

**ÇANKIRI KARATEKİN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**STREPTOZOTOSİN İLE DENEYSEL OLARAK DİYABET OLUŞTURULAN
RATLARDA *PLANTAGO MAJOR*'UN AĞIZ FLORASI VE İMMUN SİSTEM
ÜZERİNE OLAN ETKİSİ**

Dt. Aynur AKÇAY

KİMYA ANABİLİM DALI

ÇANKIRI

2016

Her hakkı saklıdır

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

STREPTOZOTOSİN İLE DENEYSEL OLARAK DİYABET OLUŞTURULAN RATLARDA *PLANTAGO MAJOR*'ÜN AĞIZ FLORASI VE İMMUN SİSTEM ÜZERİNE OLAN ETKİSİ

Dt. Aynur AKÇAY

Çankırı Karatekin Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Tünay KONTAŞ AŞKAR

Diabetes mellitus tüm dünyada en sık rastlanan endokrin hastalıktır. Diyabetli hastalarda immün sistemde değişiklikler meydana gelir ve enfeksiyonların gelişimine daha duyarlıdırlar. Son yıllarda diyabet tedavisinde yeni alternatif ürünlerin belirlenmesi ile ilişkili olarak yapılan çalışmalarda pek çok doğal bitkinin diyabete olan etkisi çalışılmaktadır. Bu çalışma ile deneysel olarak diyabet oluşturulan ratlarda *Pl. major*'ün ağız florası ve immün sistem üzerine olan etkisinin biyokimyasal ve mikrobiyolojik belirteçler ile gösterilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmada hayvan materyali olarak 30 adet erkek Wistar Albino rat kullanılmıştır. Ratlar kontrol, diyabet, *Pl. major*, diyabet+*Pl. major*, diyabet+insülin olmak üzere 5 gruba ayrılmıştır. Tüm hayvanlar 4 haftalık deneme boyunca standart yem ve suyla beslenmiştir. Diyabet oluşturmak için; diyabet ve diyabet+ *Pl. major* grubundaki ratlara (65 mg/kg) tek doz streptozotosin i.p. olarak uygulandı. Diyabet oluşumunu takiben diyabet+ *Pl. major* ve *Pl. major* grubunda bulunan ratlara günlük tüketilecekleri su miktarı hesaplanarak, rat başına 0,3 mg/ml *Pl. major* olacak şekilde içme sularına eklendi. Ratların oral mukoza total bakteri sayısının belirlenmesi amacı ile 21 günlük deneme süresi boyunca her hafta svap örnekleri ve deneme sonunda kan örnekleri alındı. Diyabette *Pl. major*'ün etkisinin araştırıldığı çalışmada; diyabet+*Pl. major* grubunda glikoz, serum TNF- α , IL-6, defensin ve nesfatin-1 düzeyleri diyabet grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derece düşük bulunurken, serum insülin ve IGF-1 düzeyleri yüksek bulunmuştur. Oral mukozası total bakteri sayısı ve IL-10 düzeylerinde ise her iki grup arasında anlamlı bir fark belirlenmemiştir.

Bu çalışmayla; diyabetli ratlarda *Pl. major* uygulanmasının insülin benzeri etki göstererek, kan glikoz düzeyi düşürdüğü ve immün sistemi düzenlediği belirlenmiştir. Çalışmadan elde edilen verilerin ışığında; *Pl. major*'ün ileriki yıllarda insülin direnci ve diyabet tedavisinde takviye olarak kullanılabileceği düşünülmektedir.

2016, 42 sayfa

ANAHTAR KELİMELELER: Diabetes mellitus, *Pl. major*, Rat, İmmün sistem, Ağız florası

ABSTRACT

Ph.D. Thesis

THE EFFECTS OF *PLANTAGO MAJOR* ON ORAL FLORA AND İMMUNE SYSTEM İN EXPERİMENTAL DİABETİC RATS WITH STREPTOZOTOCİN

Dt. Aynur AKÇAY

Çankırı Karatekin Üniversitesi
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Chemistry

Supervisors: Assoc. Prof. Dr. Tünay KONTAŞ AŞKAR

Diabetes mellitus is the most common endocrine disorder in all the world. Some changes occurs in the diabetic patients' immune system and they are more susceptible to the development of infection. In recent years in studies, new alternatives in the treatment of diabetes connection with the identification of in many natural plant the effect of diabetes are studied. This study aimed to show that effects of *Pl. major* on oral flora and the immune system with microbiological and biochemical markers of in rats with experimental diabetes.

30 male Wistar albino rats as animal material used in the study and separated into 5 groups (control, diabetic, *Pl.major*, diabetic + *Pl.major* and diabetic+insülin). All groups during the four week trial fed standard chow and water. Diabetes and diabetes with *Pl.major* to form each group of rats (65 mg / kg) was applied as a single dose STZ intraperitoneally. Following the formation of diabetes, by calculating the amount of water consume per rat 0.3 mg / ml of *Pl. major* extract were added to drinking water of rat groups with diabetes plus *Pl. major* and *Pl.major* per day . In addition, at the beginning of trial, after the creation of diabetes and end of trial swab samples were taken from rats for the purpose of determining the number of total aerobicbacteria in oral mukosa. Serum glikoz, TNF- α , IL-6, defensin and nesfatin-1 levels in diabetes + *Pl. major* groups were found to be significantly lower than the diabetes group, but serum insulin and IGF-1 levels in diabetes + *Pl. major* groups were significantly higher than diabetes group. The number of total bacteria on oral mucosa and IL-10 levels have not identified any significant difference between two groups.

With this study; applied of *Pl. major* in rats show that reduce to blood glucose level and to regulate the immune system like effect of insulin at diabetes. In light of the data obtained from the study; *Pl. major* can be used as a supplement in the treatment of diabetes and insülin resistance in later years.

2016, 42 pages

Keywords: Diabetes mellitus, *Plantago major*, Rat, Immune system, Oral flora

TEŞEKKÜR

Derslerimden tezimin yazılmasına kadar benimle ilk günden itibaren çok ilgilenen, bana yol gösteren, değerli bilgilerini benimle paylaşan, desteğini hiç esirgemeyen, sayın danışman hocam Doç. Dr. Tünay KONTAŞ AŞKAR'a; yüksek lisans tezimin deney aşamasında deneyin yapılacağı laboratuvarı ve kullanılan cihazları sağlayan Doç. Dr. Naci ÖCAL'a; yüksek lisans tezimin mikrobiyoloji kısmında laboratuvar kısmında ve daha sonrasında destek olan Yrd. Doç. Dr. Şinasi AŞKAR'a; yüksek lisans öğrenimim boyunca benimle değerli bilgilerini paylaşan ve bana yol gösteren Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Anabilim Dalı öğretim üyelerine; beni bugünlere getiren değerli annem Aysel AKÇAY ve babam Fikret AKÇAY'a, benden desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, her koşulda benim yanımda olan ve desteğini sunan Çankırı Karatekin Üniversitesi Sağlık, Kültür ve Spor Daire Başkanlığı bünyesindeki çalışama arkadaşlarıma, çok değerli arkadaşım Esra TARHAN'a, adını burada saymadığım katkısı olan herkese ayrıca şükranlarımı sunarım.

Aynur AKÇAY
Çankırı, Kasım 2016

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
SİMGELER DİZİNİ.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	vii
1. GİRİŞ.....	1
2. KURAMSAL TEMELLER.....	2
2.1 Diabetes Mellitus.....	2
2.1.1.Diabetes Mellitus Sınıflaması.....	2
2.1.2. Diabetes Mellitusun Tanısı.....	4
2.1.3.Diabetes Mellitus’da Oral Komplikasyonlar.....	5
2.2. İnsülin	6
2.3. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (IGF-1, Somatomedin C).....	8
2.4. Nesfatin-1.....	9
2. 5. İmmun Sistem.....	10
2.5.1.Sitokinler	10
2.5.1.1.Tümör nekroz faktör (TNF).....	11
2.5.1.2. İnterlökin-6 (IL-6).....	13
2.5.1.3. İnterlökin-10 (IL-10).....	14
2.6. Antimikrobiyal Peptitler.....	15
2.6.1. Defensinler.....	15
2.7. Plantago major (Sinirli ot).....	16
2.8.Amaç.....	18
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	19
3.1 Materyal.....	19
3.1.1 Deney Hayvanı Materyali.....	19
3.2. Yöntem.....	21
3.2.1. Glikoz düzeyinin ölçümü.....	21
3.2.2. İnsülin analizi.....	21
3.2.3. Sitokin ve Antimikrobiyal Protein analizi	21
3.2.5. Nesfatin-1 analizi.....	21
3.2.6. IGF-1 analizi.....	22
3.2.7. Total bakteri sayımı.....	22
3.2.8. Kullanılan istatistik yöntemler.....	22
4. BULGULAR	23
5. TARTIŞMA	32
6. SONUÇ.....	37
KAYNAKLAR.....	38
ÖZGEÇMİŞ.....	42

SİMGELER DİZİNİ

ADA	American Diabetes Association
DIC	Dissemine Intravasküler Koagulasyon
IGF-1	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
IL-6	İnterlökin-6
IL-10	İnterlökin-10
LAK	Lenfokinle Uyarılmış Öldürücü Hücre
LPS	Lipopolisakkarit
NK	Natural Killer
NO	Nitrik oksit
OGTT	Oral Glikoz Tolerans Testi
<i>Pl. major</i>	<i>Plantago major</i>
STZ	Streptozotosin
TNF	Tümör Nekroz Faktör
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1 İnsülin yapısı	7
Şekil 2.2 <i>Plantago major</i>	16
Şekil 4.1 Deneme gruplarındaki ratların kan glukoz düzeyleri.....	26
Şekil 4.2 Deneme gruplarındaki ratların insülin düzeyleri	27
Şekil 4.3 Deneme gruplarındaki ratların TNF- α düzeyleri.....	28
Şekil 4.4 Deneme gruplarındaki ratların IL-6 düzeyleri.....	28
Şekil 4.5 Deneme gruplarındaki ratların IL-10 düzeyleri.....	29
Şekil 4.6 Deneme gruplarındaki ratların IGF-1 düzeyleri.....	30
Şekil 4.7 Deneme gruplarındaki ratların defensin düzeyleri.....	30
Şekil 4.8 Deneme gruplarındaki ratların nesfatin-1 düzeyleri.....	31



ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1 Diyabetes Mellitus tanı kriterleri	5
Çizelge 4.1 Deneme gruplarındaki ratların haftalık beden ağırlığı düzeyleri.....	23
Çizelge 4.2 Deneme gruplarındaki ratların haftalık oral flora total bakteri sayısı.....	24
Çizelge 4.3 Deneme gruplarındaki ratların kan glikoz, insülin, TNF- α IL-10, IL-6, IGF-1 ve defensin düzeyleri.....	25



1. GİRİŞ

Diabetes mellitus (şeker hastalığı), vücutta çeşitli rahatsızlıklara hatta ölüme yol açabilecek, hiperglisemi ile seyreden sistemik bir hastalıktır (Al Shamsi *et al.* 2006, Alp vd. 2012). Vücuttaki hücrel ve biyokimyasal olayları etkileyen en önemli metabolik bozukluklardan birisidir (Özsoy vd. 2003). Değişik sebeplere bağlı ve değişik komplikasyonlara yol açan, vücudun hiç insülin üretmemesi, yeterli düzeyde insülin üretememesi veya insülini tam anlamıyla kullanamamasından kaynaklanan kronik metabolik bir hastalıktır (Aslan ve Orhan 2010, Alp vd. 2012). Tüm dünyada en sık rastlanan endokrin hastalıktır ve dünya nüfusunun yaklaşık % 6'sı diyabet hastasıdır (Al Shamsi *et al.* 2006, Aslan ve Orhan 2010). Tip I diyabet tedavisinde insülinin alternatifsiz olması, Tip II diyabet tedavisinde kullanılan oral antidiyabetik ilaçların karaciğer ve böbreklerde ciddi toksisite oluşturması sebebiyle yeni ürün ve ilaçların keşfedilmesi için yapılan çalışmalar giderek artmaktadır (Aslan ve Orhan 2010).

Bitkilerin insan sağlığı üzerine olan etkilerinin araştırılması çok eskilere dayanmaktadır. İnsanlık tarihi boyunca birçok hastalık (şeker hastalığı, sarılık, nefes darlığı vb.) bitkiler kullanılarak tedavi edilmeye çalışılmış ve çalışılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) araştırmalarına göre tedavi amaçlı kullanılan tıbbi bitkilerin sayısı 20.000 civarındadır. Gelişmiş ülkelerde reçeteli ilaçların yaklaşık % 25'ini bitkisel kökenli etken maddeler (vimbilastin, rezerpin, kinin, aspirin vb.) oluşturmaktadır (Farnsworth *et al.* 1985).

Son yıllarda diyabet tedavisinde yeni alternatif ürünlerin belirlenmesi ile ilişkili olarak yapılan çalışmalarda iz elementler ve pek çok doğal bitkinin diyabete olan etkisi çalışılmaktadır. Yapılan bu çalışmada; deneysel olarak diyabet oluşturulan ratlarda *Pl. major*'ün ağız florası ve immun sistem üzerine olan etkisinin biyokimyasal ve mikrobiyolojik belirteçler ile gösterilmesi amaçlanmaktadır. Çalışmada *Pl. major* bitkisinin diyabette ağız florası ve immun sistem üzerine olan etkisinin ortaya konulması amacı ile ağız mukozası aerobik total bakteri sayısı ve kan glikoz, insülin, TNF- α , IL-10, IL-6, IGF-1, defensin ve nesfatin-1 düzeyleri incelenmiştir.

2. KURUMSAL TEMELLER

2.1. Diabetes Mellitus

Diyabetes Mellitus, insülin eksikliği veya insülin etkisindeki yetersizlik nedeniyle vücudun karbonhidrat, yağ ve proteinden etkili biçimde yararlanamadığı akut komplikasyonlarıyla ölüme neden olan, kronik komplikasyonlarıyla özellikle retinal, renal ve nöral dokularda dejenerasyon oluşturan, uzun süreli tedavi gerektiren kronik metabolik bir hastalıktır (Türken vd. 2015).

