 seviyelerinin iskelet kası tarafından glukozun alınımındaki azalmadan dolayı oluştuğu ve diyabetik şartlardaki hipergliseminin başlıca nedenlerinden biri olduğu bildirilmiştir. Sinnamaldehit tedavisinden sonra iskelet kası membran fraksiyonlarında normal değerlere yaklaşıldığı kaydedilmiştir. Bunu da sinnamaldehit verilen diyabetli grup ile tedavi edilmeyen diyabetik hayvanlar karşılaştırıldığında, iskelet kasında membran boyunca glukoz transferini uyararak glukoz transfer protein GLUT4'ün artışına bağlamışlardır.

Ping ve ark. (2010) ana bileşeni sinnamaldehit olan tarçın yağının hipoglisemik etkilerini diyabetli KK-A^y farelerde araştırmışlar, farklı dozlarda 25, 50 ve 100 mg/kg tarçın yağının 35 gün süresince farelere vermişlerdir. GC-MS analizi ile tarçın yağının 19 bileşenini tespit etmişler ve en fazla % 78.513 oranında sinnamaldehit içerdiğini saptamışlardır. Çalışmanın sonunda açlık kan glukoz düzeylerinin önemli ölçüde azaldığını ($p<0.05$) ve özellikle en etkili tarçın yağı dozunun 100 mg/kg olduğunu bildirmişlerdir.

Subash-Babu ve ark. (2007) *Cinnamomum zeylanicum*'un aktif maddesi olan sinnamaldehiti izole ve tanımlamışlar, 45 gün boyunca 5, 10, 20 mg/kg dozlarında STZ ile diyabet oluşturulan ratlara vermişlerdir. Kontrol diyabet grubu ile karşılaştırıldığında plazma glukoz düzeyinde doza bağlı bir azalma (% 63.29) ($p<0.05$) tespit etmişlerdir. Özellikle 20 mg/kg sinnamaldehit verilmesiyle HbA_{1c}, total kolesterol, trigliserit seviyelerinin önemle azaldığını, plazma insulin, hepatic glikojen,

HDL seviyelerinin arttığını saptamışlardır. Sinnamaldehitin STZ ile oluşturulan diyabette hipoglisemik ve hipolipidemik etkilerinin olduğunu bildirmişlerdir.

Tonbak ve Çiftçi (2012)'nin sıcaklık stresine maruz bıraktığı bildiricınlar üzerinde yaptıkları çalışmada, ana bileşeni sinnamaldehit olan tarçın yağı kullanılmış, bildiricın yemlerine farklı dozlarda katılan tarçın yağının antioksidan aktivitesi ve bazı kan parametrelerine etkisi incelenmiştir. Araştırmanın sonunda sıcaklık stresiyile istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.01$) şekilde artan serum glukoz, trigliserit ve LDL düzeylerini tarçın yağının her iki dozu da düşürmüştür. Bunun yanı sıra serum GSH, total kolesterol ve HDL düzeylerindeki farklılık anlamlı bulunmamıştır.

STZ, özellikle pankreastaki beta hücreleri için sitotoksik olan diyabetojenik bir ajandır ve deneysel diyabet oluşturmak için yaygın olarak kullanılmaktadır. Sunulan bu çalışmada diyabet grubunun 0. gündeki açlık kan glukozu düzeyi 92.60 mg/dl iken, 45 mg/kg STZ uygulamasının ardından 72. saatte ölçülen açlık kan glukozu düzeylerinin (1.gün) 505.70 mg/dl'ye (Tablo 4) yükseldiği görüldü, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında $p\leq 0.001$ düzeyinde önem tespit edildi. Bu bulgu, diyabet modelinin başarı ile gerçekleştiğini ve 45 mg/kg STZ dozunun diyabet oluşturmada yeterli olduğunu gösterir niteliktedir. Diyabet oluşumunu takiben 30 gün süreyle sinnamaldehit 20 mg/kg dozda diyabetli ratlara verildi. Denemenin başladığı 1. günde açlık kan glukozu bakımından diyabet ve diyabet+sinnamaldehit grubundaki ratlar ile kontrol grubu arasında $p\leq 0.001$ düzeyinde önem tespit edilerek, açlık kan glukoz düzeyinin bu iki grupta çok yüksek olduğu gözlemlendi. Açlık kan glukoz düzeyinde 10. günde diyabet ile diyabet+sinnamaldehit grubu arasında önem bulunmazken, 20. ve 30. günlerde bu iki grup arasındaki farkta $p\leq 0.05$ önem saptandı. Sinnamaldehit verilen diyabetli grubun açlık kan glukozunun 20. günde % 14.20 ve 30. günde % 17.09 oranında diyabet grubuna göre düştüğü görüldü. Çalışmada elde edilen bulgular, diğer çalışmalar ile (Anand ve ark., 2010; Kumar ve ark., 2012) paralellik göstermekte olup, sinnamaldehitin hipoglisemik etkisinin bulunduğu söylenebilir. Her ne kadar glukoz düzeyinin düşüş oranı az olsa da, kullanılan miktar ve uygulanılan sürenin de bunda etkili olduğu düşünülmektedir. Sinnamaldehitin kan glukozunu düşürücü etkisi hem pankreatik (insülin sekresyonunun artması) hem de ekstra pankreatik mekanizmaya bağlı olabilir (glukozun periferal kullanımı) (Kumar ve ark., 2012). Diyabetlilere

sinnamaldehit verilmesi ile GLUT4 sentezinin (Anand ve ark., 2010; Nikzamir ve ark., 2014) ve Langerhans adacıklarındaki mevcut beta hücrelerinden salınan insülinin tesirinin arttığı da (Kumar ve ark., 2012) bildirilmektedir. Yukardaki araştırma sonuçları dikkate alındığında, sinnamaldehitin de benzer aktiviteler yolu ile diyabetik ratlarda kan glukoz düzeyini azalttığı söylenebilir.

Diyabet canlı ağırlık kaybına, kaslarda yıkımlanmaya, yağ ve protein katabolizmasında artışa neden olur (Chakravarti ve ark., 1981). İnsülin eksikliğine bağlı olarak kas dokusunun protein içeriği proteolizisle azalır (Flatt ve ark., 1990). Diyabetik şartlarda diyabetik grupta vücut ağırlığı azalırken test edilen gruplarda ise ağırlık kaybı tersine dönmüştür (Kumar ve ark., 2012). Diyabet oluşumundan 60 gün sonra, diyabetli hayvanlar sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında vücut ağırlıklarında yaklaşık % 37.9'luk bir azalma olduğu ($p<0.01$), sinnamaldehit ile tedavi edilen diyabetik ratların vücut ağırlığının sağlıklı kontrol grubuna yaklaştığı bildirilmiştir (Anand ve ark., 2010).

Evrans (2014) diyabetin ratlarda karaciğer ve böbrek fonksiyonları üzerine etkisini araştırmak için yaptığı çalışmada, kontrol ve diyabet grupları arasında vücut ağırlığı değişimlerini anlamlı ($p<0.05$) bulmuştur. Diyabetli ratlar anlamlı derecede kilo kaybetmiştir. Dikilidal (2013) diyabetli ratlar üzerinde yaptığı çalışmada haftalık canlı ağırlık düzeyinin anlamlı derecede ($p<0.05$) düştüğünü, diyabetli ratların her hafta kilo kaybettiğini vurgulamıştır.

Çambay (2009), STZ ile diyabet oluşturduğu ratlar üzerinde yaptığı çalışmada, diyabetli ve sağlıklı rat gruplarının canlı ağırlıklarını karşılaştırmış, diyabetli ratların kilolarının istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) şekilde düştüğünü görmüştür. Sağlıklı ratlarda da canlı ağırlıkta artış kaydetmiştir.

Sunulan bu çalışmada denemenin 1. gününde tüm gruplara ait canlı ağırlıkların 210.88-215.30 g arasında değiştiği ve gruplar arasında istatistik olarak fark olmadığı görüldü (Tablo 5). Denemenin 10. gününde diyabet grubunun canlı ağırlığının düşmeye başladığı, 20. ve 30. günde ise düşüşün hızla devam ettiği, 30 günlük deneme sonunda 50.91 g'lık bir canlı ağırlık kaybının görüldüğü ve kontrollere göre bu değişimin $p\leq 0.05$ düzeyinde önemli olduğu belirlendi. Diyabet+sinnamaldehit grubunda ise 1.gün canlı ağırlığının 215.30 g olduğu, 10. günde 206.50 g, 20. günde 193.80 g, 30. günde 189.10

g'a düştüğü, 30 günlük deneme boyunca toplam 26.2 g canlı ağırlık kaybı şekillendiği, diyabet grubuyla karşılaştırıldığında ise 20 ve 30. günlerde $p \leq 0.05$ düzeyinde önemle canlı ağırlıklarının yüksek olduğu saptandı. Kontrol ve sinnamaldehit gruplarındaki ratların canlı ağırlıklarının ise 30 günlük deneme süresinde artış gösterdiği tespit edildi. Diyabetik şartlarda, sinnamaldehit verilen gruplardaki ratların kan glukoz düzeylerindeki azalmaya bakarak, ratların insülin düzeylerinin artmış olabileceği ve bu nedenle lipolizisin ve proteolizisin azalması sonucu canlı ağırlık kaybının daha az olduğu söylenebilir.

Adipoz dokudan yağ asidi mobilizasyonu insüline duyarlıdır. İnsülinin en güçlü etkisi adipoz doku lipolizisini baskılamasıdır (Campbell ve ark., 1992). Plazmadaki yalnızca 5 IU/ml'lik insülin konsantrasyonundaki artış lipolizisi % 50 engeller, buna rağmen bazal insülin seviyesindeki azalma da lipoliziste dikkate değer hızlanmayla sonuçlanır (Bonadonna ve ark., 1990).

Lipitler diabetes mellitusun patogenezisinde hayati role sahiptir. Diyabette oldukça yaygın olan lipit anormallikleri hipertrigliseritemi ve hiperkolesterolemidir. Artan serum lipit seviyeleri de koroner kalp hastalıkları için bir risk faktörüdür (Al-Shamaony ve ark., 1994). Normal dolaşımda insülin lipoprotein lipazı aktive eder ve trigliseritler hidrolize edilir (Shirwaikar ve ark., 2004). İnsülin adipoz dokuya yađ asitlerin alınımını ve trigliserit sentezini arttırır, ayrıca lipolizisi inhibe eder. İnsülin eksikliği durumlarında lipolizis inhibe edilemez ve sonuçta hiperlipidemiye yol ačan lipolizis artışı görölür. Diyabetteki insülin eksikliğinde serum serbest yađ asit düzeyleri, yađ depolarından serbest yađ asitlerinin çıkışının bir sonucu olarak artar. HDL antiaterojenik lipoproteindir. Periferel dokulardan karaciğere kolesterolün taşınmasını sağlar ve koroner kalp hastalıklarına karşı koruyucu bir faktör olduğu kabul edilir (Subash-Babu ve ark., 2007). Sinnamaldehit verilmesi sonucu artan HDL kolesterol seviyesi, kan lipitlerinin düzenlenmesine katkıda bulunan lesitin kolesterol asil transferaz (LCAT) enziminin aktivitesindeki artış nedeniyle olabileceği bildirilmiştir (Patil ve ark., 2004).

Subash-Babu ve ark., (2007) sağlıklı ratlarla karşılaştırıldığında diyabetik ratlarda serum HDL-kolesterol seviyesinin önemle düştüğünü, total kolesterol ve trigliserit seviyelerinin ise önemle yükseldiğini bildirmişlerdir. 20 mg/kg dozda

sinnamaldehit vermek suretiyle serum lipitlerinin düştüğünü, HDL-kolesterol seviyesinin arttığını saptamışlardır.

Kumar ve ark. (2012) diyabetli ratları sağlıklı ratlarla karşılaştırdıklarında total kolesterol ve trigliserit düzeylerinin yükseldiğini ($p<0.01$), HDL düzeylerinin ise düştüğünü ($p<0.01$) tespit etmişlerdir. Hem 200 mg/kg *Cinnamomum tamala* yağı ve hem de 20 mg/kg sinnamaldehit verilen diyabetik rat gruplarında total kolesterol ve trigliserit düzeylerinin sinnamaldehitle tedavi edilmeyen diyabetik rat grubuna göre düşük ($p<0.01$), HDL kolesterol düzeylerinin ise ($p<0.01$) yüksek olduğunu bildirilmiştir. Bunu da diyabetik ratlarda *Cinnamomum tamala* yağının dolayısıyla etkili bileşeni olan sinnamaldehitin plazma insulin seviyesini arttırmasına bağlamışlardır. İnsülin seviyesinin artmasıyla lipolizis inhibe olmuş ve total kolesterol ile trigliserit seviyeleri düşmüştür.