2.1.1. Diabetes mellitus sınıflaması

Diabetes mellitus etiyolojisi göz önünde bulundurularak Amerikan Diyabet Birliği “American Diabetes Association” (ADA) tarafından şu şekilde sınıflandırılmıştır:

1. Tip 1 diabetes mellitus

- a. Bağışıklıkla ilişkili,
- b. İdiyopatik

2. Tip 2 diabetes mellitus

3. Gestasyonel diabetes mellitus (ADA 2004).

2.1.1.1. Tip 1 diabetes mellitus

Tip 1 diyabet olgularının çoğu 20 yaşından önce ortaya çıkmakta ve yaşamını devam ettirebilmek için mutlaka insüline ihtiyaç duymaktadırlar. Günümüzde genel popülasyonda % 0,5-1 görülme oranı ile halen çocukluk döneminde astım ve mental retardasyondan sonra 3. sırada gelen en önemli ciddi kronik hastalıktır. Tip 1 diyabette primer bozukluk pankreas beta hücrelerinde insülin sekresyonunun azalmasıdır. Tip 1 diyabet poligenetik bir eğilim gösterir. Genetik yatkınlığı olan çocukta genelde 5-15 yaşları arasında tetiği çeken bir olaydan sonra hastalık hızla gelişmektedir. Pankreas beta hücre kitlesinin hasarlanması ve % 80-90 kaybı ile insülin sekresyon kapasitesi

yetersiz hale geçmekte ve hepatic glukoz üretimi regüle edilememektedir. Klinik semptomatik hipergliseminin başlangıcında dolaşımdaki insülin seviyesi düşüktür. Bu dönemde yüksek doz ekzojen insülin tedavisi gereklidir. Çünkü bu hastalarda sadece insülin eksikliği değil insülin rezistansı da vardır. Hipergliseminin düzeltilmesi ile metabolik ketoasidoz geçmekte ve endojen insülin sekresyonu yeniden olmaktadır. Bu esnada ekzojen insülin gereksinimi dramatik bir şekilde azalmaktadır. Balayı fazı olarak bilinen bu dönem 1 yıl ve daha fazla sürebilmektedir. Ancak klinik başlangıçtan 10 yıl sonra bütün beta hücrelerinin harabiyeti ile mutlak insülin eksikliği oluşmaktadır (Erdoğan 2005).

Tip 1 diyabette sıklıkla hastalık aniden başlar. Poliüri, polidipsi, kilo kaybı kısa süre içinde belirginleşir. Kilo kaybının polifaji ile birlikte olması özellik taşıır. Halsizlik, kaslarda kramplar, bulanık görme, menstürasyon bozukluğu görülebilir. İnsülin yokluğuna bağlı olarak glisemi ve yağ asitleri artar ve keton cisimleri (asetoasetik asit, beta hidroksibütirik asit ve aseton) kanda ve idrarda görülür (Öztürk ve Keskin 2003).

2.1.1.2 Tip 2 diabetes mellitus

Tip 2 diyabet heterojen bir hastalıktır. Karaciğer, kas ve adipoz dokuda insülin duyarlılığının azalması ve beta hücre fonksiyon bozukluğu ile karakterizedir. Tip 2 diyabet, genellikle 30 yaşından sonra görülse de her yaşta ortaya çıkabilmektedir. Vakaların çoğunu obez hastalar oluşturmaktadır (% 80-90). Aile öyküsü önemlidir. Tek yumurta ikizlerinde görülme oranı % 90'nın üzerindedir. Tip 2 diyabetin alt grubu olarak kabul edilen MODY "Maturity onset Diabetes of the Young" tipi diyabette otozomal geçiş belirlenmiştir. Genellikle 25 yaş öncesinde görülen monogenik, beta hücre fonksiyon defekti sonucunda oluşan bu tip diyabette gençlerde hafif hiperglisemiyle seyretmekte ve ketozise dirençli görülmektedir (Erdoğan 2005).

Erişkin diyabetinde hastalık uzun süre fark edilmeyebilir. İlk tanı rastlantı sonucu veya bir komplikasyonun ortaya çıkması sonucunda konabilir. Klinik belirtileri poliüri,

polifaji, polidipsi, parestezi, halsizlik ve görme bozukluğudur. Kronik deri enfeksiyonları, püririt ve vajinit de görülebilir (Öztürk ve Keskin 2003).

Tip 2 diyabetin doğal seyrinde 3 faz vardır. Başlangıçta birinci fazda insülin rezistansının olmasına rağmen henüz plazma glukozu normaldir. Bu dönemde hiperinsülinemi vardır. İkinci fazda insülin rezistansı daha da ilerlemiştir ve insülin seviyesi yüksektir ancak postprandial hiperglisemi başlamıştır. Üçüncü fazda ise insülin rezistansında değişiklik olmamasına rağmen insülin sekresyonu azalmaktadır ve açlık hiperglisemisi ile diyabet meydana gelmektedir (Erdoğan 2005).

2.1.1.3. Gestasyonel diabetes mellitus

Gestasyonel diyabet, gebelik sırasında başlayan ya da ilk tanısı gebelik sırasında ortaya konan çeşitli derecelerdeki karbonhidrat intoleransıdır. Gebelikte diyabete bağlı olarak hem anne, hem de fetus birçok risk altındadır. Annede olumsuz sonuçlar kısa dönemli olabilirken (hipertansiyon, preeklampsi, polihidroamniyoz, sezaryen doğum sıklığında artış); hayatın ileri dönemlerinde artmış Tip 2 DM riski gibi uzun dönemli de olabilir (Öztürk ve Altuntaş 2015).

2.1.2. Diabetes mellitusun tanısı

Diyabet tanısının aradan uzun süre geçmeden konulması önemlidir. Tip 1 diyabet aniden ve gürültülü bir şekilde başladığından, tanı konulmasında önemli bir güçlükle karşılaşılmaz. Tip 2 diyabetin teşhisinde bazı noktalara dikkat etmek gerekir. Şişmanlar, iri çocuk doğuranlar, gebelik esnasında glikozürisi olanlar, ailesinde diyabetli şahıs ve/veya ateroskleroza bağlı hastalığı bulunanlar diyabet yönünden incelenmelidir. Tip 1 diyabetin başlayacağını önceden bildiren testler yoktur. Buna karşın Tip 2 diyabette belirgin hale gelmesinden önce karbonhidrat metabolizmasının bozulduğunu gösteren testler vardır. Bunlar açlık kan şekeri tayini ve glukoz yükleme testi (oral glikoz tolerans testi, OGTT)'dir (Tierney *et al.* 2007).

Çizelge 2.1 Diabetes Mellitus tanı kriterleri (Tierney *et al.* 2007).

	Normal glikoz toleransı	Bozuk glikoz toleransı	Diabetes Mellitus**
Açlık plazma glikozu (mg/dl)	<100	100-125	≥126
Glikoz yüklemesi sonrası 2. Saat değeri*	<140	≥140-199	≥200

Not: *Test öncesi 3 gün en az 150-200 gr karbonhidratlı diyet verilen kişi gece yarısından sonra 300cc su içerisinde çözülmüş 75 gr glikoz verilmelidir.

**Açlık kan şekeri 126mg/dl ve üzerinde sonraki bir gün doğrulanırsa tanı diabetes mellitustur.

2.1.3.Diabetes mellitus'da oral komplikasyonlar

Diyabetik hastalarda ağız kuruluğu ve nefesin aseton kokması karakteristiktir. Tükürük sekresyonunda azalma ve kalitede değişme vardır. Vizkozite artmıştır. Parotis tükürük bezi bilateral olarak büyümüştür. Tükürüğün kalite ve kantitesindeki değişim diş taşlarında artış, periodontal hastalıkların sıklığına ve diş çürüklerine neden olur. Özellikle juvenil diyabetlilerde çürüksüz pulpa negrozları gözlenmiştir. Diyabetlilerde görülen periodontal hastalıklar alveolde yaygın enfeksiyonlara neden olurlar. Bunun sonucunda dişlerde uzama ve mobiliteye yol açar. Diyabette görülen en ciddi mukoza lezyonları, etyolojisi belli olmayan lekeler ve hemoralojik noktalar şeklinde başlayıp ülserasyonlarla devam eden primitif gangren ile ağız yaralarının komplikasyonu şeklinde ortaya çıkan sekonder gangrendir (Öztürk ve Keskin 2003).

Diyabetik hastaların bozulmuş bir savunma mekanizmaları vardır ve oral bakteriyel enfeksiyonların gelişimine daha duyarlıdırlar. Bu Diyabet komplikasyonları görülen kontrolsüz diyabet hastaları, rekürrent bakteriyel enfeksiyonların yayılımına daha elverişlidir. Diyabetik hastaların diyabet hastalığı bulunmayanlara göre, derin boyun enfeksiyonu gelişimi açısından daha fazla risk taşıdığı çalışmalarla gösterilmiştir (Huang *et al.* 2005). Ağız içi bulgular arasında tükürük bezinde büyüme, azalmış tükürük akışı, gecikmiş ve anormal yara iyileşmesi, kandidiazis, ağızda yanma hissi, ağız kuruluğu ve periodontal hastalıktır (Tunalı vd. 2014). Diyabetlilerde özellikle kan glikozu yüksek olduğunda dişeti oluşunda glikoz miktarı iki kat artar. Tükürük

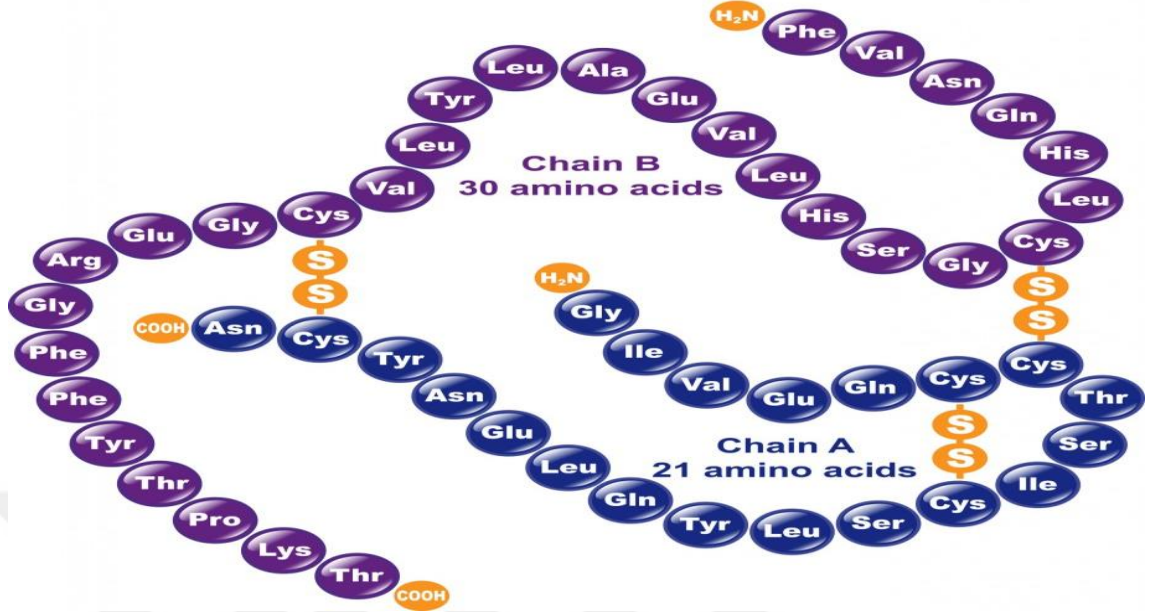
bezlerinde ve dişetlerinde glikozun artması ağız florasını etkiler, bakteri tür ve miktarlarında artışa yol açar. Diş çürükleri oluşumunda Streptococcus mutans ve karbonhidratlar iki önemli etkidir (Dinççağ ve Aren 1993). Diyabet ve diş çürüğü gelişimi arasındaki ilişki hala net değildir, tükürük miktarının ve yapısının bozulması, periodontal ve duysal bozukluklar diş çürüğü ve kayıplarının artmasına neden olur. Diyabet hastalarında tükürük miktarı ve yapısının değişmesi, tükürüğün temizleme ve tamponlama kapasitesinde azalmaya neden olur (Collin *et al.* 1998).

Çürük gelişimi özellikle kontrolsüz diyabet hastalarında tükürük salgısındaki artmış glikoz seviyelerinden etkilenebilir. Diğer taraftan kontrol altındaki diyabet hastalarında daha düşük miktarda karbonhidrat alımı da çürük oluşumunu azaltabilir (Tunalı vd. 2014). Gebelikte kontrolsüz diyabetli annelerin çocuklarında kongenital diş defektleri oluşma riski daha fazladır. Benzer şekilde aynı grupta süt dişi oluşumunda mineralizasyon bozukluğu görülme olasılığı %28 iken nondiyabetik annelerin çocuklarında bu oran %3'dür (Dinççağ ve Aren 1993). Kontrol altında olan diyabet, diş hastalıkları bakımından predispozan faktör teşkil etmez. On yaşın altında sanki diş gelişimi hızlanmış gibi görünse de daha sonra gecikmeler görülür (Öztürk ve Keskin 2003).

2.2. İnsülin

İnsülin pankreastaki langerhans adacıklarının beta hücreleri tarafından üretilen polipeptit yapıda 6000 dalton molekül ağırlığında bir hormondur. Molekülü 2 aminoasit zincirinden oluşmaktadır. Zincirler birbirlerine iki disülfid köprüsüyle bağlanmıştır. Bu hücreler pankreas kütesinin yaklaşık %1'ini oluştururlar (Pamela *et al.* 1994). İnsülin proinsülin olarak sentezlenir ve daha sonra peptidazların etkisiyle insülin ve C-peptide parçalanır (Karagül vd. 2000).

Human Insulin



Şekil 2.1 İnsülin yapısı (URL-1)

İnsülin kan glikozunu düşüren tek hormondur. Kan glikozundaki bir artış insülin salınımını uyarır ve veziküllerde ki insülin ve C-peptid eşit molar oranda eksotizos ile plazma membranından kana verilir. İnsülin plazma membranına doğru hareket eder ve membranda bulunan özgül reseptörlere bağlanarak glikoz taşıyıcıların artmasına neden olur. Böylece glikoz hücre zarı matriksinden kolayca hücre içine alınır ve kan şekeri düşürülür (Karagül vd. 2000, Sözbilir ve Bayşu 2008).

İnsülin sekresyonunu uyaran en önemli maddeler glikoz, aminoasitler (özellikle arginin) glukagon, gastrointestinal hormonlar (sekretin, gastrin, vazoaktif intestinal peptid, kolesistokinin), büyüme hormonu, glukokortikoidler, prolaktin, plesantal laktojen, cinsiyet hormonları, parasempatomimetik ajanlardır. Hipertroidi β hücrelerinin glikoza duyarlılığını arttırır. Paratiroid hormon düşük dozlarda beta hücrelerini uyarırken yüksek dozlarda inhibe eder. Somatostatin ve epinefrin insülin sekresyonunu inhibe ederler (Pedersen *et al.* 1990).

2.3. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (IGF-1, Somatomedin C)

İnsülin benzeri büyüme faktör (IGF) sistemi, IGF'lerden (IGF-1 ve IGF-2), IGF bağlayıcı proteinlerden (IGFBP-1-6) ve IGF reseptörlerinden (tip I IGF reseptörü ve tip II IGF reseptörü) oluşmaktadır. IGF'ler büyüme hormonunun anabolik ve mitojenik etkilerinin çoğunun ortaya çıkmasına aracı olan tek zincirli polipeptidlerdir. IGF-I, 70 aminoasit içeren bazik bir peptiddir, molekül ağırlığı 7649 kD'dur (Keleş ve Türkeli 2005).

IGF yapısal olarak proinsülin formuna sahip olduğundan ve metabolik olarak da hipoglisemiye neden olmalarından dolayı insüline benzemektedirler (Harbili 2008). İnsülin, primer olarak karaciğer, kas ve yağ dokusunda etki gösterirken, IGF'ler hemen hemen tüm organların fonksiyonlarında etkilidirler. IGF-I'ler esas olarak karaciğerde sentezlenirler. Büyüme hormonunu kendi hepatik reseptörü ile ilişkiye girmesi IGF-I geninin ekspresyonunu uyarmakta ve IGF-I peptidinin salınımına neden olmaktadır (Keleş ve Türkeli 2005).

IGF'lerin insülin benzeri metabolik etkileri vardır. İskelet ve kas dokusunda proteolizi inhibe ederek, protein sentezinde ve büyüme hormonunun metabolik etkilerinde mediatör olarak rol alırlar. IGF'ler miyoblast, osteoblast, oligodentrosit ve adipositler gibi hücrelerin farklılaşmasının kuvvetli stimülatörleridir. Lipoliz inhibisyonunu, yağ dokusunda glikoz oksidasyonunu, diyafram ve kalp kasına glikoz ve aminoasit transportunu, kollajen ve protooglikan sentezini artırırılar. Kalsiyum, magnezyum ve potasyum homeostazında pozitif etkiye sahiptirler. Aynı zamanda IGF-I ve IGF-II'nin lenfosit üretimi ve fonksiyonlarını stimüle ederek immun sistem üzerinde etkili rol oynadığı bilinmektedir (Harbili 2008).

2.4. Nesfatin-1

Yeni belirlenmiş bir hormon olan Nesfatin-1, ilk defa Oh *et al.* tarafından 2006 yılında tanımlanan, 82 aminoasitten oluşan, 9.7 kD moleküler ağırlığına sahip, hipotalamusta bulunan bir tokluk molekülüdür (Algül ve Özçelik 2012). Nesfatin-1'in kemirgenler ve insanlar arasındaki dizilim benzerlikleri gösterilmekte olup gıda alımı üzerinde inhibitör etki gösterdiği düşünülmektedir (Stengel and Tache 2010).

Kemirgenler üzerinde yapılan RNA ve protein düzeyindeki çeşitli çalışmalarla nesfatin-1'in beyindeki dağılımı belirlenerek, bunun leptinden bağımsız mekanizmalar aracılığıyla çalışan yeni bir tokluk molekülü olduğu vurgulanmıştır (Stengel and Tache 2011). İmmünoyama çalışmalarında; sıçanların NUKB2/nesfatin-1 içeren proteinleri iştah ve metabolizmanın düzenlenmesinde önemli rol oynayan hipotalamusun paraventriküler (PVN), arkuat (ARC), supraoptik ve traktus solitarius çekirdeklerinde, lateral hipotalamik alan, dorsomedial hipotalamik çekirdek, zona inserta, medulla spinalisin hücre gövdeleri (akson terminalinde bulunmamaktadır) ve hipofiz bezinde bulunduğu gösterilmiştir. Nesfatin-1 sadece beyin dokularında değil aynı zamanda adipoz doku, mide, pankreas adacıkları, karaciğer, testis gibi periferel dokularda da bulunmaktadır (Algül ve Özçelik 2012).

Beyinde nesfatin-1'in anoreksijenik aktivitesini leptinden bağımsız yollar aracılığıyla; gıda alımını düzenleyen birçok hipotalamik, medüller ve nöral mekanizmalarla gerçekleştirdiği düşünülmektedir (Aydın 2013). Nesfatin-1'in beyinde enerji dengesinin düzenlenmesi ile ilgili alanlardaki nöronlardan salgılandığı gösterilmiştir. İştahı düzenleyici bu etkinin birçok transmitter sisteminden bağımsız olduğu ancak melanokortin sistemi ile ilgili olduğu ortaya konmuştur (Algül ve Özçelik 2012).

Nesfatin-1'in insan ve kemirgenlerin insülin içeren pankreas β -hücrelerinde bulunduğu belirlenmesi glikoz regülasyonunda rol oynadığını akla getirmektedir. Nitekim, hiperglisemik ve normoglisemik farelerde yapılan çalışmalarda damar içi nesfatin-1 enjeksiyonu sonucunda kan glikoz düzeylerinde düşme gözlemlendiği, yalnız

santral yollarla enjeksiyonu sonucunda ise bu etkinin ortaya çıkmadığı görülmüştür; bu da nesfatin-1'in doğrudan glikoz-bağımlı insülinotropik etkisini akla getirmiştir (Stengel and Tache 2010).

2. 5. İmmun Sistem

Enfeksiyonlara karşı savunmayı sağlayan hücre, doku ve moleküllerin tümüne immün sistem adı verilir, bu hücrelerin ve moleküllerin enfeksiyona yol açan mikroorganizmalara karşı düzenli olarak verdikleri tepkiye de immün yanıt denir. İmmün sistemin fizyolojik işlevi, enfeksiyonları engellemek ve yerleşmiş enfeksiyonları yok etmektir (Abbas and Lichtman 2007). İmmünite (bağışıklık) organizmanın kendine yabancı olan nesnelere tanıması, kendi dokuları nötralize etmesi ve ortadan kaldırmasıdır. Doğal (nonspesifik) ve edinsel (spesifik, kazanılmış) immünite olarak ikiye ayrılır (Akan 1992).

Doğal immünite, mikroorganizmaların girişini engelleyen ve konak dokulara girmeyi başaran mikroorganizmaları yok eden konak savunmasıdır ve sağlıklı bireylerde her zaman bulunur (Abbas and Lichtman 2007). Edinsel immünite; organizmanın yabancı maddelere ve antijenlere karşı özel direnç kazanmasıdır. Edinsel immünite enfeksiyöz mikroorganizmaların varlığında aktif hale gelerek artar ve mikroorganizmaları nötralize ve elimine eden etkili mekanizmalar geliştirir (Kumar vd. 2008). Doğal immünite ile edinsel immünite arasında kesin bir sınır yoktur. Birbirlerini tamamlayıcı özelliktedirler (Bilgehan 1993).

2.5.1.Sitokinler

Vücudun viruslar, bakteriler gibi yabancı mikroorganizmalara karşı savunması doğal ve edinsel immüniteyle sağlanır. Bu immün sistemin etkinliği sitokin adı verilen protein yapılı hormonlar tarafından düzenlenir (Akyol vd. 1994). Çeşitli hücre tipleri tarafından üretilen ve salgılanan polipeptidler olan sitokinler, enflamasyon, hücre büyümesi, iyileşmesi ve yaralanmaya karşı sistemik yanıtı da içine alan bağışıklık ve enflamatuvar

olayları düzenlerler (Güner vd. 1997). Sitokinler hücrel düzenleyici proteinlerdir. En önemli etkilerinden biri hücre bölünmesi üzerindedir. Bazı sitokinler hücre döngüsünün ilerlemesinde pozitif rol oynarken, bazıları hücre bölünmesini engelleyici etki gösterirler (Güneş 1997). Sitokinlerin aktiviteleri ilk kez 1926'da Zinsser ve Tamiya tarafından tanımlanmış ve bunların lökositlerden salgılanan solübl ürünler oldukları, damar duvarı fonksiyonlarını etkiledikleri bildirilmiştir (Altıntaş vd. 2014).

2.5.1.1. Tumor nekroz faktör (TNF)

Gram(-) bakterilere ve diğer infeksiyöz mikroorganizmalara karşı gelişen akut inflamatuvar yanıtın ana mediyatörüdür (Akkan 2016). TNF'nin hücrel kaynağı lipopolisakkarit (LPS) ile aktive olan mononükleer fagositlerdir. Ayrıca T hücreleri, aktive Natural killer (NK) hücreleri ve aktive mast hücreleri de bu proteini salgılar. İnsan TNF'si nonglikolize bir transmembran protein olup, moleköl ağırlığı 17 kD'dır (Güner vd. 1997).

TNF'nin α ve β olmak üzere iki tipi vardır. TNF- α kaşektin; TNF- β lenfokin olarak bilinir. Yüksek sekans ve yapısal benzerliğe rağmen iki farklı reseptör ile etkileşirler (Konukoğlu ve Turhan 2005). Bunlar, sitotoksik aktiviteyi ve fibroblast proliferasyonunu arttıran TNFR Tip I ile T hücre proliferasyonuna neden olan TNFR-Tip II 'dir. Buna ek olarak TNF reseptörlerinin çözünebilen formları (sTNFR) da mevcuttur ve bunlar hücre yüzeyindeki TNF reseptörlerinin yıkımı sonucu proteinlerden kaynaklanırlar. sTNFR'lerin biyolojik önemi TNF ile yarışıp onun etkilerini bloke etmesidir (Güner vd. 1997). TNF- α makrofajlar ve bazı diğer hücreler tarafından üretilir, TNF- β ise T hücre lenfositleri tarafından üretilir (Konukoğlu ve Turhan 2005).

TNF düşük yoğunluklarda lökosit ve endotel hücreleri için lokal olarak parakrin ve otokrin düzenleyicidir. Düşük yoğunluklarda biyolojik etkileri şunlardır: Lökositlere karşı endotel hücre yüzeyini adezyon molekülleri aracılığı ile daha yapışkan hale getirerek damar endotel hücrelerinin yeni yüzey reseptörlerini ekspresse etmelerine neden olur. TNF aynı zamanda nötrofillere de etki ederek endotel hücrelerinin yapışkan

özelliklerini arttırır. İnflamatuvar lökositleri özellikle nötrofilleri mikroorganizmaları öldürecek şekilde aktive eder. IL-1, IL-6, kemokinler ve TNF'nin kendisini üretmek üzere mononükleer fagositleri ve diğer hücre tiplerini uyarır. IL-6 ile sinerjik etki gösterir. Viruslara karşı interferon benzeri koruyucu etki gösterir.

TNF'nin enfeksiyonlara karşı temel sistemik etkileri ise şunlardır:

- 1) Endojen pirojen olarak etki ederek ateşi yükseltir. Bu etkiyi IL-1 ile yapar.
- 2) Mononükleer fagositler ve vasküler endotel hücrelere etki ederek IL-1 ve IL-6'nın dolaşıma salınmasını uyarır.
- 3) Hepatositlere etki ederek serum amyloid A ve P proteini, kompleman faktör 3 haptoglobulin, C-reaktif protein, α 1- asid glikoprotein, Faktör B gibi bazı akut faz proteinlerinin sentezini arttırır.
- 4) Damar endotelinin prokoagulan ve antikoagulan aktiviteleri arasındaki dengeyi değiştirerek pıhtılaşma sistemini aktive eder.
- 5) Kemik iliğini baskılayarak ana hücre bölünmesini engeller. Sürekli TNF verilmesi lenfopeni ve immun yetmezliğe neden olur.
- 6) Deney hayvanlarına uzun süre verildiğinde kaşektik metabolik değişikliklere neden olur. Kaşeksi, TNF ile uyarılan iştah azalması sonucu oluşur. TNF lipoprotein lipaz aktivitesini arttırır (Güner vd. 1997).

Ciddi enfeksiyonlarda TNF fazla miktarda yapılır ve sistemik ve klinik ve patolojik olaylara neden olur (Akkan 2014). Gram negatif bakteriyel sepsis durumlarında çok yüksek miktarda TNF üretilir ve serum TNF yoğunluğu artar. Bu yoğunluktaki TNF, dolaşımda kollaps ve dissemine intravasküler koagülasyon (DIC)'a neden olur. Yani TNF, septik ve endotoksik şokun önemli bir mediatörüdür. Yüksek düzeyde infüzyonu ölümcüldür ve şok benzeri bir sendrom oluşturur (Güner vd. 1997).

2.5.1.2. İnterlökin-6 (IL-6)

Doğal ve adaptif immunitede yer alır (Akkan 2014). B hüce stimulan faktör-II (BCSF-II) olarak da adlandırılır (Akyol vd. 1994). IL-6, fibroblastlarda, damar endotel hücrelerinde, adipositlerde, tek çekirdekli makrofajlarda, T ve B lenfositlerde, glial hücreler ile astrositlerde üretilmektedir (Önder ve Keskin 2006). IL-6'nın en önemli etkisi, B lenfositlerde çoğalmayı uyarmadan farklılaşmayı ve antikor sekresyonunu uyarmasıdır. IL-6 ayrıca kemik iliği öncü hücrelerini uyararak nötrofil ve makrofaj oluşturan hücreleri uyarır. T lenfositlerin uyarılmasında yardımcı bir faktör olarak rol oynar (Akyol vd. 1994). Sitotoksik lenfositler için farklılaşma faktörü olarak görev yapar, Natural killer (NK) hücre ve lenfokinle uyarılmış öldürücü hücre (LAK) etkinliğini artırır (Önder ve Keskin 2006). IL-6, fibrinojen, hemopeksin, sistein proteinaz inhibitör, α 1-antikimotripsin, α 2-makroglobulin gibi akut faz yanıtına katkıda bulunan birçok plazma proteininin hepatositler tarafından sentezine neden olur. IL-6, malign plazma hücreleri için de (plasmositoma ya da myelom) büyüme hücresi rolü oynar ve kendi kendine büyüyen plazmasitom hücreleri otokrin büyüme faktörü olarak IL-6'yı salgılar (Güner vd. 1997).

IL-6, prostaglandin E₂'ye bağımlı bir mekanizma yoluyla ateşe neden olur ve hipotalamus-hipofiz-adrenal aksisini etkinleştirir. IL-6'nın hipofiz bezinden ACTH ve böbreküstü bezinden glukokortikosteroidlerin salınmasına neden olduğu, B lenfositlerden immünoglobülin üretimini artırdığı, beyin serotonin ve triptofan metabolizmasını artırdığı ve bunun yanında IL-2 üretimi ve IL-2 reseptörlerinin etkinliğini arttırdığı kaydedilmektedir (Önder ve Keskin 2006).

IL-6, nötrofil ve makrofajların olgunlaşmasını ve sitotoksik T lenfositler ile NK hücrelerin farklılaşmasını sağlar. Nöron farklılaşması ve gelişiminde önemli bir rol üstlenir ve dopamin sentezini düzenler. Osteoklastların sayı ve fonksiyonunu artırarak osteoporoze neden olur. IL-6, T lenfosit çoğalması, IL-2 üretimi ve sitotoksik T lenfosit farklılaşmasında IL-1; sitotoksik T lenfosit farklılaşmasında IL-2 ve megakaryosit kolonilerinin sayısını artırmada ise IL-3 ile sinerjik etki gösterir. IL-6'nın tek başına periferel kan trombosit sayısını artırdığı da bildirilmektedir (Önder ve Keskin 2006). IL-

6, gram negatif bakteriyel enfeksiyonu veya TNF infüzyonunu takiben sirkülasyonda saptanabilir. LPS'den çok TNF veya IL-1'e cevap olarak sekrete edilir (Akyol vd. 1994).