Ping ve ark. (2010) diyabetli KK-A^y farelere düşük, orta ve yüksek dozda tarçın yağı vermişler, 100 mg/kg olarak yüksek dozda tarçın yağı verilen diyabetik ratlarda total kolesterol ve trigliserit düzeylerini tedavi edilmeyen diyabetik ratlara göre en düşük, HDL seviyesini ise en yüksek olarak saptamışlardır. Pankreasın immunohistokimyasal incelemesinde, 35 günlük uygulamadan sonra hem yüksek hem de orta dozda tarçın yağı verilen gruplarda, pankreatik adacıkların immunoreaktif beta hücre alanlarının tedavi edilmeyen diyabetik gruba göre arttığını tespit etmişlerdir. Pankreastaki beta hücrelerinin kısmen onarıldığını ifade etmişler ve tarçın yağının antidiyabetik etkisini ya onarılan immunoreaktif beta hücrelerinden insülinin pankreatik sekresyonunun artmasına ya da bağlı formundan salınımına bağlamışlardır. Gomes ve ark. (2001) çay ekstraktlarının STZ'nin toksik etkisinden beta hücrelerini koruduğunu ve hasarlı hücrelerin rejenerasyonuna yardım ettiğini bildirmişlerdir.

Sartorius ve ark. (2014) tarçın ekstratının (öjenol, sinnamaldehit) beyinde insülin hassasiyeti geliştirdiğini ve obez farelerde karaciğer yağ seviyesini düşürdüğünü saptamışlardır.

Li ve ark. (2012) sinnamaldehitin antihiperglisemik ve antihiperlipidemik etkisini görmek amacıyla C57blks/j Db/db farelere 4 hafta süre ile 20 mg/kg dozda intragastrik olarak vermişler, Tip-2 diyabetin tedavisinde faydalı olabileceğini

bildirmişlerdir. Sinnamealdehitin HDL kolesterolün seviyesini arttırdığını, adipoz dokuda TNF- α mRNA ekspresyonunu azalttığını ve iskelet kaslarında GLUT4 mRNA ekspresyonunu pozitif yönde düzenlediğini ifade etmişlerdir.

İlter (2011)'in % 45 (w/w) kolesterollü diyetle beslenen Wistar Hannover ratlara 300 ve 600 mg/kg dozunda *Cinnamomum zeylanicum* ekstratından 4 hafta süreyle vermiş, elden edilen sonuçlara göre gruplar arasında serum total kolesterol, trigliserit, HDL, LDL ve VLDL düzeylerinde anlamlı bir değişiklik saptamamıştır.

Vanschoonbeek ve ark. (2006) yaş ortalamaları 62.9 olan postmenopozlu Tip 2 diyabet hastalarına günde 1.5 g tarçın (*Cinnamomum cassia*) vermişler, 2. ve 6. hafta sonrası glukoz toleransı ve lipit profilinde anlamlı bir değişme olmadığını bildirmişlerdir.

Amerika'da Tip 2 diyabetli hastalarda tarçının kan glukozu ve lipit seviyeleri üzerine etkisini incelemek için yapılan ve bu konuda ilk çalışma olan araştırmada (Blevins ve ark., 2007) 3 ay boyunca günde 1 gram tarçın alınmasının açlık kan glukozu, lipit, HbA1c ve insülin seviyeleri üzerine önemli bir değişiklik oluşturmadığı saptanmıştır. Tarçının etkisinin popülasyonlarda farklılık gösterdiği, çalışmaların amacının tarçına cevabı etkileyen değişkenleri (diyet, etnik köken, BMI, glukoz seviyesi, tarçın dozu ve kullanılan eşzamanlı ilaçlar) belirlemek için yapılması gerektiği vurgulanmış ve Amerikan toplumunda Tip 2 diyabet tedavisi için tarçının tavsiye edilemeyeceği bildirilmiştir.

Khan ve ark. (2003) yaş ortalamaları 52.2 olan Tip 2 diyabetli 60 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada 40 gün süreyle 3 farklı dozda (günlük 1, 3, 6 g) tarçın vermişler, 40 gün sonra 3 farklı tarçının dozunda da açlık kan şekeri (% 18-29), trigliserit (% 23-30), LDL-kolesterol (% 7-27), total kolesterol düzeyi (% 12-26) azalmış, HDL-kolesteroldeki değişiklikler önemli bulunmamıştır.

Sunulan bu çalışmada en yüksek trigliserit, total kolesterol, VLDL, LDL ve en düşük HDL seviyesi diyabet grubunda saptandı. Diyabet+sinnamealdehit grubu ratlarda sinnamealdehit verilmesiyle trigliserit, total kolesterol, VLDL, LDL düzeyinin diyabet grubuna göre önemle düştüğü (sırasıyla $p \leq 0.05$, $p \leq 0.05$, $p \leq 0.01$, $p \leq 0.01$), HDL

seviyesinin yükseldiği ama önemli olmadığı tespit edildi ($p \geq 0.05$). Elde edilen bulgular Subash-Babu ve ark. (2007)'nin bulguları ile uyum içindedir. Yapılan bazı çalışmalarda tarçının lipit profiline iyi yönde etki ettiği bildirilirken (Subash-Babu ve ark., 2007; Ping ve ark., 2010; Kumar ve ark., 2012), bazı çalışmalarda da (Vanschoonbeek ve ark., 2006; İlter, 2011) etkisiz olduğu ifade edilmiştir. Sunulan bu çalışmada sinnalaldehitin serum trigliserit, total kolesterol, VLDL, LDL düzeyini düşürmesi iyi bir antihiperlipidemik madde olduğunu gösterse de, bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu kanaatini taşımaktayız.

Proteinler hücre yapısında ve fonksiyonunda önemli role sahiptir. Kandaki protein miktarı, sentez oranı ile katabolizma oranı veya kayıp arasındaki dengeye bağlıdır (Hamad ve ark., 2009). Her bir proteinin dolaşımında yarılanma ömrü vardır. Albuminin normal sağlıklı bireyde yarılanma ömrü yaklaşık 20 gündür ve bazı hastalıklarda proteinin yarılanma ömrü dikkate değer şekilde değişir (Hathama ve Aymen, 2015). Albumin plazmada en çok bulunan proteindir (Marshall ve ark., 2004) ve inflamatuvar süreç, kronik inflamatuvar hastalıklarda, genetik defekt, karaciğer hastalıkları, malnutrisyon, malabsorptif hastalıklarda düştüğü rapor edilmiştir (Whitby ve Smith, 1985). Globulin seviyesindeki artışla birlikte seyreden plazma albumin düzeyinde gözlenen azalma, karaciğerde normal glukoneogenesis feedback inhibisyonunun kaybı sonucu yağların ve proteinlerin parçalanmasındaki artış ve glukojenik aminoasitlerin glukoz dönüşümü ile oluşan glukoz konsantrasyonundaki yükselme ile açıklanabilir. Karaciğer, inflamasyon durumları için marker olan α 1-antitripsin, α 1-asit glikoprotein, C-reaktif protein, globulin ve seruloplazmin gibi akut faz reaktanlarının sentezinden sorumludur. Bu proteinlerin akut inflamasyon, operasyon, enfeksiyon ve tümör süresince arttığı bildirilmiştir. Akut faz cevabı içine alan bu inflamasyon süreci ve kronik inflamasyon albumin düzeyindeki düşüşün en yaygın nedenidir. Diabetes mellitus süresince inflamatuvar durumun olduğu rapor edilmiştir (Vishakha ve Shilpa, 2011). Bu durum diyabette gözlenen albumin düşüşüne yol açan nedenlerden biri olabilir (Hathama ve Aymen, 2015). Ayrıca azalmaya neden olan nedenler biri de hemodilüsyondur (Jonson ve Silverman, 1990). Bu durum, yüksek glukoz miktarının bir sonucu olarak artan idrardan şikayet eden diyabetli hastalarda (Wang ve ark., 2008), suyun hücreden kan akımına pompalanması sonucunda oluşur ve

böylece hem idrar artışına hem de glukoz ve protein konsantrasyonunun dilüsyonuna neden olur.

Hathama ve Aymen (2015), Tip 1 ve Tip 2 diyabetli hastalarda total protein ve albumin düzeylerinin önemle düştüğünü ve globulin seviyelerinin ise önemle arttığını bildirmişlerdir.

Ramadan ve ark. (2013) *Rosmarinus officinalis*'in hipoglisemik ve karaciğer koruyucu etkisini diyabetik ratlarda araştırmışlar, kontrol grubuna göre serum total protein ve albumin düzeyini önemle düşük bulmuşlar, STZ ile oluşturulan diyabette artan karaciğer hasarının bu bitki ekstraktı ile iyileştirilebileceğini ifade etmişlerdir.

Wilson ve Islam (2015) STZ ile oluşturdukları diyabet modelinde düşük (% 0.25) ve yüksek (% 0.50) doz beyaz dut yaprağı çayının antidiyabetik etkisini incelemişlerdir. Total protein ve albumin düzeyini kontrollere göre diyabetik ratlarda ve beyaz dut yaprağı çayı verilen diyabetik ratlarda önemle düştüğünü saptamışlar, bunu da kötüleşen diyabetik kontrole ve insulin rezistansına bağlamışlardır. Demlenmiş beyaz dut yaprağı çayının antidiyabetik etkilerinden çok hipolipidemik etkisinin olduğunu vurgulamışlardır.

Sunulan bu çalışmada serum total protein düzeyi diyabet grubunda 5.87 g/dl olarak kontrol grubuna göre (6.62 g/dl) $p \leq 0.05$ düzeyinde önemle düşük saptandı. Sinnamealdehyt+diyabet grubunda total protein düzeyinin $p \leq 0.05$ düzeyinde önemle yükselmeye başladığı görüldü (6.12 g/dl). Yine diyabet grubunda serum albumin düzeyinin (2.93 g/dl) kontrol grubuna (3.82 g/dl) göre $p \leq 0.05$ düzeyinde önemle düştüğü, sinnamealdehyt verilmesiyle önem bulunmasa da albumin düzeyinin yükselme eğiliminde olduğu (3.07 g/dl) görüldü. Serum globulin düzeylerin de ise gruplar arası farkta önem bulunmadı.

Dönmez (2008), STZ ile oluşturdukları diyabette üre düzeyini diyabetli grupta (57.8 mg/dl), kontrol grubuna göre (33.8 mg/dl) $p < 0.04$ düzeyinde önemle yüksek bulmuştur. Aynı zamanda diyabet grubunda kreatinin düzeyinin yüksek olmasının ve albuminüri artışının nefronu hem fonksiyonel hem de yapısal olarak bozduğunu ileri sürmüş, üre düzeyindeki anlamlı artışın, renal bozulmanın klinik olarak açık nefropati

düzeyine ulaştığının göstergesi olduğunu bildirmiştir. Ayrıca ratlardaki kilo kaybı ve dehidratasyon ile ilişkili olabilen üre artışlarının kreatininindeki artışa oranla daha yüksek olmasının hiperglisemiye bağlı değişikliklerle renal fonksiyonların bozulduğunun işareti olduğunu, diyabet oluşturulan gruplarda glomerüler filtrasyon hızında oluşan artışın anlamlı dereceye ulaşmasının da glomerüler basınç artışına yol açan hemodinamik değişiklikler nedeniyle gerçekleştiğini belirtmiştir.

İrak (2014) diyabet oluşturduğu ratlarda artan serum üre düzeyinin üzüm çekirdeği verilerek % 20 oranında düştüğünü saptamıştır.

Hofni ve ark. (2014) 55 mg/kg dozda STZ uygulanan ratlarda serum kreatinin, üre ve idrar albumin/kreatinin seviyelerinde dikkati çeker bir artış gözlemişler, kontrol grubunda 18.1 mg/dl olan serum üre düzeyini diyabetli ratlarda 48.6 mg/dl olarak $p<0.05$ düzeyinde önemle yüksek saptamışlardır.

Ramirez-Zamora ve ark. (2013) Tip 2 diyabetli 90 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada serum üre düzeyini sağlıklı kontrollere göre $p<0.01$ düzeyinde önemle yüksek bulmuşlardır.

Krishnasamy ve ark. (2015) *Syzygium densiflorum* meyvesinin antidiyabetik, antihiperlipidemik, antioksidan etkisini streptozotosin-nikotinamidle oluşturulan diyabetik ratlarda incelemişler, sağlıklı kontrollerde 44.6 mg/dl ve diyabet grubunda 75.37 mg/dl ($p<0.01$) olarak bulmuşlardır.