2.5.1.3. İnterlökin-10 (IL-10)

Doğal immün reaksiyonların ve hücrel immünitinin kontrolünde rol oynar (Akkan 2014). Sitokin üretimini azaltıcı faktör olarak da adlandırılmış olan IL-10, yardımcı T lenfositler, B lenfositler, mast hücreleri, eozinofiller, monositler, makrofajlar ve keratinositler tarafından üretilmektedir (Önder ve Keskin 2006). IL-10'un iki önemli etkisi vardır. Birincisi; makrofajlar tarafından sitokinlerin (TNF α ve β , IL-1 α ve β , IL-2, IL-3, IL-6, IFN γ , GM-CSF, G-CSF, kemokin ve interferonlar) üretimini engellemek, ikincisi ise makrofajların T hücresi aktivasyonundaki işlevlerini engellemektir. Bu ikinci etkiyi; class II MHC moleküllerinin ve bazı ko-stimulatörlerin ekspresyonunu azatarak yapar. Bu etkilerin sonucunda, T hücresi aracılığı ile gelişen immün yanıt inhibe edilir (Güner vd. 1997, Önder ve Keskin 2006).

IL-10, direkt olarak T ve B lenfositler ile mast hücrelerinin fonksiyonu ve gelişmelerini etkiler. B lenfositler, mast hücreleri ve timositlerin çoğalma ve farklılaşmasını düzenler. B lenfositlerin plazma hücrelerine dönüşmesini sağlayarak, immüoglobülin yapımına neden olur (Önder ve Keskin 2006). IL-10, B hücrelerini uyarır, B hücrelerinin plazma hücrelerine dönüşümünü sağlayarak IgG ve IgA üretimini artırır (Beyaz 2004). IL-10 ve TGF β kombinasyonu da IgA1 ve IgA2 sekresyonu için B hücrelerini uyarır (Akyol ve ark. 1994). IL-10, antijenle uyarılan T lenfositlerin çoğalmasını azaltır. CD8+ T lenfositlerin çoğalma, etkinleşme ve kemotaksisi ile NK hücre etkinleşmesi, çoğalması ve sitokin üretimi de IL-10 tarafından uyarılmaktadır. Yangısel bir düzenleyici olan NO yapımını azaltan IL-10, makrofajlarda toksik oksijen radikallerinin üretimini azaltır (Önder ve Keskin 2006).

2.6. Antimikrobiyal Peptitler

Antimikrobiyal peptitler doğuştan bağışıklık sisteminin bir parçası olup genlerle kodlanan doğal antibiyotiklerdir. Bu peptitler küçük, katyonik, amfifilik, moleküler ağırlığı ≤ 5 kDa olan, 12-50 amino asit içeren, geniş spektrumlu mikrobisidal aktiviteye sahip moleküllerdir. Antimikrobiyal etkilerinin yanı sıra farklı işlevleri de vardır (Soylu ve Öztürk 2007).

2.6.1. Defensinler

Antimikrobiyal peptitler etkilerini, mikroorganizmaların membranı ile etkileşerek göstermektedirler. Bu şekilde hücrenin dengesini bozarak hücre ölümüne neden olmaktadır. Antimikrobik etkili katyonik peptitlerin pozitif yüklü ve hidrofobik olması bu maddelerin bakteri membranıyla etkileşime girmeleri için çok önemlidir. Gram negatif bakterilerin dış membranında bulunan lipopolisakkarit (LPS) tabakası ve Gram pozitif bakterilerde bulunan ve asidik bir polisakkarit olan lipoteikoik asit, antimikrobiyal peptitlerin bağlanabilmesi için gerekli olan negatif yükü temin eder. Ayrıca bakterilerin fosfolipit yapısındaki iç membranının da negatif yüklü oluşu antimikrobik etkiyi kolaylaştırmaktadır (Hancock 1997).

Memelilerde en önemli antimikrobiyal peptit grubu defensinlerdir. Defensinler katyonik, 30-40 aminoasitten oluşan, arjininden zengin, β -tabakalı katlantı gösteren, moleküler ağırlıkları 3.5-6 kDa arasında olan ve altı sistein rezidüsünün oluşturduğu üç disülfid köprüsü içeren moleküllerdir. Sistein rezidülerine ve disülfid bağlarının yerleşimine göre alfa (α), beta (β) ve teta (θ) defensinler olmak üzere üç alt gruba ayrılırlar (Soylu ve Öztürk 2007).

Defensinler; birçok lökosit ve epitelyum hücresi tarafından üretilen sisteinden zengin endojen antimikrobiyal peptidlerdir (Yağar ve Dönmez 2012). Defensinlerin birçok bakteri, mantar, protozoa ve bazı zarflı virüsleri öldürme ve/veya inaktive etme

yetenekleri bulunmaktadır. Bunun yanı sıra monositler, polimorfonükleer lökositler ve T hücreleri için kemotaktik etki gösterirler ve edinsel immun cevabı güçlendirirler (Soylu ve Öztürk 2007).

2.7. *Plantago Major* (Sinirli ot)

Plantaginaceae (Sinirliotgiller) familyasına ait çok yıllık bir bitkidir. Karadeniz bölgesinde Giresun, Trabzon ve Rize’de yoğun olarak yetişmektedir. *Plantago major* geçmişten günümüze kadar tıbbi amaçlar için çok çeşitli hastalıkların tedavisinde ve son zamanlarda kozmetik sanayinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Okan vd. 2013).

Plantago major yıllardan beri yara iyileşmesinde kullanılır. Halk arasında "sinirli ot" olarak da bilinir. Bitkinin sulu ve metanol ekstraktı ile yapılan farmakolojik çalışmalarda antienflamatuar, antibakteriyel, antioksidan, immun modulator ve antiülserojenik etki gibi birçok etkiye sahip olduğu bildirilmiştir. Bitki içeriğindeki bazı etken maddeler, alkaloidler, kafeik asit türevleri (antiinflamatuvar etkili plantamajoside ve antioksidan etkili acteoside), flavonoidler (antioksidan etkili), iridoid glikozitler (antiinflamatuvar ve antimikrobiyal etkili Aucubin, Aucubigenin) olarak bildirilmektedir (Bingöl vd. 2010). Bu bileşenlerden en önemlilerinden olan baicalein, hispidulin ve türevleri, scutallarein ve plantagininin miktarsal olarak en büyük kısmı oluşturur. Bununla beraber Apigenin-7-glukozit, Homoplantagin, Luteolin-7-glikozit, Luteolin-7-diglikozit, Luteolin 6-hidroksi-4-metoksi-7-galaktozit, Nepetin-7-glikozit de miktarsal olarak diğer flavanoid sınıfındaki bileşenlerdir (Okan vd. 2013).



Şekil 2.2 *Plantago major* (URL-2)

Bitkinin antibiyotik etkisi bilimsel olarak kanıtlanmıştır. Yapılan ilk çalışmalarda sinir otunun antibakteriyel ve antifungal özelliklerinin olduğu ortaya çıkmıştır. Özellikle bitkinin içerdiği klorogenik asit ve neoklorogenik asidin antienflamatuar ve yara iyileştirici özellikleri yapılan in-vivo çalışmalarla gösterilmiştir. Sinirli ot genellikle solunum organları hastalıklarında kullanılmaktadır. Özellikle balgamlanma, öksürük, boğmaca, akciğer astımı ve akciğer tüberkülozunda etkilidir. Yine domuzlarında yapılan bir araştırmada sinir otu bronkodilatör özellikler (akciğer bronşlarını genişletici) göstermiştir. Bunun sinirli otun yapısında bulunan apigenin ve baikalein maddelerinin göstermiş olduğu antienflamatuar ve anti allerjik özellikler ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. Ayrıca *Pl. major*'ün kan şekeri düzeylerini düşürdüğü halk arasında bilinmesine rağmen, konu ile ilişkili fazla çalışma bulunmamaktadır (Choi *et al.* 2008).

2.8.Amaç

Son yıllarda diyabet ile ilgili yapılan çalışmalarda diyabet tedavisinde insüline alternatif olarak bitki ekstraktı takviyelerinin etkisi araştırılmaktadır. Geleneksel olarak halk arasında diyabete karşı kullanılan bitkiler üzerinde yapılan antidiyabetik aktivite çalışmalarında da, çalışılan bitkilerin %81'inde de etki tespit edilmiştir (Aslan ve Orhan 2010).

Bu çalışmada *Pl. major*'un deneysel diyabet oluşturulan ratlarda oral flora ve immunolojik parametreler üzerine olan etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Diyabette bu bitkinin etkinliği ile ilişkili olan çalışmalar yetersizdir. Bu yönü ile bu çalışma bir ilki oluşturacaktır. Ayrıca yapılan bu çalışma, bu bitki ile daha sonra yapılacak olan çalışmalara temel teşkil edecektir.

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Materyal

3.1.1. Deney hayvanı materyali

Bu çalışmada 21-22 haftalık 30 adet 260-350 g ağırlığında erkek Winstar cinsi albino ratlar kullanıldı. Ratlar, 12 saat aydınlık 12 saat karanlık ritminde ışıklandırılan, $22\pm 2^{\circ}\text{C}$ 'deki odalarda, çeşme suyu ve standart pelet yem ile *Pl. major* ekstratı ile beslendi. Çalışma için Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (Karar sayısı: 2014/18).

Ratlar 7 gün su ve standart rat yemi ile adaptasyona bırakıldı. Bu sürenin sonunda glukometre (One Touch Lifescan, America) ile başlangıç açlık kan şekerleri değerleri ölçüldü, vücut ağırlıkları tartıldı. Daha sonra ratlar her grupta 6 hayvan olacak şekilde 5 gruba ayrıldı.

1. Kontrol grubu: Bu grup 6 rattan oluştu ve 4 haftalık deneme boyunca standart yem ve suyla beslendi.

2. *Pl. major* grubu: Bu grup 6 rattan oluştu ve 4 haftalık deneme boyunca standart yemle beslenerek, günlük tüketecekleri su miktarı hesaplanarak rat başına 100 mg/kg ticari *Pl. major* ekstraktı olacak şekilde içme sularına günlük olarak eklendi.

3. Diyabet grubu: Bu grup 6 rattan oluştu. Bu gruptaki hayvanlara diyabet oluşturulmak üzere pH 4,5'deki 0,1 M sitrat tamponu içinde eritilen streptozotosinin (STZ) 65 mg/kg olacak şekilde tek doz intraperitoneal (*i.p.*) olarak enjekte edildi. Enjeksiyondan 7 gün sonra kuyruk veninden ölçülen kan glikoz düzeyi 300 mg/dl ve üzeri olan ratlar diyabetik olarak kabul edilerek sadece diyabet olan hayvanlarla çalışmaya devam edildi. Diyabet olan ratlar 4 hafta boyunca her gün standart yemle ve suyla beslendi.

4. Diyabet+ *Pl. major* grubu: Bu grup 6 rattan oluştu. Bu gruptaki hayvanlara diyabet oluşturulmak üzere pH 4,5 deki 0,1 M sitrat tamponu içinde eritilen streptozotosin'in (STZ) 65 mg/kg olacak şekilde tek doz intraperitoneal (*i.p.*) olarak enjekte edildi.

Enjeksiyondan 7 gün sonra kuyruk veninden ölçülen kan glikoz düzeyi 300 mg/dl ve üzeri olan ratlar diyabetik olarak kabul edilerek sadece diyabet olan hayvanlarla çalışmaya devam edildi. Diabet olan ratlar 4 hafta boyunca her gün standart yemle beslendi ve günlük tüketecekleri su miktarı hesaplanarak rat başına 100 mg/kg *Pl. major* ekstraktı olacak şekilde içme sularına bitki ekstresi günlük olarak eklendi.

5. Diyabet+ insulin grubu: Bu grup 6 rattan oluştu. Bu gruptaki hayvanlara diyabet oluşturulmak üzere pH 4,5 deki 0,1 M sitrat tamponu içinde eritilen streptozotosin'in (STZ) 65 mg/kg olacak şekilde tek doz intraperitoneal (*i.p.*) olarak enjekte edildi. Enjeksiyondan 7 gün sonra kuyruk veninden ölçülen kan glikoz düzeyi 300 mg/dl ve üzeri olan ratlar diyabetik olarak kabul edilerek sadece diyabet olan hayvanlarla çalışmaya devam edildi. Diabet olan ratlar 4 hafta boyunca her gün standart yemle beslendi ve rat başına 1 IU insülin subkutan olarak verildi.

Çalışmada şeker hastalığının oluşumu; ratların kuyruk veninden alınan kan örneklerinde glikoz düzeyinin glukometre (One Touch Lifescan, America) kullanılarak ölçülmesi ile belirlendi. 4 haftalık çalışma periyodunun sonunda, 12 saatlik açlığı takiben, ratlar Etik Kurulun onay vereceği şekilde yapılmış olan genel anestezisi altında kalplerinden kanları alındı.

Ayrıca denemenin başlangıcında, şeker hastalığı oluşturulduktan sonra, deneme sırasında ve deneme sonunda hayvanlardan toplam aerobik mezofilik bakteri sayısının belirlenmesi amacı ile svap örnekleri alındı. Transport besiyerli svaplarla alınan örnekler laboratuvarında serum fizyolojik içerisinde dilue edilerek pleyt count agara ekildi. Ekilen agarlar ekim sonrası 24-48 saat inkube edildikten sonra, besi yerinde oluşan koloniler sayılarak total bakteri sayısı belirlendi. *Pl. major*'ün diyabette immun sistem üzerine olan etkisinin gösterilmesi amacı ile glikoz, insülin, IGF-1, nesfatin-1, TNF- α , IL-10, IL-6, defensin, nesfatin-1 analizleri için kan örnekleri antikoagülsüz tüplere alınarak serum örnekleri elde edildi. Elde edilen serum örnekleri – 20 C de analizleri yapılmaya kadar saklandı.

3.2. Yöntem

3.2.1. Glikoz düzeyinin ölçümü

Kan glikoz düzeylerinin ölçümü, enzimatik kolorimetrik yöntem kullanılarak yapıldı. Serum örnekleri Roche Moduler Sistem otoanalizöründe Roche Diagnostic firmasının reaktifi kullanılarak çalışıldı.

Glikoz düzeyinin ölçümü; glikozun, glikoz oksidaz enzimi katalizörlüğü ile glikonik asit ve H_2O_2 'ye okside edilmesi esasına dayanır. H_2O_2 kromojen peroksidaz enziminin etkisi ile renkli bir bileşiğe oksitlenir. Bu bileşik H_2SO_4 etkisi ile kalıcı kırmızı renk alır. Ölçüm 540 nm'de kolorimetrik olarak yapılır.

3.2.2. İnsülin analizi

Serum insülin düzeyi analizi ticari rat kiti (İnsülin Coat-A-Count kit, YH Biosearch Laboratory, Shanghai Pudong New Area JinHu) kullanılarak ELİSA ile ölçülmüştür.

3.2.3. Sitokin ve antimikrobiyel protein analizi

Serum TNF- α , IL-10, IL-6, defensin düzeyleri analizleri ticari rat kiti (Coat-A-Count kit, YH Biosearch Laboratory, Shanghai Pudong New Area JinHu) kullanılarak ELİSA ile ölçülmüştür.

3.2.5. Nesfatin-1 analizi

Serum nesfatin-1 düzeyi analizi ticari rat kiti (YH Biosearch Laboratory, Shanghai Pudong New Area JinHu) kullanılarak ELİSA ile ölçülmüştür.

3.2.6. IGF-1 analizi

Serum IGF-1 düzeyi analizi ticari rat kiti (IGF-1 Coat-A-Count kit, YH Biosearch Laboratory, Shanghai Pudong New Area JinHu) kullanılarak ELİSA ile ölçülmüştür.

3.2.7. Total bakteri sayımı

Plate count agar besiyeri (Merck), 22,5 g/L olacak şekilde damıtık su içinde ısıtılarak eritilip, otoklavda 121 °C'da 15 dakika sterilize edildi ve 9 cm'lik steril petri kutularına 15'er mL dökülülerek hazırlandı. Hazırlanan besiyeri berrak, çok açık sarımsı renkte ve 25 °C'da pH'sı 7,0±0,2'dir. Transport besiyerli svaplara alınan örnekler laboratuvarında %0,9'luk serum fizyolojik içerisinde on katlı ($\log 10^{-2}$) olacak şekilde dilue edildi. Her bir sulandırmadan ($\log 10$, $\log 10^{-1}$, $\log 10^{-2}$) 0,1 ml alınarak yayma plak yöntemine göre üç paralelli olacak şekilde pleyt count agara (PCA) ekildi. Ekim sonrası agarlar 37 °C'de 24-48 saat inkube edildikten sonra, besi yerinde oluşan olan koloniler sayılarak toplam aerobik mezofilik bakteri sayısı belirlendi.

Plate count agar bileşimi:

Tripton.....	5 g	
Maya ekstraktı.....	2.5 g	pH= 7.0 ±0.2
Glikoz.....	1 g	
Agar.....	15	
Saf su.....	1000cc(lt)	

3.2.8. Kullanılan istatistik yöntemler

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde “SPSS 17.0” paket programı kullanıldı. Gruplar arasındaki istatistiksel farklar student t test kullanılarak değerlendirildi. Elde edilen sonuçlar $X \pm S_e$ olarak verildi. $P < 0,05$ ve altı istatistiksel olarak önemli kabul edildi.

4. BULGULAR

Deneysel olarak streptozotosin ile diyabet oluşturulan ratlarda, *Plantago major*'un immun sistem ve ağız florası üzerine olan etkilerinin araştırılması amaçlanan bu çalışmada, 21 günlük deneme süresi boyunca kullanılan deney hayvanları haftalık olarak tartılarak, deney hayvanlarının haftalık beden ağırlığı düzeyleri Çizelge 4.1'de verilmiştir

Çizelge 4.1 Deneme gruplarındaki ratların haftalık beden ağırlığı düzeyleri

Beden ağırlıkları (g)	Kontrol Grubu n=6	P. major Grubu n=6	Diyabet Grubu n=6	Diyabet + Pl. major Grubu n=6	Diyabet + İnsülin Grubu n=6
0. Gün	289±14	282±14	290±12	269±10	273±13
7. Gün	300±11 ^a	310±11 ^a	264±13 ^{b*}	259±15 ^{b*}	272±14 ^b
14. gün	300±10 ^a	318±10 ^a	269±15 ^{b*}	275±11 ^b	259±16 ^{b*}
21.gün	333±12 ^{a*}	330±12 ^{a*}	280±10 ^{b¶}	284±14 ^{b¶}	251±12 ^{c*}

Not: ^{a, b, c}: Aynı satırda farklı harfleri taşıyan gruplar önemlidir.

^{*,¶}: Aynı sütunda farklı harfleri taşıyan gruplar önemlidir.

Çalışmada 21 günlük deneme süresinin sonunda, diyabet grubu ve diyabet+insülin grubunda ratların beden ağırlıklarında azalma olduğu belirlenmiştir. Diyabet+insülin grubunda bulunan ratların beden ağırlıklarındaki azalma, diyabet grubuna göre anlamlı derecede ($p<0.05$) yüksek bulunmuştur. Kontrol, *Pl. major* ve *Pl. major*+Diyabet gruplarında ise deneme süresi sonunda beden ağırlık artışı gözlenmiştir. Kontrol ve *Pl.major* grupları arasında beden ağırlık artışı bakımından istatistiksel bir fark bulunamamasına karşı; kontrol ve *Pl.major* gruplarındaki beden ağırlığı artışı Diyabet+*Pl. major* grubuna göre anlamlı derecede ($p<0.05$) yüksek bulunmuştur.

Deneysel diyabet oluşturulan ve *Pl. major* ekstratı ile beslenen ratların ağız mukozası total bakteri sayıları Çizelge 4.2'de verilmiştir.

Çizelge 4.2 Deneme gruplarındaki ratların haftalık oral flora total bakterisi sayısı (log10¹kob/ml)

Gruplar(n=6)	0. Gün	7. Gün	14. gün	21.gün
Kontrol	422±12	607±15 ^a	730±10 ^b	952±13 ^c
<i>Pl. major</i>	470±15	630±12 ^a	820±14 ^{b*}	1050±16 ^c
Diyabet	510±16 [*]	1250±13 ^{a*}	1713±12 ^{b[¶]}	1890±10 ^{c*}
Diyabet+<i>Pl. major</i>	505±13 [*]	1026±16 ^{a*}	1582±10 ^{b[¶]}	1764±14 ^{c*}
Diyabet+ İnsülin	480±11	850±15 ^a	1228±12 ^{b[¶]}	1380±14 ^{c[¶]}

Not: ^{a, b, c}: Aynı satırda farklı harfleri taşıyan gruplar önemlidir.

^{*, ¶}: Aynı sütunda farklı harfleri taşıyan gruplar önemlidir.

Çalışmada 21 günlük deneme süresinin sonunda oral mukozanın total bakterisi sayısında tüm gruplarda bir artış olmuştur. Diyabet, diyabet+*Pl. major* ve diyabet+insülin grubunun total bakterisi sayısı kontrol ve *Pl. major* grubuna göre yüksek bulunmuştur. Diyabet+insülin grubunun total bakterisi sayısı, diyabet ve diyabet+*Pl. major* grubuna göre daha düşük bulunmuştur.

Deneyssel diyabet oluşturulan ve *Pl. major* ekstratı ile beslenen ratların kan glikoz, insülin, TNF- α , IL-10, IL-6, IGF-1 ve defensin düzeyleri Çizelge 4.3'de verilmiştir.

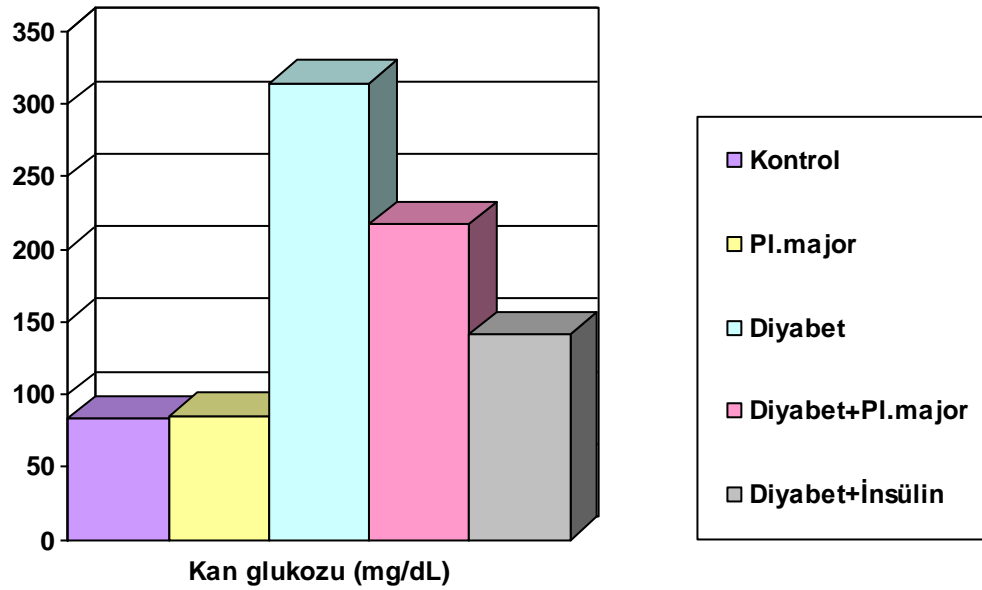
Çizelge 4.3 Deneme gruplarındaki ratların kan glikoz, insülin, TNF- α IL-10, IL-6, IGF-1 ve defensin düzeyleri

Parametreler	Kontrol Grubu n=6	<i>Pl. major</i> Grubu n=6	Diyabet Grubu n=6	Diyabet+ <i>Pl. major</i> Grubu n=6	İnsülin Grubu n=6
Kan Glikoz Düzeyi (mg/dL)	83.4±9.31 ^a	85.1±7.45 ^a	314.5 ±40.2 ^b	216. 9±25.3 ^c	141.5±28.4 ^d
İnsülin (μ U/mL)	28.53±2.61 ^a	26.49±3.05 ^a	14.28±1.23 ^b	22.34±3.52 ^c	17.45±5.34 ^b
TNF- α (pg/mL)	32.76±5.24 ^a	35.45±7.61 ^a	76.82±12.37 ^b	54.13±13.02 ^c	50.25±15.84 ^c
IL-6 (pg/mL)	21.55±9.2 ^a	19.48±6.4 ^a	41.15±8.7 ^b	32.1±7.9 ^c	35.3±5.4 ^c
IL-10 (pg/mL)	15.62±3.0 ^a	14.24±6.2 ^a	10.58±2.8 ^b	12.30±3.1 ^b	11.43±4.3 ^b
IGF-1 (ng/mL)	145.6±25.14 ^a	126.9±31.2 ^a	72.1±23.45 ^b	92.6±14.82 ^c	105.5±25.93 ^c
Defensin (ng/mL)	9.9±1.17 ^a	11.2±2.26 ^a	20.6±4.05 ^b	14.9±3.84 ^c	15.4±5.32 ^c
Nesfatin-1 (ng/mL)	2.59±0.78 ^a	2.71±0.56 ^a	4.95 ±1.08 ^b	3.43±0.86 ^c	3.38±0.71 ^c

Not: ^{a, b, c}: Aynı satırda farklı harfleri taşıyan gruplar önemlidir.

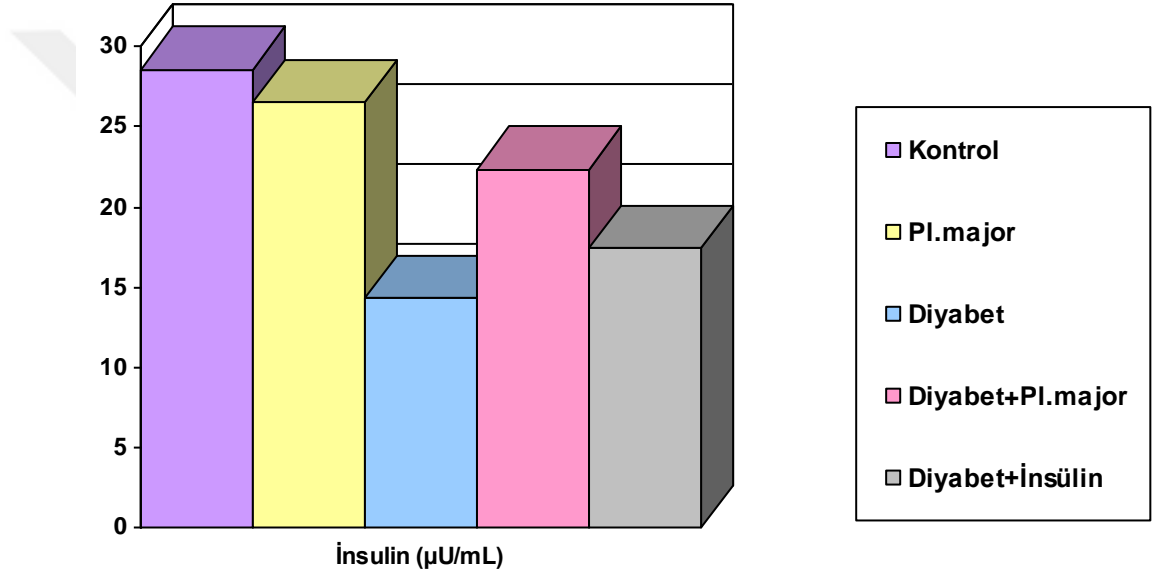
^{*,#}: Aynı sütunda farklı harfleri taşıyan gruplar önemlidir.

Yapılan bu çalışmada kan glukoz düzeyleri; kontrol grubunda ortalama 83,4 mg/dL, *Pl. major* grubunda ortalama 85,1 mg/dL olarak ölçülürken, diyabet grubunda ortalama 314,5mg/dL, diyabet+ *Pl. major* grubunda ortalama 216,9 ve diyabet+insülin grubunda ortalama 141,5 mg/dL olarak ölçülmüştür. Diyabet grubunun kan glukoz değerleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Diyabet+ *Pl. major* grubunun kan glukoz sonuçları diyabet grubundaki ratlara göre daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Diyabet+ *Pl. major* grubunun kan glukoz sonuçları kontrol grubundan, istatistiksel olarak ($p<0,001$) önem düzeyinde yüksek bulunmuştur. Diyabet+ İnsülin grubunun kan glukoz sonuçları diyabet+*Pl. major* grubundaki ratlara göre daha düşük bulunmuştur. Diyabet+ İnsülin grubunun kan glukoz sonuçları kontrol grubundan, istatistiksel olarak ($p<0,001$) önem düzeyinde yüksek bulunmuştur. Kontrol grubu ve *Pl. major* grubu arasında kan glukoz seviyelerinde istatistiksel olarak bir fark bulunamamıştır. (Çizelge 4.3, Şekil 4.1).