Sunulan bu çalışmada diyabet grubunun serum üre düzeyi (48.35 mg/dl) diğer üç gruba göre $p\leq 0.001$ düzeyinde önemle yüksek bulunurken, diyabet+sinnamaldehit grubunun üre düzeyinin ise 34.76 mg/dl'a düştüğü gözlemlendi. Diyabette hiperglisemiye bağlı olarak renal fonksiyonların bozulmasından dolayı üre düzeyi yükselmiş (Dönmez, 2008), sinnamaldehit verilmesiyle de açlık kan glukoz düzeyinin düşmesine paralel olarak üre düzeyi düşmüş olabilir. Diyabette sinnamaldehitin böbrek fonksiyonları üzerine etkisini inceleyen araştırmalar mevcut olmadığından, bu konu üzerine çok daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Diabetes mellitus ve diğer hastalıklarda hücrelerde oksidatif strese yol açan başlıca faktör, antioksidan koruyucu mekanizmadaki dengesizliktir. Toksik oksijenden

türemiş ürünler bütün aerobik hücrelerde üretilir ve bunlar süperoksit radikali (O_2^-), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve çok zararlı olan hidroksil radikallerini (OH^\cdot) içerir. Süperoksitler DNA'ya zarar verir, enzimleri inaktive eder, hormonları oksitler ve membranları bozar (Sundaram ve ark., 1996). Diabetes mellitusta reaktif oksijen türleri (ROS) glukozun otooksidasyonu ve glikozillenmiş proteinler tarafından oluşturulur. Hiperglisemi sorbitol geçidinin aktivasyonuna, trioz fosfatın şekillenmesine ve onların otooksidasyonuna aracılık ederek, okzaldehit ve H_2O_2 gibi iki reaktif türün oluşmasına destek olur. Gerli ve ark. (1981) serbest oksijen radikallerinin diabetes mellitusun uzun süreli komplikasyonlarının şekillenmesinde rol oynadığını hipotezleştirirken, Baynes (1991) ise oksidatif stresin doku hasarına neden olan olaylar dizisiyle ilgili genel geçitleri belirtmiştir. Buna göre reaktif radikaller hücresel lipit, protein, nükleik asit ve glukokonjugatların oksidasyonuna sebep olur. Hücresel düzeyde şekillenen hasar oksidasyon, fragmentasyon ve kros-linkler olarak gözlenir. Lipit peroksidasyonuna kanıt olarak diabetes mellitusun sekonder komplikasyonları gösterilmiştir (Loven ve Oberley, 1985; Hicks ve ark., 1988). Son yıllarda gösterilen hidroksil radikali ile modifiye olmuş glutamik asit dekarboksilaz 65 (GAD 65)'in artan reaktivitesi Tip 1 diyabetli hastaların serumlarında tespit edilmiş ve reaktif oksijen türlerinin diabetes mellitusun patogenezinde önemli rol oynadığı vurgulanmıştır (Khan ve ark., 2009). Hatta GAD 65, retinopati ve nefropati komplikasyonlu diyabet hastaların serumlarında daha belirgindir. Bu da ROS tarafından oluşturulan oksidasyonun güçlü immunojenik molekülleri üretebildiğini göstermektedir (Khan ve ark., 2011).

Vitamin A, E, C, karoten, GSH redükte formları ve dönüşümlü okside formları antioksidan savunma sistemini oluşturur (Packer ve ark., 1979; Barclay ve ark., 1983). Bir tripeptit olan glutatyon, hücrelerin fonksiyonel bütünlüğünü ve yapılarını korumaları için esansiyeldir. GSH seviyesinin korunması çeşitli enzimlerin (glutatyon redüktaz, glutatyon S-transferaz, G6PD) aktivitelerine bağlıdır. G6PD aktivitesindeki artış heksos monofosfat geçidinin artmasına ve NADPH seviyesinin yükselmesine neden olur. Yükselen NADPH seviyesi de GSH seviyesinin korunmasına yardım eden glutatyon redüktaz aktivitesini artırır (Dhuley, 1999). GSH, direkt serbest radikalleri yakalama özelliğinden başka, lipit peroksidasyonunu başlatma yeteneğine sahip olan çeşitli elektrofilik ara maddelerle de konjuge olabilir (Jakoby, 1978). Ayrıca lipit

peroksidasyonuna karşı koruyucu GSH bağımlı sitozolik ve mikrozomal faktörlerde rapor edilmiştir.

Hiperglisemi ROS üretimi ile ilişkilidir ve özellikle kalp, böbrek, göz, sinir, karaciğer, küçük ve büyük damarlar, gastrointestinal sistemde oksidatif hasara neden olur (Tunali ve Yanardag, 2006).

Dhuley (1999) yüksek yağlı diyetle beslenen ratlara ilave olarak 90 gün süreyle bir gruba % 10 tarçın kabuğu tozu, başka bir gruba da kakule çekirdeği tozu vermiş, karaciğer GSH seviyesi ve G6PD aktivitesinin sadece yağlı diyetle beslenen ratlara göre her iki grupta da $p<0.05$ önemle yükseldiğini bildirmiştir. Ayrıca yağlı diyetle beslenme sonucu GSH seviyesi düşerken, antioksidan enzim seviyelerinin yükseldiğini bulmuştur. Her iki baharatın antioksidan enzimleri aktive etmek suretiyle antioksidan özelliğe sahip olduğunu vurgulamıştır.

Kumar ve ark. (2012) diyabetli ratlara 100 ve 200 mg/kg *Cinnamomum tamala* yağı ve 20 mg/kg sinamaldehit vererek karaciğer GSH düzeyini incelemişlerdir. Diyabet grubunda düşen GSH düzeyinin tarçın yağı verdikleri grupta doza bağlı olarak yükseldiğini ve 200 mg/kg verilen grupta $p<0.01$ düzeyinde önemle diyabet grubuna göre yüksek olduğunu bulmuşlardır. Yine sinamaldehit verilen diyabetik hayvanların karaciğer GSH düzeyini diyabet grubuna göre önemle yüksek saptamışlardır ($p<0.01$).

Demir ve Yılmaz (2014b), deneysel diyabet oluşturulan ratlara çam yağı vererek karaciğer üzerine olan etkisini araştırmışlar, karaciğer GSH seviyesini kontrol grubunda 15.38 $\mu\text{M/g}$, diyabet grubunda ise 6.02 $\mu\text{M/g}$ olarak daha düşük ve anlamlı ($p<0.05$) bulmuşlardır.

Baz (2014) yaptığı çalışma sonrası elde ettiği verilerde sağlıklı kontrol grubu karaciğer GSH düzeyini, diyabet grubuna göre istatistiksel olarak oldukça yüksek ve anlamlı bulmuştur (sırasıyla, 115.30 $\mu\text{M/mg}$ doku, 84.96 $\mu\text{M/mg}$ doku, $p<0.001$).

Demir (2014) STZ ile oluşturulan diyabetli ratlar üzerinde mersin bitkisi (*Myrtuscommunis l.*) meyvesinin su ekstresinin etkilerini incelemiş, sağlıklı ve diyabet grupları arasındaki karaciğer GSH seviyesini diyabetli grupta istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) şekilde düşük bulmuştur.

Muhammed (2012) bitkisel bir flavonoid olan morin'in diyabet üzerine koruyucu etkisini araştırmış, diyabetli ratlar ile sağlıklı ratların karaciğer GSH düzeyleri arasındaki farkı, diyabette kontrol grubuna göre duşuk ve istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.001$) bulmuştur. Morin'in antioksidan özelliği ile diyabetik sıçanlarda oksidatif stresdeki artışı önemli olcude engellediğini ve pankreatik beta huce fonksiyonu üzerinde de koruyucu etki oluşturduğunu bildirmiştir.

Evran (2014) diyabette betain ve metforminin karaciğer ve böbrek fonksiyonları ile oksidatif stres üzerine etkisini incelemiş, diyabet grubunun karaciğer GSH düzeyinde kontrollere göre azalma olmuş, ancak önem bulamamıştır.

Yıldız Deniz (2012) STZ ile Tip 1 diyabet oluşturdukları ratlara sulu liken ekstreleri vermişler ve karaciğerde GSH seviyesinde duşuşun olduğunu, fakat bu duşuşun anlamlı olmadığını ($p > 0.05$) kaydetmişlerdir.

Sunulan bu çalışmada, kontrol grubunda karaciğer GSH düzeyi $53.36 \mu\text{mol/g}$ doku, sinnamaldehit grubunda ise $88.58 \mu\text{mol/g}$ doku bulundu. Bu iki grup arasında $p \leq 0.001$ düzeyinde önem tespit edildi. Sinnamaldehit grubunda GSH düzeyindeki yükselişe bakarak, sinnamaldehitin oldukça iyi bir antioksidan özelliğinin bulunduğu söylenebilir. Yine diyabet grubunun karaciğer GSH düzeyi $37.56 \mu\text{mol/g}$ doku iken, diyabet+sinnamaldehit grubunda $38.67 \mu\text{mol/g}$ doku olduğu saptandı. Bu iki grup arasında önem bulunmazken, diğer iki gruba göre bu grupların karaciğer GSH düzeyi $p \leq 0.001$ önemle duşuştu. Diyabette oksidatif stresin çok arttığı, sinnamaldehitin antioksidan kabiliyetinin yüksek olmasına rağmen, bu stresi bertaraf etmede yeterli olmadığı, bunda da süre, verilen doz ve bireysel duyarlılığın önemli olabileceği duşunlmektedir.

G6PD, riboz 5P ve NADPH üretilen pentoz fosfat geçidinin ilk ve hız sınırlayıcı enzimidir (Xu ve ark., 2005). Huce metabolizmasında önemli rol oynadığı gibi diyabet, aldosteron uyarıcı endoteliyal disfonksiyon ve kanser gibi çeşitli hastalıkların patofizyolojisinde de rol oynadığı bulunmuştur (Mahmoud ve Nor El-Din, 2013). G6PD'nin merkezi rolü, glutatyon siklusu, nitrik oksit sentezi, sitokrom P450 sistemi gibi çeşitli esansiyel hücresel sistemler tarafından hidrojen taşıyıcısı olarak ihtiyaç duyulan NADPH'nin başlıca kaynağı olmasındandır (Stanton, 2012). G6PD aktivitesi

riboz üretiminden çok, oksidatif strese karşı savunma için gerekli NADPH üretiminde büyük önem taşır (Winzer ve ark., 2001). Tam bir antioksidan sistem NADPH'ın yeteri kadar sağlanması esasına dayanır. Çünkü NADPH bütün hücreler için başlıca intrasellüler indirgeyicidir. G6PD, NADPH'ın kaynağı olması nedeniyle aktivitesindeki azalma, NADPH'ın azalmasına yol açar, bu durumda hücreleri oksidatif hasara karşı duyarlı hale getirir. G6PD aktivitesindeki değişiklik NADPH seviyesini değiştirdiği için antioksidan sistem etkilenir (Xu ve ark., 2005).

G6PD aktivitesindeki azalmadan sorumlu mekanizma tam olarak bilinmemektedir. Ancak son yıllarda bu konu üzerinde yapılan çalışmalar mevcuttur. Xu ve ark. (2005) kronik hipergliseminin ekspresyondaki azalma ve G6PD'ın fosforilasyonundaki artış ile G6PD aktivitesini inhibe ettiğini bildirmişlerdir. Yüksek glukoz pankreastaki adacıklar (Zawalich ve ark., 1975), adipoz doku (Jackowski ve ark., 1978), sığır aortik endotelial hücreler (Zhang ve ark., 2000), insan mikrovasküler endotelial hücreler (Kamal ve ark., 1998) gibi çeşitli hücrelerde cAMP'nin artışına yol açar. Endotelial hücrelerde yüksek glukoz düzeyinin cAMP bağımlı protein kinaz A (PKA)'nın aktivasyonunu uyardığı ve G6PD aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir (Asahina ve ark., 1995). Hipergliseminin uyardığı G6PD aktivitesindeki azalma, PKA inhibitörü H-89 kullanıldığında önlenmiştir (Zhang ve ark., 2000). Yine sığır endotelial aortik hücre kültüründe yüksek glukoz konsantrasyonunun cAMP bağımlı PKA'nın aktivasyonuna neden olduğu, uyarılan protein kinaz A tarafından direkt olarak G6PD'ın fosforile edilerek G6PD'ın inhibisyonunun gerçekleştiği tespit edilmiştir (Zhang ve ark., 2000). Aynı sonuçlar diyabetik ratların böbrek kortekslerinde de gözlenmiş ve insülinle tedavide tam tersine sonuç elde edilmiştir (Xu ve ark., 2005). Yüksek hiperglisemiye (20-30 mmol/L) maruz kalıldıktan sonra gözlenen G6PD aktivitesindeki azalmaya hem posttranslasyonel mekanizma hem de gen ekspresyonundaki azalmanın karıştığı bildirilmiştir. Yüksek glukoz insanda pankreas adacıklarında G6PD ekspresyonunda ve aktivasyonunda azalmaya neden olur (Zhang ve ark., 2010).

Glukoz ve lipit homeostazisinde önemli rol oynayan ve diabetes mellitus süresince şiddetle etkilenen karaciğer, insülin bağımlı bir dokudur. Glikojenolitik ve glukoneogenetik geçitlerin aktivitelerinde artış olurken, glikolitik ve pentoz fosfat geçidindeki enzimlerin aktivitelerinde azalma olduğu gösterilmiştir (McAnuff ve ark.

2005). G6PD aktivitesi diyabetik koşullarda pentoz posfat geçitinin yavaşlamasıyla azalır (Abdel-Rahim ve ark., 1992). Normal şartlarda ise G6PD NADP'ye hidrojen sağlar ve NADPH üretilir, karbonhidratlardan yağların sentezi yani lipogenezis artar ve sonuç olarak plazma glukoz seviyesi düşer (Bopanna ve ark., 1997).

Karaciğer G6PD aktivitesi, hipoinsülinizm durumlarında (açlık, diyabet) azalır. A hayvanlar tekrar beslendiği zaman insülin tekrar sentezlenir. Bu enzimin aktivitesi yüksek düzeylere ulaşır. İnsülin enjeksiyonu, bunu takiben besleme G6PD'nin artışına neden olur (Weber ve Convery, 1966).

Shakya ve ark. (2014) Tip 2 diyabetli ratlarda buğday iminin karbonhidrat metabolik enzimleri üzerine etkisini incelemişler, glukoz oksidatif enzimlerin aktivitesi ile insülin ve karaciğer glikojen düzeylerinin diyabetli ratlarda düştüğünü, buğday imi verilmesiyle durumun tersine döndüğünü tespit etmişlerdir. Buğday iminin güçlü bir antihiperглиsemik ajan olduğunu vurgulamışlardır. Serum G6PD aktivitesini diyabetik ratlarda düşük bulmuşlar, buğday imi ile tedavi edilen grupta ise $p<0.05$ önemle yükseldiğini saptamışlardır.

Ogbonnaya (2014) STZ ile diyabet oluşturulan ratlara Livingstone patatesi (*Plectranthus esculentus* N.E.Br) vererek karaciğer G6PD aktivitesi üzerine etkisini incelemiş, diyabetik olmayan kontrol, diyabetik ve Livingstone patatesi verilen diyabetik ratlarda sırasıyla 2.80 ± 0.37 , 1.69 ± 0.69 ve 2.21 ± 0.42 U bulmuştur ($p<0.05$). Diyabetik ratlarda karaciğer G6PD aktivitesi üzerine Livingstone patatesinin iyileştirici etkisinin olduğunu ve bunu da patatesin antioksidan/polifenolik bileşenlerinden kaynaklandığını bildirmiştir.

Sundaram ve ark. (2014), polimetoksillenmiş flavonlardan tangeretini STZ ile diyabet oluşturulmuş ratlara vermişler ve karaciğer G6PD aktivitesini diyabetik hayvanlarda önemle düştüğünü saptamışlardır. Antioksidan potansiyele sahip tangeretinin insulin sekresyonundaki artış ve kan glukozundaki azalma yoluyla hepatik enzimlerin aktivitesini düzenlediğini bildirmişlerdir.

Rashidi ve ark. (2009) diyabetik hiperглиsemimin ciddi komplikasyonlara yol açtığını ve diyabetik hastalarda eritrositik G6PD aktivitesini azalttığını saptamışlardır.

Antioksidan dengedeki bozukluğun diyabetik hasarı kötüleştirdiğini, eşzamanlı dislipidemi ve obezitenin hiperglisemi ve oksidatif stresin etkilerini arttırdığını ifade etmişlerdir.

Harini ve ark. (2012), bir soy isoflovan olan biokanın A'nın antihiperglisemik etkisini ölçmek için yaptıkları çalışmada, kontrol grubunun karaciğer dokusunda G6PD enzim aktivitesini 5.01 ± 0.39 U/g protein bulurken, diyabetik grubunda 2.12 ± 0.19 U/g protein olarak saptamışlardır. Bu enzim aktivitesindeki azalmayı heksos monofosfat geçidinin fonksiyonundaki azalma sonucu olabileceğini bildirmişlerdir. Diyabetli ratlara biokanın A verilmesiyle aktivitenin yükselmesini de (3.84 U/g protein) insülin sekresyonundaki artışa bağlamışlardır.

Pari ve Rajarajeswari (2009) coumarinin karaciğerdeki glukoz metabolizmasının kilit enzimleri üzerine etkisini Tip 2 diyabetik ratlarda incelemişler, karaciğer dokusunda G6PD enzim aktivitesini kontrol grubunda $4.32 \pm 0.21 \times 10^{-4}$ ml/U mg protein bulurken, diyabet grubunda $2.41 \pm 0.09 \times 10^{-4}$ ml/U mg protein olarak $p < 0.05$ düzeyinde önemle düşük saptamışlardır. Coumarin verilmesiyle diyabetik ratların G6PD aktivitesinde önemle yükselme olmuş ve coumarinin pankreasın mevcut beta hücrelerinden insülin üretimini uyarmasıyla antidiyabetik aktiviteye sahip olduğunu bildirmişlerdir.

Nurlu Ayan (2007) STZ kullanılarak diyabet oluşturulmuş ratlarda stobadinin karaciğer dokularında oksidatif stres ve lipit peroksidasyonu üzerine etkisini incelediği çalışmasında karaciğer dokusu G6PD aktivitesini, diyabet grubunda kontrollere göre düşük ve istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.05$) bulmuştur. G6PD'ın, 4-hidroksi-2-nonenal gibi lipit peroksidasyon ürünleriyle güçlü bir şekilde inaktive olduğunu (Ninfali ve ark., 2001) ve kendi çalışmasında da lipit peroksidasyon son ürünü olan MDA'nın artması sonucu G6PD aktivitesinin baskılanmış olabileceğini bildirmiştir.

Sunulan bu çalışmada karaciğer G6PD aktivitesi kontrol grubunda 18.20 U/g doku iken diyabet grubunda 8.68 U/g dokuya düştüğü ($p \leq 0.001$) görüldü. Diyabet grubundaki bu düşüş Harini ve ark. (2012) ile Pari ve Rajarajeswari (2009)'nin çalışmalarıyla uyum göstermektedir. Diyabetli hayvanlara sinnamaldehit verilmesiyle G6PD aktivitesinin yükselmeye başladığı saptandı, ancak önem tespit edilmedi (10.07

U/g doku). Karbonhidrat metabolizması kilit enzimlerinden olan G6PD'nin aktivitesi diyabetik koşullarda oldukça etkilenmektedir (Abdel-Rahim ve ark., 1992). Düşen aktivitenin sinnamaldehit verilmesiyle yükselmeye başlaması diyabetik şartlar için olumlu bir durumdur. Ancak doza ve süreye bağlı olarak aktivitedeki artışın devam edip etmeyeceği araştırılmalıdır. Diyabette ne tarçının ne de tarçının en etkili bileşeni olan sinnamaldehitin karaciğer G6PD aktivitesi üzerine etkisini gösteren çalışmalar mevcut olmadığından, bu konu ile ilgili daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Sunulan bu çalışma öncül bir niteliğe sahiptir.

Glikolize hemoglobin (HbA1c) rutinde kullanılan ortalama 2-3 aylık glisemik düzeyi gösteren bir belirteçtir. Ayrıca diyabetik komplikasyon gelişme riskini de ifade eder (Erdoğan ve ark., 2015). Diyabette artan HbA1c düzeyi, HbA1c'nin şekillenmesi için hemoglobinle reaksiyona giren çok fazla miktarda kan glukozun bulunması nedeniyledir (Chattopadhyay, 1999). Subash-Babu ve ark. (2007) 45 gün süreyle 20 mg/kg dozda verilen sinnamaldehitin HbA1c düzeyini $p < 0.05$ düzeyinde, Kumar ve ark. (2012) yine aynı dozda 28 gün verdikleri sinamaldehitin HbA1c düzeyini $p < 0.01$ düzeyinde önemle düşürdüğünü bulmuşlardır.

Sunulan çalışmada HbA1c düzeyi diyabetik ratlarda kontrollere (% 2.88) göre $p \leq 0.001$ düzeyinde önemle yüksek bulunurken (% 7.40), sinnamaldehit verilmesiyle HbA1c düzeyi % 6.52'ye düşmesine rağmen istatistiksel önem bulunamadı. Elde edilen bulgular Kumar ve ark. (2012) ile uyumlu olmamakla birlikte, sinnamaldehit verilmiş süresinin uzatılması durumunda HbA1c düzeyinin de kandaki ortalama glukoz düzeyine bağlı olarak düşebileceği düşünülmektedir.

Literatür taramalarına göre insanlar ve deney hayvanları üzerine yapılan diyabet çalışmalarında eritrosit, hemoglobin ve hematokrit değerlerinde bir azalma olup olmadığına dair farklı sonuçlar bildirilmiştir. Aydın (2011) ve Berber (2006) insanlarda, Dörtbudak ve ark. (2013) ratlarda yaptıkları çalışmalarında diyabette bu parametrelerde istatistiksel önemde olmayan bir azalma olduğunu ifade etmişlerdir.

Baskar ve ark. (2006), 2-3 aylık 130-150 g ağırlığında erkek Wistar albino sıçanlara 55 mg/kg dozunda STZ vererek diabetes mellitus oluşturmuşlar, 8 hafta sonunda kontrol ve diyabet gruplarından aldıkları kanlarda eritrosit sayılarını 4.89 ± 0.11 ,

4.96±0.15 (mily/mm³), hemoglobin miktarını 2.18±0.04, 1.73±0.07 mmol/L (p<0.001); hematokriti % 46.75±2.13, 35.00±0.94 (p<0.001); OAH'ni 96.24±5.33, 71.27±3.34 fl (p<0.01); OAHb'ini 2.89±0.08, 2.24±0.04 pg (p<0.001); OAHbK'unu 30.60±1.4, 32.10±2.25 g/dl olarak bildirmişlerdir.

Başka bir çalışmada (Oyedemi ve ark., 2011) yine 50 mg/kg dozunda STZ i.p yol ile Wistar ratlara uygulamışlar, 10 gün sonra alınan kanlarda kontrol ve diyabet grubunda eritrosit (10¹²/L) 8.94±0.04, 7.50±0.60; hemoglobin (g/dl) 15.03±0.06; 13.43±1.02; hematokrit (L/L) 0.50±0.02, 0.36±0.03; OAH (fl) 55.83±1.11, 52.13±0.38, OAHb (pg) 16.93±0.35, 15.20±0.40; OAHbK (g/dL) 30.27±0.82, 18.23±0.83; eritrosit dağılım sıklığını (%) 13.63±0.90, 12.43±0.55 olarak bulmuşlardır. Diyabet grubundaki bu azalmaların kontrol grubuna göre istatistiksel önemde olduğunu vurgulamışlardır (p<0.05).

Gayathri ve Kannabiran (2009) Wistar Albino Strain erkek ratlarda STZ ile diyabet oluşturmuş ve 12 hafta sonunda hemoglobin (g/dl) ve eritrosit miktarı (x10¹²/L) kontrol ve diyabet grubunda sırasıyla; 15.50±0.5, 12.95±1.0; 5.10±0.7, 3.95±0.6 olarak saptamışlardır. Her iki parametredeki diyabet grubundaki azalma istatistiksel önemde olduğu vurgulanmıştır (p<0.05).

Sartang ve ark. (2015) Sprague-Dawley ratlarında (200-300 g) STZ (65 mg/kg) ile oluşturduğu diyabetten 28 gün sonra aldıkları kanlarda eritrosit, OAH (fl), OAHb (pg), OAHbK (g/dl) değerleri kontrol ve diyabet grubunda sırasıyla, 7.96±0.70, 7.25±0.97; 52.60±1.22, 51.80±1.94; 15.91±0.48, 14.74±0.62; 30.04±0.99, 28.18±0.74 bulmuşlardır. Bununla birlikte diyabette hemoglobin ve hematokrit değerlerinin azaldığını bildirmişler, hemoglobin, OAH ve OAHbK değerlerinde istatistiksel önemde, diğerlerindeki azalmanın ise istatistiksel önemde olmadığını ifade etmişlerdir.

Son yıllarda yapılan bir çalışmada (Ali ve ark., 2015) Evans ratlarında alloksan ile oluşturulan diyabetten 15 gün sonra hemoglobin miktarı kontrol grubunda 13.3±0.8, diyabet grubunda ise 12.6±0.5 mg/dl, eritrosit (mily/mm³) sayılarının ise her iki grupta aynı değerde (5.2±0.1, 5.2±0.1) olduğunu bildirilmiştir.

STZ ile oluşturulan diyabetik ratlara sinnamaldehitin farklı dozlarda (5,10,20, mg/kg) oral yolla 45 gün süre ile uygulandığı bir çalışmada (Subash-Babu ve ark., 2007) 20 mg/kg dozundaki sinnamaldehit uygulamasının kontrol, diyabet, diyabet+sinnamaldehit, sinnamaldehit gruplarında hemoglobin miktarlarını (g/dl): 14.37±0.83, 7.47±0.49, 12.56±0.70.78, 14.26±0.72 olarak tespit etmişler (p<0.05), sinnamaldehit verilmesinin diyabetli ratlarda azalan hemoglobin miktarını yükselttiğini belirtmişlerdir.