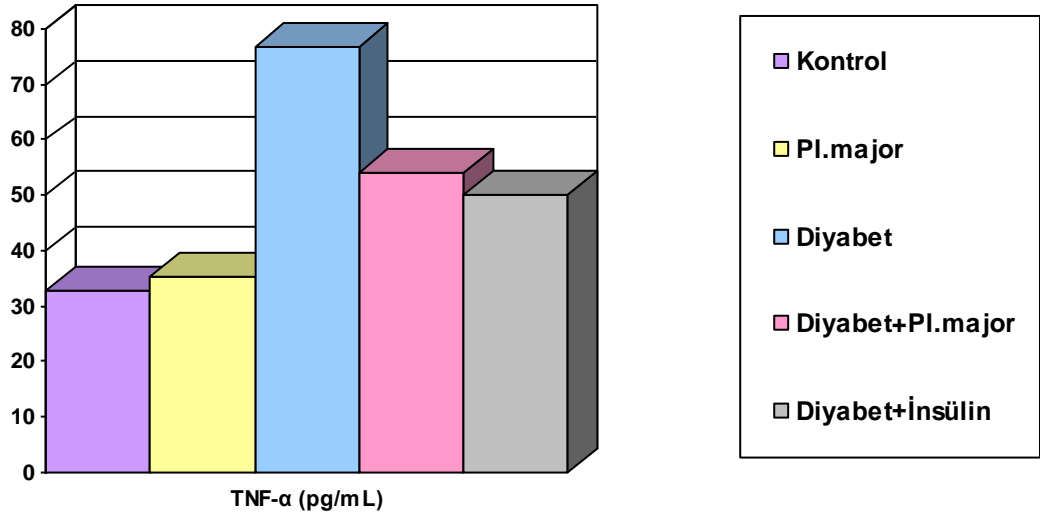
Şekil 4.1 Deneme gruplarındaki ratların kan glukoz düzeyleri

İnsülin düzeyi; kontrol grubunda ortalama 28.53 $\mu\text{U/mL}$, *Pl. major* grubunda ortalama 26.49 $\mu\text{U/mL}$ olarak ölçülürken, diyabet grubunda ortalama 14.28 $\mu\text{U/mL}$, diyabet+*Pl. major* grubunda ortalama 22.34 $\mu\text{U/mL}$ ve diyabet+insülin grubunda ortalama 17.45 $\mu\text{U/mL}$ olarak ölçülmüştür. Diyabet grubunun insülin düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0,001$). Diyabet+ *Pl. major* grubunun insülin sonuçları diyabet ($p<0,01$) ve diyabet+insülin gruplarındaki ratlara göre daha yüksek bulunmuştur. Diyabet+ *Pl. major* grubunun insülin sonuçları kontrol ve *Pl. major* gruplarından düşük bulunmuştur (Çizelge 4.2, Şekil 4.3).



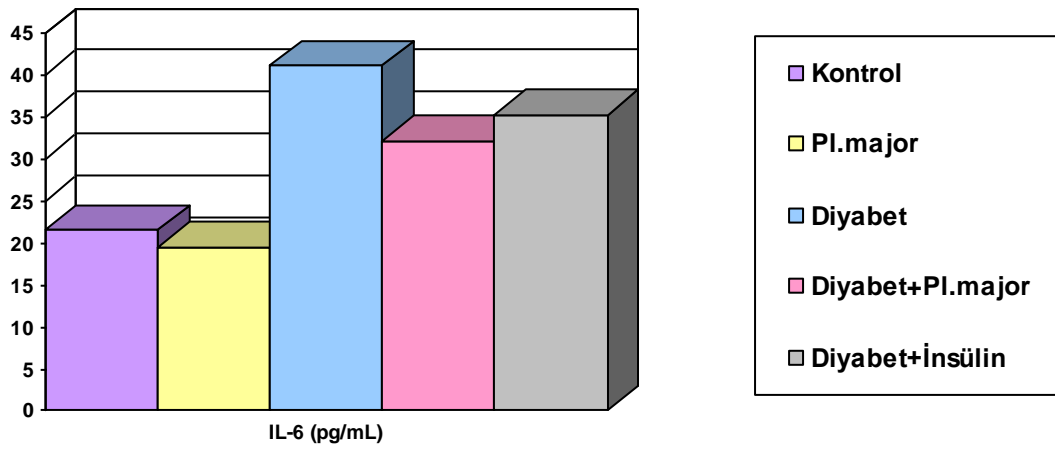
Şekil 4.2 Deneme gruplarındaki ratların insülin düzeyleri

TNF- α düzeyi; kontrol grubunda ortalama 32.76 pg/mL , *Pl. major* grubunda ortalama 35.45 pg/mL olarak ölçülürken, diyabet grubunda ortalama 76.82 pg/mL , diyabet+*Pl. major* grubunda ortalama 54.13 pg/mL ve diyabet+insülin grubunda ortalama 50.25 pg/mL olarak ölçülmüştür. Diyabet grubunun TNF- α sonuçları kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Diyabet+ *Pl. major* ve diyabet+insülin gruplarının TNF- α sonuçları kontrol ve *Pl. major* gruplarındaki ratlara göre daha yüksek bulunmuştur. Diyabet+ *Pl. major* ve diyabet+insülin gruplarının TNF- α sonuçları diyabet grubundan, düşük ($p<0,01$) bulunmuştur (Çizelge 4.3, Şekil 4.3).



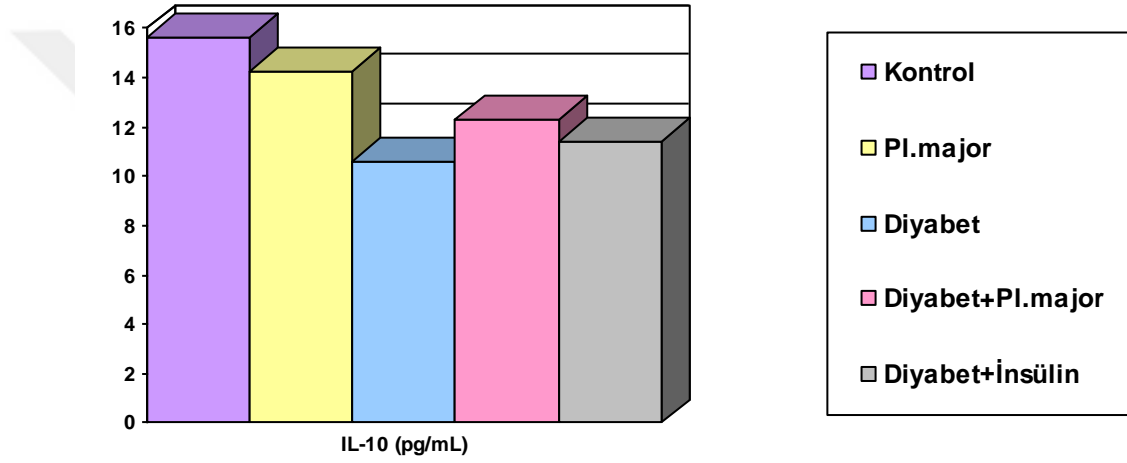
Şekil 4.3 Deneme gruplarındaki ratların TNF-α düzeyleri

IL-6 düzeyi; kontrol grubunda ortalama 21.55 pg/mL, *Pl. major* grubunda ortalama 19.48 pg/mL olarak ölçülürken, diyabet grubunda ortalama 41.15 pg/mL, diyabet+*Pl. major* grubunda ortalama 32.1 pg/mL ve diyabet+insülin grubunda ortalama 35.3 pg/mL olarak ölçülmüştür. Diyabet grubunun IL-6 sonuçları kontrol grubuna göre önemli bir artış göstermiştir ($p < 0,001$). Diyabet+ *Pl. major* ve diyabet+insülin gruplarının IL-6 sonuçları kontrol ve *Pl.major* gruplarındaki ratlara göre daha yüksek bulunmuştur. Diyabet+ *Pl. major* ve diyabet+insülin gruplarının IL-6 sonuçları diyabet grubundan, düşük ($p < 0,01$) bulunmuştur (Çizelge 4.3, Şekil 4.4).



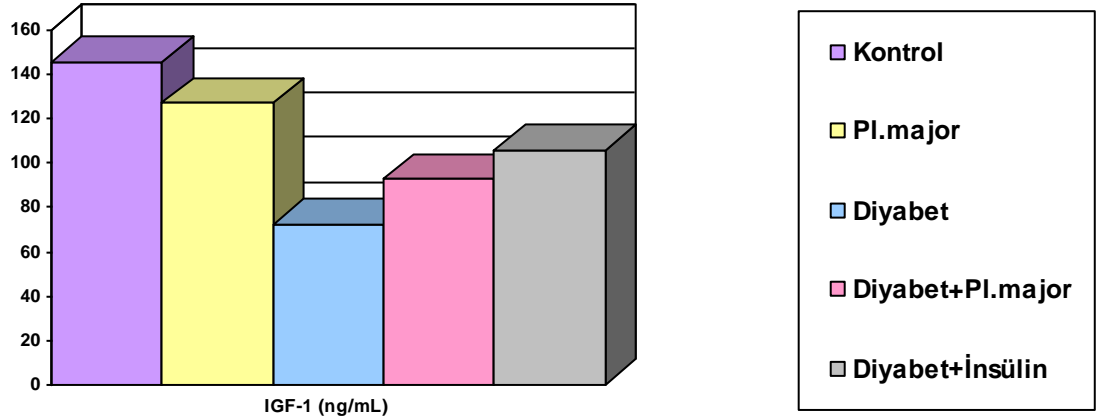
Şekil 4.4 Deneme gruplarındaki ratların IL-6 düzeyleri

IL-10 düzeyi; kontrol grubunda ortalama 15.62 pg/mL, *Pl. major* grubunda ortalama 14.24 pg/mL olarak ölçülürken, diyabet grubunda ortalama 10.58 pg/mL, diyabet+*Pl. major* grubunda ortalama 12.30 pg/mL ve diyabet+insülin grubunda ortalama 11.43 pg/mL olarak ölçülmüştür. Kontrol ve *Pl. major* gruplarının IL-10 sonuçları diyabet ($p<0,001$), diyabet+*Pl. major* ve diyabet+insülin ($p<0,01$) gruplarındaki ratlara göre daha yüksek bulunmuştur. Diyabet, diyabet+*Pl. major* ve diyabet+insülin gruplarının IL-10 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Çizelge 4.3, Şekil 4.5).



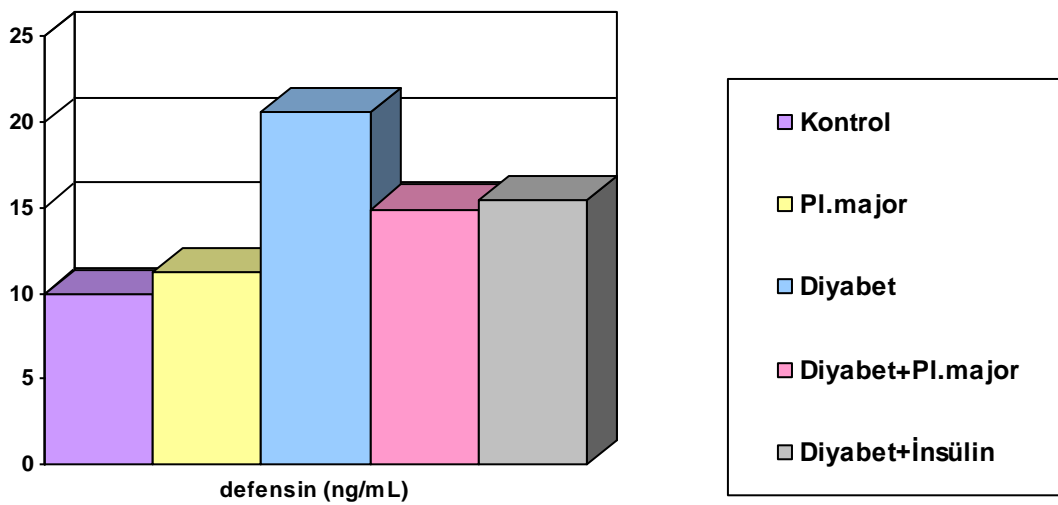
Şekil 4.5 Deneme gruplarındaki ratların IL-10 düzeyleri

IGF-1 düzeyi; kontrol grubunda ortalama 145.6 ng/mL, *Pl. major* grubunda ortalama 126.9 ng/mL olarak ölçülürken, diyabet grubunda ortalama 72.1 ng/mL, diyabet+*Pl. major* grubunda ortalama 92.6 ng/mL ve diyabet+insülin grubunda ortalama 105.5 ng/mL olarak ölçülmüştür. Diyabet grubunun IGF-1 sonuçları kontrol grubuna göre önemli derecede düşük ($p<0,005$) bulunmuştur. Diyabet+ *Pl. major* ve diyabet+insülin gruplarının IGF-1 sonuçları diyabet grubundaki ratlara göre daha yüksek ($p<0,001$) bulunmuştur. Diyabet+ *Pl. major* ve diyabet+insülin gruplarının IGF-1 sonuçları kontrol ve *Pl. major* gruplarından düşük ($p<0,01$) bulunmuştur (Çizelge 4.3, Şekil 4.6).



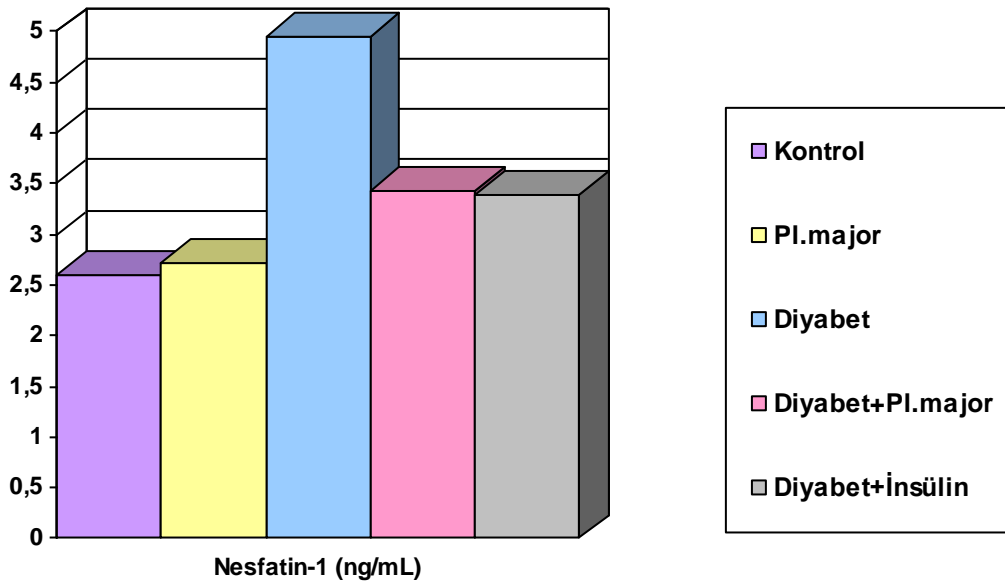
Şekil 4.6 Deneme gruplarındaki ratların IGF-1 düzeyleri

Defensin düzeyi; kontrol grubunda ortalama 9.9 ng/mL, *Pl. major* grubunda ortalama 11,2 ng/mL olarak ölçülürken, diyabet grubunda ortalama 20,6 ng/mL, diyabet+*Pl. major* grubunda ortalama 14.9 ng/mL ve diyabet+insülin grubunda ortalama 15.4 ng/mL olarak ölçülmüştür. Diyabet grubunun defensin sonuçları kontrol grubuna göre yüksek ($p < 0,001$) bulunmuştur. Diyabet+ *Pl. major* ve diyabet+insülin gruplarının defensin sonuçları kontrol ve PL.major gruplarındaki ratlara göre daha yüksek bulunmuştur. Diyabet+ *Pl. major* ve diyabet+insülin gruplarının defensin sonuçları diyabet grubundan, düşük ($p < 0,01$) bulunmuştur (Çizelge 4.3, Şekil 4.7).