Yapılan bu çalışmada hemoglobin (g/dl), hematokrit (%), eritrosit sayısı (mily/mm³), OAH (fl), OAHb (pg), OAHbK (g/dl) eritrosit dağılım sıklığı (EDS) (%) değerleri; kontrol, diyabet, sinnamaldehit, diyabet+sinnamaldehit gruplarında sırasıyla, 14.14±0.82, 12.88±0.54, 14.25±0.52, 13.66±0.40; 45.60±3.18, 41.55±2.68, 44.68±3.41, 43.10±2.20; 7.62±0.75, 7.41±0.83, 7.97±0.65, 7.56±0.48; 57.13±1.42, 52.44±1.35, 57.00±1.28, 54.75±1.42, 17.46±0.42, 16.64±0.24, 17.49±0.35, 17.23±0.37, 30.63±1.45, 28.99±1.75, 30.40±2.18, 31.30±2.25; 15.40±0.75, 17.71±0.61, 15.56±0.54, 16.56±0.39 olarak saptandı. Bu sonuçlara göre, EDS dışındaki tüm hematolojik parametrelerin diyabet grubunda diğer gruplara göre azaldığı belirlendi. Bununla birlikte hemoglobin, hematokrit, OAH, EDS değerlerindeki değişim istatistiksel olarak önemliyken (p≤0.05), eritrosit, OAHb, OAHbK değerlerindeki azalma istatistiksel olarak önemsizdi (p≥0.05). Diyabet grubunda azalan eritrosit, hemoglobin, hematokrit, OAH değerlerinin diyabet+sinnamaldehit grubunda yükseldiği tespit edildi. Diabetes mellitustaki eritrosit, hemoglobin, OAH, OAHb, OAHbK değerlerinde görülen azalmanın mikrositer hipokrom aneminin göstergeleri kabul edilebilir ve demir eksiliği ile ilişkilendirilebilir. Bununla birlikte hematokrit değerindeki azalmanın daha dikkat çekici nitelikte olduğu görülmektedir. Bu durum diyabette aşırı su alımından (polidipsi) kaynaklanmış olabilir. Vücudun aşırı sıvı aldığı durumlarda kan plazmasında da artış görülür ki bu durum indirekt (rölatif) hematokrit azalmasına neden olur ve kanın vizkositesini azaltır. Sinnamaldehitin diyabette hematokriti yükseltmesi, sıvı alımının azalması ya da böbreklerden sıvı atılımının artması ile gerçekleşmiş olabilir. Böylece, diyabette sinnamaldehitin kullanılması eritrosit, hemoglobin, hematokrit, OAHb, OAHbK ve EDS değerlerini hafif iyileştirse de özellikle OAH değerlerini önemli derecede yükselttiği, sinnamaldehitin diyabetlilerde kullanım süresinin uzaması durumlarında, bu

parametrelerin değişimlerinin istatistiksel önemde olabileceği ve diyabet hastalarının iyileşme sürecine katkıda bulunacağı düşünölmektedir.

Sonuç olarak, tarçın diabetes mellitusun tedavisinde ek olarak verilebilecek yararlı potansiyele sahip bir maddedir. Hem insanlarda hem de deneme hayvanları üzerinde tarçının diyabet üzerine etkisini araştıran pek çok çalışma yapılmıştır. Özellikle deneme hayvanları üzerindeki etkileri daha belirgindir. İnsanlar üzerinde yapılan çalışmaların çoğunda tarçının olumlu etkisi gözlenememiştir. Bunun nedeni de tarçına cevabı etkileyen belirli değişkenlerin (diyet, etnik köken, BMI, glukoz seviyesi, tarçın dozu ve kullanılan eşzamanlı ilaçlar) olmasıdır (Blevins ve ark., 2007). Sınnamaldehit tarçının en etkili bileşenidir ve diyabetteki etkisini gösteren çalışmalar oldukça azdır. Sunulan çalışmada diyabetli ratlara sınnamaldehit verilmesinin açlık kan glukozuna, canlı ağırlığa, total proteine, üreye, ortalama alyuvar hacmine ve özellikle lipit profiline olumlu etkileri söz konusudur. Sınnamaldehit verilmesiyle HbA1c düzeyinin düşmeye, karaciğer G6PD aktivitesinin yükselmeye başladığı saptanmış ancak önem tespit edilmemiştir. Bu çalışma ile sınnamaldehitin antidiyabetik özelliğinden çok hipolipidemik etkinliği daha ön plana çıkmıştır. Bu nedenle sınnamaldehitin etkinliğini göstermeyi hedefleyen yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÖZET

Çelik R. Diyabetli ratlarda sinnamaldehitin glukoz-6-fosfat dehidrojenaz aktivitesi, bazı biyokimyasal ve hematolojik parametrelere etkisi. Y.Y.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyokimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Van, 2016. Tarçının önemli bir bileşeni olan sinnamaldehitin diyabetli ratlarda karaciğer glukoz-6-fosfat dehidrojenaz (G6PD) aktivitesi ile bazı biyokimyasal ve hematolojik parametrelere etkisinin araştırılması amaçlandı. Çalışmada kullanılan ratlar rastgele her biri 10 rattan oluşan 4 gruba ayrıldı: Kontrol grubu, diyabet grubu (45 mg/kg tek doz streptozotosin), sinnamaldehit grubu (20 mg/kg sinnamaldehit, 30 gün), diyabet+sinnamaldehit grubu (45 mg/kg tek doz streptozotosin+20 mg/kg sinnamaldehit, 30 gün). 30 günlük deneme süresince ratların canlı ağırlıkları ve kuyruk venlerinden alınan kanlarda açlık kan glukoz düzeyleri ölçüldü. Deneme sonunda ratlardan kan örnekleri alındı, biyokimyasal (trigliserit, total kolesterol, VLDL, LDL, HDL, total protein, albumin, globulin, üre) ve hematolojik (HbA1c, hemoglobin, hematokrit, eritrosit sayıları, ortalama alyuvar hacmi, ortalama alyuvar hemoglobini, ortalama alyuvar hemoglobin konsantrasyonu ve eritrositlerin dağılım sıklığı) parametrelere bakıldı. Karaciğer dokusunda ise G6PD aktivitesi ile glutasyon düzeyi saptandı. 30. günde diyabet grubuna göre diyabet+sinnamaldehit grubunda açlık kan şekeri ($p \leq 0.05$), trigliserit ($p \leq 0.05$), total kolesterol ($p \leq 0.05$), VLDL ($p \leq 0.01$), LDL ($p \leq 0.01$), üre ($p \leq 0.001$) düzeylerinin önemle düşük, canlı ağırlık ($p \leq 0.05$), total protein ($p \leq 0.05$) ve ortalama alyuvar hacminin ($p \leq 0.05$) ise önemle yüksek olduğu tespit edildi. Diyabetli ratlara sinnamaldehit verilmesinin açlık kan glukozuna, canlı ağırlığa, total proteine, üreye, ortalama alyuvar hacmine ve özellikle lipit profiline olumlu etkileri söz konusudur. Sinnamaldehit verilmesiyle HbA1c düzeyinin düşmeye, karaciğer G6PD aktivitesinin yükselmeye başladığı saptanmış ancak önem tespit edilememiştir. Sonuç olarak, sunulan çalışma ile sinnamaldehitin antidiyabetik özelliğinden çok hipolipidemik etkinliği daha ön plana çıkmıştır. Bu nedenle sinnamaldehitin etkinliğini göstermeyi hedefleyen yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar sözcükler: Diyabet, Sinnamaldehit, Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz, Rat, Biyokimyasal parametreler, Hematolojik parametreler.

SUMMARY

Çelik R. The effects of cinnamaldehyde on the activity of glucose-6-phosphate dehydrogenase, some biochemical and hematological parameters in diabetic rats. The University of Yüzüncü Yıl, Health Sciences Institute, Department of Biochemistry, MSci. Thesis, Van, 2016. It was aimed to investigate the effect of cinnamaldehyde, an important ingredients of cinnamon on the liver glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) activity, some biochemical and hematological parameter in diabetic rats. Rat used for this research were divided 4 group each of containing 10 as control group, diabetic group (45 mg/kg single dose streptozotocin), cinnamaldehyde group (20 mg/kg cinnamaldehyde, 30 days) and diabetic+cinnamaldehyde group (45 mg/kg single dose streptozotocin+20 mg/kg cinnamaldehyde, 30 days). The live weight and fasting blood glucose level, taken from tail vein were recorded. End of the trail the blood samples were taken from rats. Biochemical parameters (trygliseride, total cholesterol, VLDL, LDL, HDL, total protein, albumin, globulin, urea) and hematological parameters (HbA1c, hemoglobin, hematocrite, erythrocyte count, mean corpuscular volume, mean corpuscular hemoglobin, mean corpuscular hemoglobin concentration, red cell distribution width) were determined. The activity of G6PD and glutathione amounts were measured in the liver tissues. In the group of diabetic+cinnamaldehyde group it was determined that the level of fasting blood glucose ($p \leq 0.05$), trygliseride ($p \leq 0.05$), total cholesterol ($p \leq 0.05$), VLDL ($p \leq 0.01$), LDL ($p \leq 0.01$), urea ($p \leq 0.001$) statistically decreased, but the live weights ($p \leq 0.05$), total protein ($p \leq 0.05$) and mean corpuscular volume ($p \leq 0.05$) increased compared to diabetic group at the 30th days. Given cinnamaldehyde to diabetic rats had positive effect was questionned on the fasting blood glucose, live weight, total protein, urea, mean corpuscular volume and specially on the lipid prophile. Decrease of the HbA1c and increase of the activity of liver G6PD were found but these changes were not statistically important. As conclusion, the hypolipidemic effects of cinnamaldehyde were outshined rather than it's antidiabetic effects. It will be needed some research for proving the effectness of cinnamaldehyde in future.

Key words: Diabet, Cinnamaldehyde, Glucose-6-phosphate dehydrogenase, Rat, Biochemical parameters, Hematological parameters.

KAYNAKLAR

- Abacı A, Böber E, Büyükgebiz A (2007). Tip 1 diyabet. *Güncel Pediatri*, 5, 1-10.
- Abdel-Rahim EA, EI-Saadany SS, Abo-Eytta AM, Wasif MM (1992). The effect of sammo administration on some fundamental enzymes of pentose phosphate pathway and energy metabolites of alloxanised rats. *Nahrung*, 36, 8-14.
- Adabirardakani A, Hakimi M, Kargar H (2012). Cinnamaldehyde schiff base derivatives: a short review. *World Appl Program*, 2, 11, 472-476.
- Adem Ş (2011). Sıçan kalp ve akciğer dokularından glukoz-6-fosfat dehidrogenaz, 6-fosfoglukonat dehidrogenaz, glutasyon redüktaz enzimlerinin saflaştırılması, karakterizasyonu, kotinin ve bazı ilaçların enzimlerin aktiviteleri üzerine etkilerinin incelenmesi. Atatürk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı Doktora Tezi, Erzurum.
- Ak MO (2015). Streptozotosin ile deneysel olarak diyabet oluşturulmuş sıçanlarda selejilinin nöroprotektif etkisi. Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Aydın.
- Akın D, Çil T, Tüzün Y, Gökalp D, Danış R (2008). Tip 1 diyabetli hastalarda açlık, tokluk kan şekeri ile HbA1c arasındaki ilişki. *Dicle Med J*, 35, 2, 87-90.
- Akilen R, Tsiami A, Devendra D, Robinson N (2010). Glycated haemoglobin and blood pressure lowering effect of cinnamon in multi ethnic type 2 diabetic patients in the UK: a randomised placebo controlled double blind clinical trial. *Diabet Med*, 27, 1159-1167.
- Akkaya H, Çelik S (2010). Ratlarda diyabet öncesi ve sonrası oksidan-antioksidan durum. *FÜ Sağ Bil Derg*, 24, 1, 5-10.
- Akkemik E (2009). Bazı ilaçların insan eritrositlerinden saflaştırılan glukoz-6-fosfat dehidrogenaz ve 6-fosfoglukonat dehidrogenaz enzim aktiviteleri üzerine etkilerinin incelenmesi. Atatürk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Erzurum.
- 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.
- Aksoy B (2010). Tip 2 diyabetik hastalarda diyetle alınan folat, vitamin B₁₂ düzeyi ve beslenme durumu ile plazma folik asit ve vitamin B₁₂ düzeyi arasındaki ilişkinin araştırılması. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Diyetetik Programı Yüksek Lisans Tezi, Ankara.

Ali AMD, Wahed MII, Khatune NA, Rahman BM, Barman RK, Islam MD (2015). Antidiabetic and antioxidant activities of ethanolic extract of *Semecarpus anacardium* (Linn.) bark. *BMC Compl & Alt Med*, 15, 138.

Allen RW, Shwartzman E, Baker WL, Coleman CI, Phung OJ (2013). Cinnamon use in type 2 diyabetes: an updated systematic review and meta-analysis. *Ann Fam Med*, 11, 452-459.

Al-Shamaony L, Al-Khazrajoi SM, Twajj HAA (1994). Hypoglycaemic effect of *Artemisia herba alba*. II. Effect of avaluable extract on some blood parameters in diabetic animals. *J Ethnopharmacol*, 43, 167-171.

Altan N, Sepici Dinçel A, Koca C (2006). Diyabetes mellitus ve oksidatif stres. *Turk J Biochem*, 31, 51-56.

Anand P, Murali KY, Tandon V, Murthy PS, Chandra R (2010). Insulinotropic effect of cinnamaldehyde on transcriptional regulation of pyruvate kinase, phosphoenolpyruvate carboxykinase, and GLUT4 translocation in experimental diabetic rats. *Chem Biol Interact*, 186, 1, 72-81.

Anderson RA, Broardhurst CL, Poansky MM, Schmidt WF, Khan A, Flanagan VP, Schoene NW, Graves NW (2004). Isolation and characterization of polyphenol type-A polymers from cinnamon with insulin-like biological activity. *J Agric Food Chem*, 14, 65-70.

Anonim (2014a). yunus.hacettepe.edu.tr/~abilgin/14Fonksiyonel Erişim Tarihi: Kasım 2014.

Anonim (2014b). <http://www.cags.org.aegme1bdeng6pd.pdf> Erişim Tarihi: Kasım 2014.

Anonim (2014c). Milli Eğitim Bakanlığı, tıbbi laboratuvar kan lipitleri analizi. Ankara, 2011.

Anonim(2015).[http://www.guventip.com.tr/panel/r_dosya/hemogram\(tam_kan_sayimi\).pdf](http://www.guventip.com.tr/panel/r_dosya/hemogram(tam_kan_sayimi).pdf) Erişim Tarihi: Kasım 2015.

Asahina T, Kashiwagi A, Nishio Y, Ikebuchi M, Harada N, Tanaka Y, Takagi Y, Saeki Y, Kikkawa R, and Shigeta Y (1995). Impaired activation of glucose oxidation and NADPH supply in human endothelial cells exposed to H₂O₂ in high-glucose medium. *Diabetes*, 44, 520-526.

Aslan KS (2011). Diyarbakır bölgesinde G6PD özellikleri bilinmeyen kişilerde G6PD canton, kaiping ve gaohe mutant allellerinin belirlenmesi. Dicle Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Diyarbakır.

Aslan M, Orhan N (2010). Diyabet tedavisinde kullanılan bitkisel ürünler ve gıda destekleri. *TEB Derg*, 23-24, 27-38.

Atasoy ME (2008). Diyabetes mellitus Tip 2’de bazı antioksidan enzim aktivitelerinin ve biyokimyasal kan ve idrar parametrelerinin incelenmesi. Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Ankara.

Aydın M (2014). HbA1c ölçümünde HPLC, immün assay ve LC/ESI/MS yöntemlerinin karşılaştırılması. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Mersin.

Aydın Ö (2011). Tarçın, kimyon ve sumak adlı baharat türlerinden elde edilen su, etanol-su, metanol ve kloroform ekstraktlarının in vitro antioksidant özelliklerinin belirlenmesi. Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Eczacılık-Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Erzurum.

Aytekin B (2011). Demir eksikliği olan tip 2 diyabetik hastalarda hemoglobin A1C. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Bursa.

Bağrıaçık N (1997). Diyabetes mellitus: tanımı, tarihçesi, sınıflaması ve sıklığı. *İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Diyabetes Mellitus Sempozyumu*, 9-18.

Barclay LRC, Locke SJ, Mac Neil JM (1983). The autoxidation of unsaturated lipids in micelles. Synergism of vitamin C and E. *Can J Chem*, 61, 1288-1290.

Baynes JW (1991). Perspective in diabetes. Role of oxidative stress in development of complication in diabetes (Review). *Diabetes*, 4, 405-412.

Baskar R, Bhakshu LM, Bharathi GV, Reddy SS, Karuna R, Reddy GK, Saralakumari D (2006). Antihyperglycemic activity of aqueous root extract of *Rubia cordifolia* in streptozotocin induced diabetic rats. *Pharmaceutical Biology*, 44, 6, 475-479.

Baz H (2014). Streptozotocinle indüklenen diyabetli ratlar üzerinde *Myrtus communis L.* yaprağı su ekstresi etkilerinin araştırılması. Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Eczacılık Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Erzurum.

Berber A (2006). Tip 2 diabetes mellituslu hastalarda eritrosit sayısı, hematokrit, hemoglobin, ortalama eritrosit hacmi, ortalama eritrosit hemoglobin değerlerinin başlangıç halinde (incipient) diyabetik nefropati ile ilişkisi. Sağlık Bakanlığı Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Uzmanlık Tezi, İstanbul.

Bingöl FN, Akbulut G (2012). Tip 2 diyabetes mellitus ve tarçın. *Bozok Tıp Derg*, 3, 39-46.

Blevins SM, Leyva MJ, Brown J, Wright J, Scofield RH, Aston CE (2007). Effect of cinnamon on glucose and lipid levels in non insulin-dependent type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 30, 9, 2236-2237.

Bonadonna RC, Groop LC, Zych K, Shank M, DeFronzo RA (1990). Dose dependent effect of insulin on plasma free fatty acid turnover and oxidation in humans. *Am J Physiol*, 259, 736-750.

Bopanna KN, Kannan J, Sushma G, Balaraman R, Rathod SP (1997). Antidiabetic and antihyperlipidemic effects of neem seed kernel powder on alloxan diabetic rabbits. *Ind J Pharmacol*, 29, 162-167.

Boyalı E (2009). E vitamini uygulamasının akut taekwondo egzersizinde lipid peroksidasyonu, antioksidan enzimler ve laktat düzeylerine etkileri. Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Besin Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı Doktora Tezi, Konya.

Bozkurt A (2010). Özel bir hastaneye by-pass geçirmek için yatan Tip-2 diyabetli hastalarda diyete eklenen tarçının bazı kan değerleri üzerindeki etkisinin araştırılması. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Diyetetik Programı Yüksek Lisans Tezi, Ankara.

Büyükleblebici O, Karagül H (2012). Streptozotosin ile deneysel olarak diyabet oluşturulan ratlarda kromun biyokimyasal etkileri. *Kafkas Univ Vet Fak Derg*, 18, 21-26.

Büyükokuroğlu ME, Altıkat S, Çitçi M, Banoğlu ZN, Göçer F (2001). Klorpromazin ve haloperidolün insan eritrosit glukoz-6-fosfat dehidrogenaz enzimi üzerine invitro etkileri. *Klin Psikofarmakol B*, 11, 101-105.

Campbell PJ, Carlson MG, Hill JO, Nurjhan N (1992). Regulation of free fatty acid metabolism by insulin in humans: role of lipolysis and reesterification. *Amer J Physiol*, 263, 1063-1069.

Cao H, Polansky MM, Anderson RA (2007). Cinnamon extract and polyphenols affect the expression of tristetraprolin, insulin receptor, and glucose transporter 4 in mouse 3T3-L1 adipocytes. *Arch Biochem Biophys*, 459, 214-222.

Cengiz M, Cengiz S (2000). Tip 2 Diyabetli hastalarda C vitamini uygulamasının eritrosit glutatyon ve HbA1c düzeyleri üzerine etkisi. *Cerrahpasa Tıp Fak Derg*, 31, 4, 211-215.

Chakravarti BK, Gupta S, Gambir SS, Gode KD (1981). Pancreatic beta cell regeneration in rats by (-) epicatechin. *Lancet*, 2, 759-760.

Chattopadhyay RR (1999). Possible mechanism of antihyperglycemic effect of *Azadirachta indica* leaf extract. *J Ethnopharmacol*, 67, 373-376.

Cosentino C, Grieco D, Costanzo V (2011). ATM activates the pentose phosphate pathway promoting anti-oxidant defence and DNA repair. *The EMBO Journal*, 30, 546-555.

Çambay Z (2009). Deneysel diyabetik ratlarda nar (*Punica granatum L.*) çiçeğinin beyindeki oksidatif hasara ve bilişsel işlevlere olan etkilerinin araştırılması. Fırat Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı Doktora Tezi, Elazığ.

Çavuşoğlu C (2009). Gestasyonel diabetes mellitus olgularında oksidatif stres durumu, TNF- α ve IL-6 düzeyleri. Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya ve Klinik Biyokimya Bölümü Uzmanlık Tezi, İstanbul.

Çelik Ö (2013). Tip 1 diyabetli bir olguda glukoz-6-fosfat dehidrojenaz (G6PD) eksikliği ile indüklenen hemoliz. *TEMED, Endokrin Vakalar*, 13.

Çelik S (2012). Streptozotosin ile diyabet oluşturulan sıçan karaciğer dokusunda vasküler endotelial büyüme faktör (VEGF) geninin ifadesi. İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Malatya.

Çolak Ö (2007). Hiperbilirubinemili yenidoğan erkek bebeklerde glukoz-6-fosfat dehidrojenaz enzim düzeyleri. Süleymaniye Doğum ve Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Uzmanlık Tezi, İstanbul.

Dağdelen H (2011). Streptozotosin ile diyabet oluşturulmuş ve metformin-insülin ile diyabet tedavisi gören ratlarda, oleuropeinin hiperglisemi, total oksidan ve total antioksidan kapasite üzerine etkileri. Kafkas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Kars.

Demir E, Yılmaz Ö (2013). Streptozotosin ile Tip-2 diyabet oluşturulan sıçanlarda çam yağının antihiperglisemik ve bazı biyokimyasal parametrelere etkisi. *MÜ Fen Bilimleri Derg*, 25, 3, 140-156.

Demir E, Yılmaz Ö (2014a). Streptozotosin ile Tip-1 diyabet oluşturulan sıçanlarda acı badem yağının serum ve eritrositlerdeki bazı biyokimyasal parametrelere etkisi. *Marmara Pharm J*, 18, 13-21.

Demir E, Yılmaz Ö (2014b). Deneysel diyabetin karaciğer dokusunda oluşturduğu bazı değişiklikler üzerine çam yağının etkisi. *Türk Hij Den Biyol Derg*, 71, 3, 113-124.

Demir GM (2014). Streptozotocinle indüklenen diyabetli ratlar üzerinde mersin bitkisi (*Myrtuscommunis l.*) meyvesinin su ekstresi etkilerinin incelenmesi. Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Eczacılık Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Erzurum.

Demiral C (2013). HbA1c'nin hemogram parametreleriyle ilişkisinin belirlenmesi. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Kırıkkale.

Deprem T (2009). Sağlıklı ve diyabet oluşturulmuş farelerin karaciğer dokusunda glutatyon peroksidaz enziminin immunohistokimyasal lokalizasyonu ve RT PCR ile gen ekspresyonu. Kafkas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Doktora Tezi, Kars.

Dhuley JN (1999). Anti-oxidant effects of cinnamon (*Cinnamomum verum*) bark and greater cardamom (*Amomum subulatum*) seeds in rats fed high fat diet. *Indian J Exp Biol*, 37, 3, 238-242.

Dikilidal M (2013). STZ ile diyabet oluşturulmuş ratlarda kekik (*Thymus vulgaris l.*) ve karabaş kekiğinin (*Thymbra spicata l.*) kan glikoz düzeyine, kilo değişikliğine ve öğrenmeye etkisi. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dahili Tıp Bilimleri Farmakoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Van.

Doğan H (2007). Doğu Anadolu Bölgesi'nde hemolitik anemili çocuklarda glukoz-6-fosfat dehidrogenaz genindeki mutasyonların mikroarray sistemi ile tesbiti. Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı Doktora Tezi, Erzurum.

Doğan H, İkbâl M, Pirim İ (2007). G6PD enziminin hemolitik anemideki yeri. *The Eurasian J Med*, 39, 214-218.

Dönbak L (2005). İnsan hemoglobin (Hb) varyantları. *KSÜ. Fen ve Mühendislik Dergisi*, 8, 2, 13-22.

Dönmez S (2008). Deneysel diyabetik nefropatide irbesartan ve antioksidan tedavilerin karşılaştırılması. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Edirne.

Dörtbudak MY, Çadircı MŞ, Karakılıç AZ (2013). E vitamini ve selenyumun deneysel diyabette trombosit ve eritrosit indeksleri ile pankreas histopatolojisi üzerine etkisi. *Harran Univ Tıp Fak Derg*, 10, 2, 54-59.

Erdoğan E, Özdoğan Ö, Altunoğlu EG, Köksal AR (2015). Tip 2 diyabet hastalarında kan lipid düzeylerinin HbA1c ve obezite ile ilişkisi. *ŞEEAH Tıp Bülteni*, 49, 201.

Evrân B (2014). Betain ve metforminin diyabetik sıçanlarda karaciğer ve böbrek fonksiyonları ile oksidatif stres üzerine etkisinin incelenmesi. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, İstanbul.

Fang SH, Rao YK, Tzeng YM (2004). Cytotoxic effect of trans-cinnamaldehyde from *Cinnamomum osmophloeum* leaves on human cancer cell lines. *Int J Appl Sci Eng*, 2, 136-147.

Flatt SKS, Day C, Bailey CJ, Flatt PR (1990). Traditional plant treatments for diabetes studies in normal and streptozotocin diabetic mice. *Diabetologia*, 33, 462-464.

Gayathri M, Kannabiran K (2009). The effects of oral administration of an aqueous extract of ficus bengalensis stem bark on some hematological and biochemical parameters in rats with streptozotocin-induced diabetes. *Turk J Biol*, 33, 9-13.

Gerli GC, Beretta C, Bianchi M, Ageston A (1981). Erythrocyte superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase in conditions of augmented oxidant stress. *Clin Respir Physiol*, 17 (Suppl), 201-205.

Gomes A, Vedasiromoni JR, Das M, Sharma RM, Ganguly DK (2001). Anti-hyperglycaemic effect of black tea (*Camellia sinensis*) in rat. *J Ethnopharmacol*, 27, 243-275.

Gowder SJT, Halagowder D (2010). Cinnamaldehyde induces behavioral and biochemical changes in the male albino wistar rat. *Journal of Medical Sciences*, 3, 101-109.

Gölbashi İ, Türkey C, Şahin N, Şahinoğlu A, Akbulut E, Gülmez H, Bayezid Ö (2001). Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliğinde koroner bypass cerrahisi. *Türk Gogus Kalp Dama*, 9,49-50.

Gu XJ, Chen SP, Ge SJ, Zheng LQ, Wang DW, Shen FX (2010). G6PD deficiency-induced hemolysis in a Chinese diyabetic patient: a case report with clinical and molecular analysis. *Acta Diabetol*, DOI 10.1007/s00592-010-0236-y.

Güler S (2006). Tarçının sütteki *Bacillus cereus* ve *Pseudomonas aeruginosa* bakterisine etkisi. Gebze Yüksek Teknoloji Enstitüsü Mühendislik ve Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Gebze.