Şekil 4.7 Deneme gruplarındaki ratların defensin düzeyleri

Nesfatin-1 düzeyi; kontrol grubunda ortalama 2.59 ng/mL, *Pl. major* grubunda ortalama 2.71 ng/mL olarak ölçülürken, diyabet grubunda ortalama 4.95 ng/mL, diyabet+*Pl. major* grubunda ortalama 3.43 ng/mL ve diyabet+insülin grubunda ortalama 3.38 ng/mL olarak ölçülmüştür. Diyabet grubunun nesfatin-1 seviyesi kontrol grubuna göre yüksek ($p<0,001$) yüksek bulunmuştur. Diyabet+ *Pl. major* ve diyabet+insülin gruplarının nesfatin-1 sonuçları kontrol ve *Pl. major* gruplarındaki ratlara göre daha yüksek bulunmuştur. Diyabet+ *Pl. major* ve diyabet+insülin gruplarının nesfatin-1 düzeyleri diyabet grubuna göre düşük ($p<0,01$) bulunmuştur (Çizelge 4.3, Şekil 4.7).



Şekil 4.8 Deneme gruplarındaki ratların nesfatin-1 düzeyleri

5.TARTIŞMA

Diabetes mellitus, vücutta çeşitli rahatsızlıklara hatta ölüme yol açabilecek, hiperglisemi ile seyreden sistemik bir metabolik hastalıktır. Diyabet tedavisinde yeni alternatif ürünlerin belirlenmesine katkı sağlamak amacı ile yapılan bu çalışmada, STZ ile deneysel olarak diyabet oluşturulan ratlarda *Pl.major* ekstraktının etkisi incelenmiştir.

Çalışmamızda, deney gruplarındaki ratların haftalık beden ağırlıkları, Çizelge 4.1’de görüldüğü gibi, 21 günlük deneme süresi sonunda diyabet grubunda ve diyabet+ insülin grubunda, kontrol, *Pl. major* ve diabet+*Pl. major* grubuna göre anlamlı olarak azalmıştır. DM’un katabolik yolları uyarmasının bir göstergesi olarak beden ağırlığının azaldığı ve bu bağlamda, insülin hormonunun beden ağırlığındaki azalmayı engellediği veya düzelttiği bilinmektedir (Pfaffman *et al.* 1980). Karaciğer ve kaslardaki glikojen depolarının tüketilmesi ve insülin yetersizliğine bağlı olarak glikoz oksidasyonunun bozulması, karbonhidrat olmayan kaynakların kullanımını zorunlu kılar. Böylece yağ ve protein yıkımı artar. Diyabette görülen zayıflamanın temel nedeni, hücrelerin glikozu yeterince kullanamamasıdır (Gannog 1995). Çalışmamızdan elde edilen veriler, *Pl. major*’un diyabetli ratların canlı ağırlığını, diyabetin lipolitik etkilerine karşı yeterli düzeyde olmasa da koruduğunu düşündürmektedir.

Diyabet hastalarında çok erken yaşlarda görülen diş kaybının esas sebebinin periodontal hastalık olduğu ifade edilmiştir. Diyabette periodontal hastalıkla birlikte gözlenen oral bulgular damar değişiklikleri, anormal kollojen metabolizması, oral mikrobiyal florasında değişiklikler ve anormal savunma mekanizması şeklinde özetlenebilir (Özsoy vd. 2003). 21 günlük çalışmada ki deneme gruplarının ağız mukozası total bakteri sayı değişiklikleri Çizelge 4.2’de görüldüğü gibidir. Tüm grublarda total bakteri sayılarında bir artış söz konusudur, bunun nedeninin ratların ağız ve diş temizliği sağlanmadığından dolayı olduğu düşünülmektedir. Diyabet, diyabet+*Pl. major* ve diyabet+insülin gruplarının total bakteri sayıları kontrol ve *Pl. major* grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Bu artış diyabetli hastalarda ki oral flora değişikliğine bağlanmıştır. Cianter *et al.* 2005 yaptıkları çalışmada diyabeti ve periodontitisi olan bireylerin ilgili bölgedeki Capnocytophaga spp. gibi mikroorganizmaların sayısını diyabeti olmayan

periodontitisli bireylerden daha fazla bulmuşlardır. Diyabet+insülin grubunun total bakteri sayısı diyabet ve Diyabet+*Pl. major* grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Kontrol altında olan diyabet, diş hastalıkları bakımından predispoze faktör teşkil etmediğinden (Öztürk ve Keskin 2003) dolayı insülin ile kontrol altına alınmaya çalışılan diyabetli ratlarda total bakteri sayısı daha az artış göstermiştir. *Pl. major* ekstraktının total bakteri sayısını üzerinde azaltıcı etki göstermediği belirlenmiştir.

Yapılan çalışmada diyabetli ratlar ile *Pl. major* takviyesi verilen ratlarda karbonhidrat metabolizması belirteçlerinin düzeyleri de belirlenmiştir. *Pl. major* ekstraktı verilen diyabetli ratların kan glikoz ($p<0.05$) ve insülin ($p<0,001$) düzeyleri diyabet grubundaki ratlara göre düşük bulunmuştur (Çizelge 4.3). Çalışmada *Pl. major* takviyesi yapılan diyabetli ratlarda serum glikoz ve insülin düzeylerinde belirlenen değişimlerin *Pl.majorün* pankreas hücrelerinden insülin stimülasyonunu ve hücrelerde reseptör düzeyinde insülin etkinliğini arttırmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir.

IGF-1 insanlarda büyümeyi sağlamanın yanında karbonhidrat metabolizmasında yer aldığı ve kan glukoz düzeyinde düşüğe neden olduğu bilinmektedir (Şen vd. 2009). Yapılan bazı çalışmalarda IGF-I'in böbrek hipertrofisi ve hiperfonksiyonu gibi diyabetik böbrek hastalıklarının gelişiminde mediator olduğuna dikkat çekilmiştir (Flyvbjerg *et al.* 1999). Bhaumick *et al.* 1986 hamileler üzerinde yaptıkları çalışmada diyabetli hamilelerin IGF-I düzeylerini non-diyabetik hamilelerden önemli derece düşük bulmuşlardır. Tunçdemir ve Öztürk (2002) yaptıkları çalışmada; yeni doğan diyabetik sıçan grubunda serum IGF-1 düzeyinin, sağlıklı kontrol grubuna oranla azaldığını tespit etmişlerdir. Benzer olarak Şen vd. (2009) diyabetlilerde serum IGF-1 düzeylerinin kontrol grubuna göre düşük olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada da benzer olarak diyabetli ratlarda IGF-1 seviyeleri kontrol grubuna göre düşük bulunmuş olup, *Pl. major* ile tedavi edilen diyabet+*Pl. major* grubunda ise diyabetli ratlara göre yüksek bulunmuştur.

Sitokinler, doğal ve edinsel immunitenin efektör fazları sırasında yapılır, immun ve inflamatuvar cevabı düzenler ve aracılık ederler. (Akyol ve ark. 1994). TNF- α , IL-1 ve

IL-6 gibi sitokinler; kemotaksis başta olmak üzere inflamatuvar yanıtın başlatılması ve devam ettirilmesinde önemli etkileri olan sitokinlerdir. Diyabetin tüm komplikasyonlarında aracı ve düzenleyici rolleri vardır (Yegin et al, 2013). Yapılan bu çalışmada diyabet grubunun TNF- α ve IL-6 düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek; IL-10 düzeyi ise düşük bulunmuştur. Diyabet+*Pl. major* grubu TNF- α ve IL-6 düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek, diyabet grubuna göre düşük bulunmuştur. Diyabet+ *Pl. major* grubunun IL-10 düzeyleri ise kontrol grubuna göre düşük bulunmuş olup, diyabet grubuyla arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Diyabet+ *Pl. major* grubu ile diyabet+insülin grubunun TNF α , IL-6 ve IL-10 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Spranger *et al.* (2003) Tip 2 diyabetin gelişiminde sitokinlerin rolünü araştıran prospektif çalışmalarında dolaşımdaki inflamatuvar sitokinlerin diyabetin gelişimini modifiye ettiklerini ileri sürmüşlerdir. Yapılan bazı çalışmalarda streptozosin ile diyabet oluşturulan fareler üzerinde yaptıkları çalışmada serum TNF- α , IL-1, IL-2, IL-6 ve IL-10 seviyelerinde herhangi bir değişim bulamamışlardır (Yegin *et al.* 2013). Bunun aksine Al-Shukaili *et al.* (2013) çalışmalarında diyabet hastalarında kontrol grubuna göre; IL-6 ve TNF- α düzeylerinde azalma, IL-10 düzeyinde ise artış tespit etmişlerdir. Yapılan bir diğer çalışmada hem diyabet hem de bozulmuş glikoz toleransı olan bireylerin (her iki cins) dolaşımındaki TNF- α düzeylerini normal kişilerle karşılaştırdıklarında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır (Sargın vd. 2002). Türken vd. (2015) yapmış olduğu çalışmada benzer şekilde DM hastalarının serum TNF- α değerlerini kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulmuşlardır. DM hastalarında bulunan yüksek TNF- α değeri, bu molekülün hastalığın patogenezinde rol oynadığını düşündürmektedir (Sargın vd. 2002).

Diyabetik nefropatinin kontrol altına alındığı olgularda pro-enflamatuvar bir sitokin olan IL-6'nın serum düzeylerinin azaldığı (Choudhary and Ahlawat 2008), ancak hiperglisemik durumlarda IL-6'nın insülin sinyalini bozarak damar endotelinde Nitrik oksit (NO) üretimini arttırdığı belirtilmiştir (Andreozzi *et al.* 2007). Türken vd. (2015) çalışmalarında DM hastalarının serum IL-6 değeri ile kontrol grubu bireylerinin serum IL-6 değerleri arasında anlamlı fark bulamamışlardır. Bunun aksine, Çürüksulu vd.

(2005) diyabet hastalarında serum hs-CRP ve IL-6 düzeylerini kontrol grubuna göre yüksek bulmuşlardır. Benzer şekilde Margues-Vidal *et al.* (2013) diabet hastalarında kontrol grubuna göre IL-6 ve TNF- α seviyelerinde artış bulmuşlardır.

Yegin *et al.* (2013) diyabet oluşturulan ratlar üzerinde yaptıkları çalışmada diyabet grubunda TNF- α düzeyinin kontrol grubuna göre arttığını belirlemelerine rağmen, IL-10 düzeylerinin gruplar arasında farklılık göstermediğini bulmuşlardır. Yaghini *et al.* (2011) diyabet hastaları üzerinde yaptıkları çalışmada IL-10 düzeyini diyabet grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulmuşlardır. Bunun aksine bu çalışmada diyabet grubundaki IL-10 düzeyini kontrol grubuna göre azalmış bulunmuştur. Diyabet+*Pl. major* grubunda ise IL-10 düzeyi diabet grubuna göre istatistiksel olarak önem taşımayan bir artış söz konusudur. Benzer şekilde Eric *et al.* (2002) diyabet hastalarının IL-10 seviyesini kontrol grubuna göre düşük bulmuşlardır. Bu çalışmalar baz alındığında düşük serum IL-10 seviyesinin diyabet için risk faktörü olduğu düşünülmektedir. Çalışmada *Pl. major*'un diyabetli ratlarda TNF- α , IL-6 ve IL-10 seviyelerini insülin benzeri etki göstererek düzenlediği düşünülmektedir.

Memelilerde en önemli antimikrobiyal peptid grubu olan defensinin, diyabet patogenezinde ve komplikasyonlarında önemli rol oynadığı ve diyabet hastalarında plazma defensin seviyelerinin sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Soylu ve Öztürk 2007, Németh *et al.* 2014). Froy *et al.* (2006) da rat defensin seviyelerini diyabet grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulmuşlardır. Yapılan çalışmalarla benzer şekilde bu çalışmada da diyabet grubunda defensin seviyesi kontrol grubuna göre yüksek iken; diyabet+*Pl. major* ve diyabet+insülin gruplarında ise diyabet grubuna göre daha düşük olarak belirlenmiştir. Diyabet+*Pl. major* grubunda belirlenen düşük defensin düzeyi, *Pl. major*'un diyabette defensin düzeyi üzerinde düşürücü etkisinin olduğunu düşündürmektedir.

Nesfatin-1 beyin sapı ve hipotalamik çekirdek ve beyin sapından salgılanan; beslenme davranışını ve glukoz hemostazını kontrol eden son dönemlerde tanımlanan bir anoreksik polipeptittir. İştah düzenini, ağırlık kaybını ve malnütrisyonu olumsuz yönde

etkiler (Anwar *et al.* 2014). Yapılan bazı çalışmalarda Bunun aksine yaptıkları çalışmada diabetli hastalarda plasma nesfatin-1 düzeylerinin kontrol grubuna göre düşük bulunmasına (Li *et al.* 2010, Liu *et al.* 2014) rağmen, Zhang *et al.* (2012) yaptıkları çalışmada plazma nesfatin-1 seviyesi diabet ve bozulmuş glikoz toleransı olan gruplarda kontrol grubuna göre daha yüksek bulmuşlardır. Benzer olarak bu çalışmada da diyabet grubu nesfatin-1 düzeyleri diğer gruplara göre yüksek bulunmuştur. Ayrıca Diyabet+*Pl. major* grubu nesfatin-1 düzeyleri ise kontrol grubuna göre yüksek, diyabet grubuna göre düşük bulunmuştur. Diyabet+*Plantago major* grubu ile diyabet+insülin grubunun nesfatin-1 düzeyleri arasında istatikselsel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu durumun *Pl. major*'un insülin benzeri etki göstererek, glikoz metabolizmasının düzenlenmesi ve beden ağırlığındaki azalmayı engellemesi ile ilişkili olabilir.

6. SONUÇ

Doğal kaynakların diyabet tedavisinde kullanılması ve bu kaynaklardan hareketle yeni ilaç moleküllerinin geliştirilmesi çalışmaları 20. yüzyılın ilk çeyreğinde başlamıştır. Günümüzde 400'den fazla bitki ve 120'den fazla doğal kaynaklı ürünün yanı sıra birçok vitamin ve mineral diyabet hastaları tarafından tedaviye destek amacıyla kullanılmaktadır (Aslan ve Orhan 2010). Bitkiler her zaman için önemli bir ilaç kaynağı olmuştur ve günümüzde kullanılan ilaçların büyük bir kısmı doğrudan veya dolaylı olarak bitkisel kaynaklardan elde edilmektedir. Diyabet tedavisinde insülin ve çeşitli sentetik anti-diyabet ilaçlar kullanılmaktadır (Irudayaraj *et al* 2012).

Plantago major'un antiinflamatuvar, antibakteriyel, antioksidan, immun modulator ve antiülserojenik etki gibi birçok etkiye sahip olduğu bildirilmiştir. Bitki içeriğindeki bazı etken maddeler, alkaloidler, kafeik asit türevleri (antiinflamatuvar etkili plantamajoside ve antioksidan etkili acteoside), flavonoidler (antioksidan etkili), iridoid glikozitler (antiinflamatuvar ve antimikrobiyal etkili Aucubin, Aucubigenin) olarak bildirilmektedir (Bingöl vd. 2010).