Güleşçi N (2006). Kapsaisin ve tarçının (cinnamon) yüksek glukoz konsantrasyonlarına maruz bırakılan insan eritrositlerinde (*in vitro*) protein glukozilasyonu, Na⁺-K⁺ ATPaz, Ca²⁺ ATPaz ve lipid peroksidasyonu düzeylerine etkisinin araştırılması. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Fen Bilimleri Fakültesi Kimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Kahramanmaraş.

Gürdol F (2014). Tıp fakültesi 2. sınıf öğrencileri için tıbbi biyokimya anabilim dalı laboratuar uygulamaları. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara.

Hafizur RM, Hameed A, Shukrana M, Raza SA, Chishti S, Kabir N, Siddiqui RA (2015). Cinnamic acid exerts anti-diabetic activity by improving glucose tolerance in vivo and by stimulating insulin secretion in vitro. *Phytomedicine*, 22, 2, 297-300.

Hamad AWR, Ibrahim MA, Al-Mohtasib SI, Al-Kobasi K (2009). Comparative study on saliva proteins in patients of brain tumors and healthy individuals. *Trends in Medical Research*, 4, 2, 16-23.

Harini R, Ezhumalai M, Pugalendi KV (2012). Antihyperglycemic effect of biochanin A, a soy isoflavone, on streptozotocin-diabetic rats. *Eur J Pharmacol*, 676, 89-94.

Hathama RH, Aymen A (2015). Influence of diabetes disease on concentration of total protein, albumin and globulins in saliva and serum: A comparative study. *Iraq Nat J Chem*, 15,1.

Hicks M, Delbridge L, Yue DK, Reeves TS (1988). Catalysis of lipid peroxidation by glucose and glycosylated collagen. *Biochem Biophys Res Commun*, 151, 649-655.

Hofni A, El-Moselhy MA, Taye A, Khalifa MM (2014). Combination therapy with spironolactone and candesartan protects against streptozotocin-induced diabetic nephropathy in rats. *Eur J Pharmacol*, 5, 744, 173-182.

Hopa E (2010). İnsan eritrositlerinden glukoz-6-fosfat dehidrogenaz enziminin saflaştırılması, bazı kumarin ve pestisitlerin etkilerinin araştırılması. Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı Doktora Tezi, Balıkesir.

Işık U (2011). HbA1c düzeyinin diyabetes mellitus tanısındaki yeri, mevcut tanı kriterleri ile karşılaştırılması. Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Kocaeli.

İlter AZ (2011). Effects of *Cinnamomum zeylanicum* on atherogenesis (*Cinnamomum zeylanicum*'un aterogeneze olan etkisi). Yeditepe Üniversitesi Fen ve Mühendislik Enstitüsü Biyoteknoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, İstanbul.

İrak K (2014). Diyabetli ratlarda üzüm çekirdeği ekstraktının bazı enzim ve metabolitler üzerine etkisi. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya Anabilim Dalı Doktora Tezi, Van.

Jakoby WB (1978). The glutathione S-transferases: a group of multifunctional detoxification proteins. *Adv Enzymol*, 46, 383-414.

Jackowski MM, Tepperman HM, Tepperman J (1978). The concentration of cyclic AMP and the activity of cyclic AMP dependent protein kinase and an inhibitor in the adipose tissue of rats fed lard or glucose diets. *J Cyclic Nucleotide Res*, 4, 323-333.

Jarvill-Taylor KJ, Anderson RA, Graves DJ (2001). A hydroxychalcone derived from cinnamon functions as a mimetic for insulin in 3T3-L1 adipocytes. *J Am Coll Nutr*, 20, 327-336.

Jonson A, Silverman L (1990). Proteins in. In: Burtis CA AE, editor. *Tietz Text Book of Clinical Chemistry*. 3rd ed. Saunders Company, 30, 477-540.

Kafa B (2006). Streptozotocin ile deneysel diyabet oluşturulan ratlarda karaciğer enzimleri ve serum proteinlerindeki elektroforetik değişiklikler. Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Aydın.

Kamal K, Du W, Mills I, Sumpio BE (1998). Antiproliferative effect of elevated glucose in human microvascular endothelial cells. *J Cell Biochem*, 71, 491-501.

Karabay G, Zağyapan R, Take G (2006). Streptozotosinle oluşturulan diyabetin sıçan periferik sinirleri üzerine etkisinin elektron mikroskopik incelenmesi. *Uludağ Üniv Tıp Fak Derg*, 32, 3, 77-81.

Karagöz A (2008). Cinnamon (tarçın)'un kolesterol profili ve endotel fonksiyonları üzerine etkisi. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Gaziantep.

Karaoğuz Turgut B (2011). Tarçın yağı ve atımlı elektrik alanı prosesinin elma suyunun kalitesi üzerine etkisi. Abant İzzet Baysal Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Gıda Mühendisliği Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Bolu.

Karlıbaş H (2008). Kanserli hastalarda kolesterol düşüklüğü arasında sebep sonuç ilişkisi. Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Uzmanlık Tezi, İstanbul.

Kartal H, Atar Gaygusuz E, Özyurt Y, Temizel F (2010). Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği: Olgu sunumu. *J Kartal TR*, 21,1, 33-36.

Kaymazlar N (2010). Tip 2 diyabetli hastaların glikolize hemoglobin (HbA1c) düzeylerinin beslenme durumları ile ilişkisi. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Diyetetik Programı Yüksek Lisans Tezi, Ankara.

Khan A, Safdar M, Khan AMA, Khattak KN, Anderson RA (2003). Cinnamon improves glucose and lipids of people with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 26, 12, 3215-3218.

Khan MWA, Banga K, Mashal SN, Khan WA (2011). Detection of autoantibodies against reactive oxygen species modified glutamic acid decarboxylase-65 in type 1 diabetes associated complications. *BMC Immunology*, 12, 19.

Khan MWA, Sherwani S, Khan WA, Ali R (2009). Characterization of hydroxyl radical modified GAD65: a potential autoantigen in type 1 diabetes. *Autoimmunity*, 42, 2, 150-158.

Krishnasamy G, Muthusamy K, Chellappan DR, Subbiah N (2015). Antidiabetic, antihyperlipidaemic, and antioxidant activity of *Syzygium densiflorum* fruits in streptozotocin and nicotinamide-induced diabetic rats. *Pharm Biol*, 1-11.

Kumar S, Vasudeva N, Sharma S (2012). GC-MS analysis and screening of antidiabetic, antioxidant and hypolipidemic potential of *Cinnamomum tamala* oil in streptozotocin induced diabetes mellitus in rats. *Cardiovascular Diabetology*, 11, 95, 2-11.

Li J, Liu T, Wang L, Guo X, Xu T, Wu L, Qin L, Sun W (2012). Antihyperglycemic and antihyperlipidemic action of cinnamaldehyde in C57BLKS/J db/dbmice. *J Tradit Chin Med*, 32, 3, 446-452.

Loven DP, Oberley LW (1985). Free radicals, insulin action and diabetes. In: Oberley LW. eds. Superoxide dismutase. Boca Raton. Florida: CRC Press, 3, 151-189.

Mahmoud AA, Nor El-Din AK (2013). Glucose-6-phosphate dehydrogenase activity and protein oxidative modification in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Biomark*, 2013:430813, doi: 10.1155/2013/430813.

Marshall S, Biddle S, Gorely T, Cameron N, Murdey I (2004). Relationships between media use, body fatness and physical activity in children and youth: a meta-analysis.

International journal of obesity and related metabolic disorders. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 28, 10, 1238-1246.

McAnuff MA, Omoruyi FO, Morrison EY St.A, Asemota HN (2005). Changes in some liver enzymes in streptozotocin-induced diabetic rats fed sapogenin extract from bitter yam (*Dioscorea polygonoides*) or Commercial Diosgenin. *West Indian Med J*, 54, 97.

Molania T, Moghadamnia AA, Pouramir M, Aghel S, Moslemi D, Ghassemi L, Motallebnejad M (2012). The effect of Cinnamaldehyde on mucositis and salivary antioxidant capacity in gamma-irradiated rats (a preliminary study). *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*, 20, 89, 3-5.

Muhammed AK (2012). Streptozotocin ile oluşturulan diyabetik sıçanlarda morin'in (2',3,4',5,7-pentahydroxyflavone) koruyucu etkileri. Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı Doktora Tezi, Ankara.

Narashimulu G, Kesireddy SR, Rao PV, Mohamed J (2014). Hepato-protective effects of pimpinella tirupatiensis extract on cytosolic and mitochondrial enzymes against streptozotocin (STZ)-injected pathogenic diabetic rats. *Int J Pharm Pharm Sci*, 6,2,792-797.

Niazi GA (1991). Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and diabetes mellitus. *Int J Hematol*, 54, 4, 295-298.

Nikzami A, Palangi A, Kheirollaha A, Tabar H, Malakaskar A, Shahbazian H, Fathi M (2014). Expression of Glucose Transporter 4 (GLUT4) is Increased by Cinnamaldehyde in C2C12 Mouse Muscle Cells. *Iran Red Crescent Med J*, 16, 2, 1-5.

Ninfali P, Ditroilo M, Capelacci S, Biagiotti E (2001). Rabbit brain glucose-6-phosphate dehydrogenase: biochemical properties and inactivation by free radicals and 4-hydroxy-2-nonenal. *Neuroreport*, 12, 4149-4153.

Nurlu Ayan N (2007). Streptozotocin ile diyabet oluşturulan rat karaciğer dokusunda oksidatif stres, paraoksonaz-1 aktivitesi ve stobadin'in koruyucu etkisinin araştırılması. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Ankara.

Ogbonnaya EC (2014). Effect of livingstone potato (*Plectranthus esculentus* N.E.Br) on hepatic glucose-6-phosphophate dehydrogenase activity of streptozotocin induced diabetic rats. *Journal of the Pancreas*, 15, 4, 360-364.

Oyedemi SO, Adewusi EA, Aiyegoro OA, Akinpelu DA (2011). Antidiabetic and haematological effect of aqueous extract of stem bark of *Azelaia africana* (Smith) on streptozotocin-induced diabetic Wistar rats. *Asian Pac J Trop Biomed*, 1, 5, 353-358.

Oyenihi OR, Brooks NL, Oguntibeju OO (2015). Effects of kolaviron on hepatic oxidative stress in streptozotocin induced diabetes. *BMC Compl & Alt Med*, 15, 236, 2-7.

- Packer JE, Slater TF, Willron RL (1979). Direct observation of a free radical interaction between vitamin E and vitamin C. *Nature (London)*, 278,737-738.
- Pari L, Murugan P (2005). Effect of tetrahydrocurcumin on blood glucose, plasma insulin and hepatic key enzymes in streptozotocin induced diabetic rats. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*, 16, 4, 257-274.
- Pari L, Rajarajeswari N (2009). Efficacy of coumarin on hepatic key enzymes of glucose metabolism in chemical induced type 2 diabetic rats. *Chem Biol Interact*, 181, 292-296.
- Patil UK., Saraf S, Dixit VK (2004). Hypolipidemic activity of seeds of *Cassia tora* Linn. *J Ethnopharmacology*, 90, 2, 3, 249-252.
- Peng X, Cheng K, Ma J, Chen B, Ho CT, Chen F, Wang M (2008). Cinnamon bark proanthocyanidins as reactive carbonyl scavengers to prevent the formation of advanced glycation end-products. *J Agric Food Chem*, 56, 1907-1911.
- Ping H, Zhan G, Ren G (2010). Antidiabetic effects of cinnamon oil in diabetic KK-Ay mice. *Food Chem Toxicol*, 48, 8-9, 2344-2349.
- Pinna A, Contini EL, Carru C, Solinas G (2013). Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and diabetes mellitus with severe retinal complications in a sardinian population, Italy. *Int J Med Med Sci*, 10, 13, 1907-1913.
- Ramadan KS, Khalil OA, Danial EN, Alnahdi HS, Ayaz NO (2013). Hypoglycemic and hepatoprotective activity of *Rosmarinus officinalis* extract in diabetic rats. *J Physiol Biochem*, 69, 4, 779-783.
- Ramirez-Zamora S, Méndez-Rodríguez ML, Olguín-artínez M, Sánchez Sevilla L, Quintana-Quintana M, García-García N, Hernández-Muñoz R (2013). Increased erythrocytes by-products of arginine catabolism are associated with hyperglycemia and could be involved in the pathogenesis of Type 2 diabetes mellitus. *Plos One*, 8, 6, 66823.
- Rashidi H, Shafiei M, Hamidian R (2009). Erythrocytic glucose-6 phosphate dehydrogenase activity in diabetic patients. *Pak J MedSci*, 25, 4.
- Sağlam Ö (2008). STZ ile diyabet oluşturulan sıçanlarda cinnamon ve şeker çayı (bitki karışımı) ekstraktlarının diyabet üzerine etkileri. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Eskişehir.
- Sangal A (2011). Role of cinnamon as beneficial antidiabetic food adjunct: a review. *Adv Appl Sci Res*, 2, 4, 440-450.
- Sartang MM, Mazloomi SM, Tanideh N, Zadeh AR (2015). The effects of probiotic soymilk fortified with omega-3 on blood glucose, lipid profile, haematological and oxidative stress, and inflammatory parameters in streptozotocin nicotinamide-induced diabetic rats. *J Diabetes Res*, Article ID 696372, 9 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2015/696372>.

- Sartorius T, Peter A, Schulz N, Drescher A, Bergheim I, Machann J, Schick F, Siegel-Axel D, Schurmann A, Weigert C, Haring HU, Hennige AM (2014). Cinnamon extract improves insulin sensitivity in the brain and lowers liver fat in mouse models of obesity. *Plos One*, 9, 3, 1-12.
- Shakya G, Randhi PK, Pajaniradje S, Mohankumar K, Rajagopalan R (2014). Hypoglycaemic role of wheatgrass and its effect on carbohydrate metabolic enzymes in type II diabetic rats. *Toxicol Ind Health*, 12, pii: 0748233714545202.
- Shen Y, Jia LN, Honma N, Hosono T, Ariga T, Seki T (2012). Beneficial effects of cinnamon on the metabolic syndrome, inflammation, and pain, and mechanisms underlying these effects -a review. *J Tradit Complement Med*, Jan-Mar; 2,1, 27-32.
- Shirwaikar A, Rajendran K., Kumar CD, Bodla R (2004). Antidiabetic activity of aqueous leaf extract of *Annona squamosa* in streptozotocin-nicotinamide type 2 diabetic rats. *J Ethnopharmacol*, 91, 171-175.
- Stanton RC (2012). Glucose-6-phosphate dehydrogenase, NADPH, and cell survival. *IUBMB Life*, 64, 5, 362-369.
- Subash-Babu P, Alshatwi AA, Ignacimuthu S (2014). Beneficial antioxidative and antiperoxidative effect of cinnamaldehyde protect streptozotocin-induced pancreatic b-cells damage in wistar rats. *Biomol Ther*, 22, 1, 47-54.
- Subash-Babu P, Prabuseenivasan S, Ignacimuthu S (2007). Cinnamaldehyde a potential antidiabetic agent. *Phytomedicine*, 14, 15-22.
- Sundaram RK, Bhaskar A, Vijayalingam S, Viswanathan M, Mohan R, Shanmugasundaram KR (1996). Antioxidant status and lipid peroxidation in type II diabetes mellitus with and without complications. *Clin Sci (Lond)*, 90, 4, 255-60.
- Sundaram R, Shanthi P, Sachdanandam P (2014). Effect of tangeretin, a polymethoxylated flavone on glucose metabolism in streptozotocin-induced diabetic rats. *Phytomedicine*, May 15, 21, 6, 793-799.
- Suzi SA, Aida EM (2007). Could cinnamaldehyde be harmful? histological, cytogenetical and biochemical studies on its effect on some organs of mice. *Egypt J Genet Cytol*, 30, 2, 447- 464.
- Soylu SM (2012). Rat Fizyolojisi. Küçük Deney Hayvanlarından Rat. 1. Baskı, 22-25, Ankara.
- Şengezer C (2010). Glukoz-6-fosfat dehidrogenazın koyun beyninden saflaştırılması ve bazı özelliklerinin saptanması. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Ankara.
- Taşçene N, Karagül H (2008). Diyabetli köpeklerde kan HbA1c düzeyleri. *Ankara Üniv Vet Fak Derg*, 55, 75-78.

Tekeli H (2012). Karbon tetraklorür ile oluşturulan karaciğer hasarında glutatyon (GSH) ve glutatyon s-transferaz (GST) aktivitesi üzerine n-asetil sisteinin etkisi. Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Aydın.

Tunali S, Yanardag R (2006). Effect of vanadyl sulfate on the status of lipid parameters and on stomach and spleen tissues of streptozotocin induced diabetic rats. *Pharmacol Res*, 53, 271-277.

Tonbak F, Çiftçi M (2012). Sıcaklık stresine maruz bırakılan bildircinlarda rasyona ilave edilen tarçın yağının (*Cinnamomum zeylanicum l.*) performans ve karkas özellikleri üzerine etkisi. *FÜ Sağ Bil Vet Derg*, 26, 3, 157-164.

Urakçı Z (2009). Çok yüksek HbA1c değerlerinin diyabetik komplikasyonlarla ilişkisinin değerlendirilmesi. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Diyarbakır.

Vanschoonbeek K, Thomassen BJW, Senden JM, Wodzig WKWH, Loon LJC (2006). Cinnamon supplementation does not improve glycemic control in postmenopausal type 2 diabetes patients. *J Nutr*, 136, 977-980.

Vishakha V, Shilpa S (2011). Acute phase reactants in type 2 diabetes mellitus and their correlation with the duration of diabetes mellitus. *J Clin Diagn Res*, 5, 6, 1165-1168.

Vurmaz A (2005). Etanol verilen ratlarda Quercetin'in eritrosit glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) enzim aktivitesi üzerine etkisi. Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Afyonkarahisar.

Wan GH, Tsai SC, Chiu DTY (2002). Decreased blood activity of glucose-6-phosphate dehydrogenase associates with increased risk for diabetes mellitus. *Endocrine*, 19, 2, 191-195.

Wang S, Mitu G, Hirschberg R (2008). Osmotic polyuria: an overlooked mechanism in diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*, 23, 7, 2167-2172.

Weber G, Convery HJ (1966). Insulin: inducer of glucose 6-phosphate dehydrogenase. *Life Sci*, 5, 12, 1139-1146.

Whitby L, Smith A (1985). Lecture Notes on Clinical Chemistry. 3rd ed. PG publishing Pte Ltd.

Wilson RD, Islam MS (2015). Effects of white mulberry (*Morus alba*) leaf tea investigated in a type 2 diabetes model of rats. *Acta Pol Pharm*, 72, 1, 153-160.

Winzer K, Van Noorden CJF, Köhler A (2001). Quantitative cytochemical analysis of glucose-6-phosphate dehydrogenase activity in living isolated hepatocytes of European flounder for rapid analysis of xenobiotic effects. *J Histochem Cytochem*, 49, 8, 1025-1032.

Xu Y, Osborne BW, Stanton RC (2005). Diabetes causes inhibition of glucose-6-phosphate dehydrogenase via activation of PKA, which contributes to oxidative stress in rat kidney cortex. *Am J Physiol Renal Physiol*, 289, 5, 1040-1047.

Yıldız C (2010). Diyabetli hastalarda karaciğer fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi. Dumlupınar Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Kütahya.

Yıldız Deniz G (2012). Tip 1 diyabet oluşturulan sıçanlardaliken ekstraktlarının karaciğerüzerine etkileri. Atatürk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı Doktora Tezi, Erzurum.

Yılmaz B (2000). Fizyoloji. Feryal Matbaacılık, Ankara.

Yücel D (2002). Temel biyokimyasal ve hematolojik parametrelerin değerlendirilmesi. *MİSED*, 74-83.

Zawalich WS, Karl RC, Ferrendelli JA, Matschinsky FM (1975). Factors governing glucose induced elevation of cyclic 3'5'AMP levels in pancreatic islets. *Diabetologia*, 11, 231-235.

Zhang W, Xu Y, Guo F, Meng Y, Li M (2008). Anti-diabetic effects of cinnamaldehyde and berberine and their impacts on retinol-binding protein 4 expression in rats with type 2 diabetes mellitus. *Chin Med J*, 121, 2124-2128.

Zhang Z, Apse K, Pang J, Stanton RC (2000). High glucose inhibits glucose-6-phosphate dehydrogenase via cAMP in aortic endothelial cells. *J Biol Chem*, 275, 40042- 40047.

Zhang Z, Liew CW, Handy DE (2010). High glucose inhibits glucose-6-phosphate dehydrogenase, leading to increased oxidative stress and β -cell apoptosis. *FASEB Journal*, 24, 5, 1497-1505.

ÖZGEÇMİŞ

Van'ın Gürpınar ilçesinde 7 Eylül 1988'de doğdu. İlk ve ortaokulu Van ve Şırnak'ta, lise öğrenimini ise Van'da tamamladı. 2007 yılında Kocaeli Üniversitesi Sağlık Yüksek Okulu Hemşirelik Bölümü'nü kazandı. 2011 yılında mezun oldu. Aynı yıl Van Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde hemşire olarak göreve atandı. Hemşirelik mesleği sırasında 2013 yılında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya Anabilim Dalı'nda yüksek lisans eğitimine başladı. 2015 yılında evlendi ve aynı yıl Mersin Tarsus Devlet Hastanesi'ne tayin oldu. 2016'da eş durumu tayini ile Hakkâri Devlet Hastanesi'nde başladığı görevine halen devam etmektedir.

HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU

ARAŞTIRMA BAŞVURU ONAY BELGESİ

Araştırmanın Adı	Diyabetli Ratlarda Sinnaaldehitin Glukoz-6-fosfat Dehidrojenaz Aktivitesi. Bazı Biyokimyasal ve Hematolojik Parametrelere Etkisi
Araştırmanın Yürütücüsü	Prof. Dr. Handan MERT
Yardımcı Araştırmacılar	Yrd. Doç. Dr. Bahat COMBA Hemşire Remzi ÇELİK
Kurumu	Veteriner Fakültesi
Araştırmanın Tahmini Süresi	12 Ay
Kullanılacak Hayvan Türü ve Sayısı	Sıçan 40 Adet
Destekleyecek Kuruluş (lar)	YYÜ. Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı
Başvuru Tarihi	07.04.2014

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2014/05-...	Tarih:02.05.2014
	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi öğretim üyesi/elemanı Prof. Dr. Handan MERT sorumluluğunda yürütülmesi planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Yüksek Lisans Tez 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) Deney hayvanları üzerinde yapılacak girişimin başlangıç ve bitiş tarihlerinin bildirilmesi. 4) Çalışma süresinde tamamlanamaz ise ek süre talebinde bulunulması. 5) Çalışma tamamlandığında sonuç raporunun gönderilmesi.	

ETİK KURUL ÜYELERİ

BASKAN Prof. Dr. İdris TÜREL	BASKAN YARDIMCISI Prof. Dr. Hasan ÜLKER
ÜYELER	
Prof. Dr. Duran BOLAT	Doç. Dr. Fazıl ŞEN
Doç. Dr. Fatma İLHAN	Doç. Dr. Sıddık KESKİN
Doç. Dr. Atilla DURMUŞ	Doç. Dr. M. Fatih GARÇA
Doç. Dr. Barış Atalay USLU	Yrd. Doç. Dr. Birkan Taha ÖZKAN
Zir. Müh. Kenan YILDIRIMOĞLU	Vet. Dr. Yıldırım BAŞBUĞAN
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 <i>Title of the Research</i>	Diyabetli Ratlarda Sinnamaldehitin Glukoz-6-fosfat Dehidrojenaz Aktivitesi, Bazı Biyokimyasal ve Hematolojik Parametrelere Etkisi The Effects of Cinnamaldehyde on the Activity of Glucose-6-phosphate Dehydrogenase, Some Biochemical and Hematological Parameters in Diabetic Rats
Araştırmacı(lar) <i>Investigator(s)</i>	Yürütücü / <i>Chief investigator</i> : Prof. Dr. Handan MERT Yardımcı Araştırmacı(lar) / <i>Co-investigator(s)</i> : Yrd. Doç. Dr. Bahat COMBA, Remzi ÇELİK
Araştırmanın Başlama Tarihi / <i>Research Starting Date</i> : 07.04.2014	
Araştırmanın Bitiş Tarihi / <i>Research Completion Date</i> : Şubat 2016/ <i>February-2016</i>	
Proje Süresi / <i>Total Time of Project</i> : 2 yıl/ <i>2 year</i>	
Proje No / <i>Project Number</i> : 2014-SBE-YL144	
Araştırmayı Destekleyen Kuruluş (varsa) / <i>Funding institution(s) (if available)</i> : <i>YYU Bilimsel Araştırma Proje Başkanlığı</i>	
Destek Şekli ve Miktarı / <i>Type and amount of funding</i> : 10.000 TL	
Karar: Yukarıda bilgileri yerilen araştırma projesinin kesin sonuç raporu Yüzüncü Yıl Üniversitesi Hayvan Deneyle Yeri Etik Kurulu'nun 25/02/2016 tarih ve 2016/02 sayılı kararı ile kabul edilmiştir. <i>Decision:</i> <i>Final report of the research project detailed above was approved by Yuzuncu Yil University Animal Researches Local Ethic Committee in the session held on 25/02/2016 (decision number 2016/02).</i>	
Başkan / <i>Chair</i> Prof. Dr. Semiha DEDE	
Üyeler/Members Prof. Dr. Siddik KESKIN	
Prof. Dr. Duran BOLAT	Doç. Dr. Atilla DURMUŞ
Prof. Dr. Fazıl ŞEN	Doç. Dr. Nalan ÖZDAL
Doç. Dr. Şenol GÜZEL	Doç. Dr. Abdulbaki AKSAKAL
Doç. Dr. M. Fatih GARÇA	Yrd. Doç. Dr. Ferda KARAKUŞ
Yrd. Doç. Dr. Fatih KAZANCI	Vet. Hekim İsmail Hakkı BEHÇET
Vet. Hek. Yrd. Doç. Dr. Yıldırım BAŞBUĞAN	
Zir. Müh. Kenan YILDIRIMOĞLU	