Bu çalışma ile; diyabette *Pl. major* uygulanmasının insülin benzeri etki göstererek, kan glikoz düzeyi ile immun sistemi düzenlediği, fakat ağız florası üzerinde etkili olmadığı belirlenmiştir. Çalışmadan elde edilen verilerin ışığında; *Plantago major*'ün ileriki yıllarda insülin direnci ve diyabet tedavisinde takviye olarak kullanılabileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- Abbas, AK., Litchman, AH. 2007. Temel İmmünoloji. İstanbul Medikal Yayıncılık, 1. baskı, 1-20.
- Akan, E. 1992. Genel Mikrobiyoloji ve İmmunoloji. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi yayınları, 16.
- Akkan, G. 2016 Sitokinler. Erişim adresi: <http://www.ctf.edu.tr/farma/sitokingokhan.pdf> Erişim tarihi: 29.08.2016
- Akyol, G., Şengil, A.Z., Baysal, B. 1994. İnterlökinler. S.Ü.Tıp Fakültesi Dergisi, 10 (1), 117-123.
- Al Shamsi, M., Amin, A. and Adeghate E. 2006. Effect of vitamin C on liver and kidney functions in normal and diabetic rats. Annals New York Academy of Sciences. 1084: 371-390.
- Ahmed Al-Shukaili, A., Al-Ghafri, S., Al-Marhoobi, S., Al-Abri, S., Al-Lawati, J. and Al-Maskari, M. 2013. Analysis of Inflammatory Mediators in Type 2 Diabetes Patients. Hindawi Publishing Corporation International Journal of Endocrinology, Article ID 976810, 7 pp.
- Algül, S. ve Özçelik, O. 2012. Obezite tedavisini için umut verici yeni bir peptid: Nesfatin-1. F. Ü. Sağ. Bil. Tıp Derg. 26(3); 1143-148.
- Alp, E., Yar, AS., Mohebbatikaljahi, H., Demirci, H., Yetkin, İ. ve Menevşe, ES. 2012. Türk toplumunda TNF- β Ncol (A252G) gen polimorfizmi ile tip I diabetes mellitus arasındaki ilişki. Türk Biyokimya Dergisi, 37(3); 245-250.
- Altıntaş, A., Kantarcı, O., Siva, A. 1995. Multiple sklerozda sitokinlerin rolü. Türk Nörol Derg; 4: 167-71.
- American Diabetes Association (ADA). Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes care. 2004; 27: 5-10.
- Andreozzi, F., Laratta, E., Procopio, C., Hribal, MA., Sciacqua, A., Perticone, M., Miele, C., Perticone, F. and Sesti, G. 2007. İnterleukin-6 impairs the insulin signaling pathway, promoting production of nitric oxide in human umbilical vein endothelial cells. Molecular and Cellular Biology, 27: 2372-2383.
- Anwar, GM., Yamamah G., Ibrahim, A., El-Lebedy, D., Farid, TM. and Mahmoud, R. 2014. nesfatin-1 childhood and adolescent obesity and its association with food intake, body composition and insulin resistance. Regulatory Peptides; 188 21-24.
- Aslan, M. ve Orhan, N. 2010. diyabet tedavisinde kullanılan bitkisel ürünler ve gıda destekleri. Mised 23-24; 27-38.
- Aydin, S. 2013. Multi-functional peptide hormone NUCB2/ nesfatin-1. Endocrine, 44:312-325.
- Beyaz, F. 2004. B Lenfositlerin Gelişimi, Fonksiyonları ve Histokimyasal Özellikleri. Erciyes Üniv Vet Fak Derg, 1 (1), 67-72.
- Bhaumick, B., Danilkewith, AD. and Bala, RM. 1986. Insulin-like growth factors (IGF) I and II in diabetic pregnancy: suppression of normal pregnancy-induced rise of IGF-I. Diabetologia, 29;792-797.
- Bilgehan, H. 1993. Temel Mikrobiyoloji ve Bağışıklık Bilimi. 6. Baskı, Barış Fakülteler Kitabevi.
- Bingöl, NT., Karlı, MA., Aldemir, R., Yılmaz, O. ve Türel, İ. 2010. Etli piliçlerin yemlerine katılan *Plantago major* ekstraktının performans ve karkas özellikleri üzerine etkisi. YYU Veteriner Fakültesi Dergisi, 21(1); 49-53.

- Choi, SY., Jung, SH., Lee, SL., Park, KW., Yun, BS. and Lee, KW. 2008. Glycation inhibitory activity and the identification of an active compound in *Plantago asiatica* extract. *Phytother. Res.* 22; 323–329.
- Choudhary, N. and Ahlawat, RS. 2008. Interleukin-6 and C-Reactive protein in pathogenesis of diabetic nephropathy new evidence linking inflammation, glycemic control, and microalbuminuria. *IJKD*, 2: 72-79.
- Cianter, M., Gilthorpe, MS., Hurel, SJ., Newman, HN., Wilson, M. and Spratt, DA. 2005. Capnocytophage spp. In periodontitis patients manifesting diabetes mellitus. *Journal of Periodontology*. 76(2); 194-203.
- Collin, H.L., Uusitupa, M., Niskonen, L., Koluisto, A.M., Markkanen, H. and Meurman, J.H. 1998. Caries in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 85; 680-5.
- Çürüksulu, H., Güvenen, G., Aral, H., Gültekin, D., Nartop, F., Başaran, NA. ve Uzun, O. 2005. Diyabetik ayak komplikasyonu bulunan ve bulunmayan DM’li hastalarda serum interlökin-6 ve HS-CRP düzeyleri. *Med Bull Haseki*, 43;
- Dinççağ, N. ve Aren, G. 1993. Diyabetli hastalarda ağız-diş sorunlarına yaklaşım. *İ. Ü. Diş Hekimliği Fakülte Dergisi*, 27(2); 112-113.
- Erdoğan, G. 2005. Kologlu Endokrinoloji Temel ve Klinik 2. baskı. Exel, EV., Gussekloo, JG., Craen, AJM., Frölich, M., Wiel, ABV. and Westendorp, RGJ. 2002. Low production capacity of interleukin-10 associates with the metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes*, 51(4); 1088-1092.
- Farnsworth, NR., Akerev, O. and Bingel, AS. 1985. *The Bulletin of WWHO*. 63; 9865-9871.
- Flyvbjerg, A., Hill, C. and Logan, A. 1999. Pathophysiological rol of growth factors in diabetic kidney disease: focus on innovative therapy. *TEM Vol.* 10(7); 267-271.
- Gannog W.F. 1995. *Tıbbi fizyoloji. Çeviren: Doğan, A. Barış Kitapevi, İstanbul.*
- Güner, İ., Özmen, D., Bayındır, O. 1997. *Stokinler. T Klin J Med Sci.* 17: 65-74.
- Güneş, H. 1999. *Sitokinlerin Hücre Döngüsü Üzerinde Etkileri. Tr. J. Of Biology*, 23. 283-292.
- Hancock, RE. 1997. The bacterial outer membrane as a drug barrier. *Trends Microbiol*, 5:37.
- Harbili, S. 2008. İnsülin benzeri büyüme faktörleri (IGF): Egzersiz metabolizması ve kas dokusu üzerine etkileri. *Genel Tıp Derg*, 18(4); 177-184.
- Huang, TT., Tseng, FY., Liu, TC., Hsu, CJ. and Chen, YS. 2005. Deep neck infection in diabetic patients: Comparison of clinical picture and outcomes with nondiabetic patients. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 132,943–7.
- Irudayaraj, S.S., Sunil, C., Durairamian, V. and Ignacimuthu, S. 2012. Antidiabetic and antioxidant activities of *Toddalia asiatica* (L.) Lam. leaves in streptozotocin induced diabetic rats. *J. Ethnopharmacol.*, 143:515–523.
- Keleş, M. ve Türkeli, M. 2005. İnsülin benzeri büyüme faktörü sistemi ve kanser. *Tıp Araştırmaları Dergisi*, 3(2); 39-43.
- Li, QC., Wang, HY., Chen, X., Guan, HZ. and Jiang, 2010. ZY. Fasting plazma levels of nesfatin-1 in patients type 1 and type 2 diabetes mellitus and nutrient-related fluctuation of nesfatin-1 level in normal humans. *Regulatory peptides*, 159; 72-77.
- Karagül, H., Altıntaş, A., Fidancı, UR. ve Sel, T. 2000. *Klinik Biyokimya. Medisan yayınları.* 110-117.
- Konukoğlu, D., Turhan, MS. 2005. Anjiogenezin Temel Moleküler Mekanizmaları ve Tümör Anjiogenezini. *Cerrah Paşa Tıp Dergisi*, 36(1), 339-342.

- Kumar, V., Abbas, AK., Fausto, N., Mitchell, RN. 2008. Robbin's Temel Patoloji. Nobel Tıp Kitabevi, 8. Baskı, 49,108-119.
- Liu, F., Yang, Q., Gao, N., Liu, F. and Chen, S. 2014. Decreased plasma nesfatin-1 level is related to the thyroid dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. Hindawi Publishing Corporation Journal of Diabetes Research, Article ID 128014, 5 pages.
- Marques-Vidal, P., Bastardot, F. and Kanel, RV. 2013. Association between circulating cytokine levels, diabetes and insulin resistance in a population-based sample. Clinical Endocrinology, 78(2); 232–241.
- Németh, BC., Várkonyi, T., Somogyvári, F., Lengyel, C., Fehértemplomi, K., Nyiraty, S., Kempler, P. and Mándi, Y. 2014. Relevance of α -defensins (HNP1-3) and defensin β -1 in diabetes.
- Okan, OT., Varlıbaş, H. Öz, M. ve Deniz, İ. 2013. Antioksidan analiz yöntemleri ve Doğu Karadeniz Bölgesinde antioksidan kaynağı olarak kullanılabilir odun dışı bazı bitkisel ürünler. Kastamonu Üni. Orman Fakültesi Dergisi, 13 (1);48-59.
- Önder, F., Keskin, E. 2006. İnterlökinlerin biyolojik etkileri. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 9 (1), 127-138.
- Özsoy, N., Bostancı, H. ve Ayvalı, C. 2003. Alloksan diyabetin sıçanlarda dişeti dokusuna etkisi. GÜ Dişhek Fak Derg, 20(2): 35-41.
- Öztürk, A. ve Keskin, A. Diş hekimliğinde tıbbi sorunlar. 2003. Ankara. 6. baskı, 112-120.
- Öztürk, FY. ve Altuntaş, Y. 2015. Gestasyonel diabetes mellitus. Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni, 49(1); 1-10.
- Pamela, C. 1994. Lippincott's Illustrated Review Biochemistry. Ed: Champe and Richard A, Harvey J.B. Lippincott company, PA, 269-277.
- Pedersen, O., Bak, JF. and Andersen, PH. 1990. Evidence against altered expression of GLUT 1 or GLUT 4 in skeletal muscle of patients with obesity or NIDDM. Diabetes, 39; 865-70.
- Pfaffman, M.A., Hilman, R. and Darby, A. 1980. Contractile and relaxing activity of arterial smooth muscle from streptozotocin-diabetic rats. Research Communications in Chemical Pathology and Pharmacology, Vol. 30, 283- 299 .
- Sargin, H., Demirbaş, B., Güler, S., Çakır, B., Karakurt, F., Önde, U., Gürsoy, G. ve Aral, Y. 2002. Tıp 2 diabetes mellitusta tümör negroz faktörü- α ile insülin rezistansı arasındaki ilişki. Türkiye Tıp Dergisi, 9(1); 9-14.
- Spranger, J., Kroke, A., Mohlig, M., Hoffman, K., 2003. Bergman, MM. and Ristow, M. Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes:results of the prospective population-based European prospective investigation inta cancer and nutrition(EPIC)-postdam study. Diabetes, 52; 812-7.
- Stengel, A. and Taché, Y. 2010. Nesfatin-1-role as possible new potent regulator of food intake. Regul Pept, 9;163(1-3):18-23.
- Stengel, A. and Taché, Y. 2011. Minireview: nesfatin-1--an emerging new player in the brain-gut, endocrine, and metabolic axis. Endocrinology, 152(11); 4033-8.
- Soylu, ÖB. ve Öztürk, Y. 2007. defensinler ve *H. pylori* enfeksiyonundaki rolleri. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 215-221.
- Sözbilir, NB. ve Bayşu. 2008. Biyokimya. Güneş Tıp kitabevi, 335-357.
- Tierney, LM., McPhee, SJ. and Papadakis, MA. 2007. Current Medical Diagnos and Treatment 44th. Lange Medical Books/McGraw –Hill.

- Tunalı, M., Erşahan, Ş. ve Aydınbelge, M. 2014. Periodontal hastalık ile diyabet arasında çift yönlü ilişki. Sağlık Bilimleri Dergisi, 23(1); 28-38.
- Türken, M., Yılmaz, S., Çolpan, L., Aydınol, B. ve Tuzcu, AK. 2015. Tip I diyabetli erişkinlerde D vitamini eksikliğinin serum sIL-2R, IL-6 ve TNF-alfa düzeyleri üzerine etkisi. Dicle Tıp Dergisi. 42(4); 432-437.
- Yağar, S. ve Dönmez, A. 2012. Sepsis ve genetik polimorfizmler. Yoğunbakım Dergisi
URL: http://www.yogunbakimdergisi.org/managete/fu_folder/2012-01/html/2012-10-1-009-018.htm
- Yegin, SÇ., Yur, F. and Ceylan, E. 2013. Effect of lycopene application in rats with experimental diabetes using lipoprotein, paraoxonase and cytokines. J Membrane Biol, 246; 621-626.
- Zhang, Z., Li, L. Yang, H., Boden, G. and Yang, G. 2012. Increased plasma levels of nesfatin-1 in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 120;91-95.
- URL-1. 2016: <https://cuentos-cuanticos.com/2015/02/04/descueceme-los-huevos/>
- URL-2. 2016: <http://www.naturallybytrisha.com/trisha-s-blog/plantain-plantago-major/>

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Aynur AKÇAY
Doğum yeri : Bulancak/GİRESUN
Doğum tarihi : 17.01.1986
Medeni hali : Bekar
Yabancı Dili : İngilizce
Adres : Çankırı Karatekin Üniversitesi Sağlık, Kültür ve
Spor Daire Başkanlığı Uluyazı Kampüsü
ÇANKIRI
Tel İş: (376) 218 95 31-7835
Cep: (506) 881 23 05
E-posta : dtaynurakcay@gmail.com.tr
aynurakcay@karatekin.edu.tr

Eğitim durumu (Kurum ve yıl)

Lise : Bulancak Lisesi, Yabancı Dil Ağırlıklı Lise –
1999/2003
Lisans : Atatürk Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi
2004/2009
Yükseklisans : Çankırı Karatekin Üniversitesi- Fen Bilimleri
Enstitüsü-Biyokimya A.B.D. – 2013/2016

Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yıl

ÇANKIRI KARATEKİN ÜNİVERSİTESİ-Sağlık Kültür ve Spor Daire Başkanlığı- Diş
Tabibi, Sağlık Şube Müd. V 23.09.2009/.....