



T.C.
KAFKAS ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOMÜHENDİSLİK ANABİLİM DALI



**STREPTOZOTOSİN İLE DENEYSEL DİYABET OLUŞTURULAN
RATLARDA *Rumex crispus* EKSTRAKTININ ANTIOKSİDAN SİSTEM ve
LİPİT PROFİLİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN BELİRLENMESİ**




**Özgen ÇELİK
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. Evren KOÇ**

**ŞUBAT-2018
KARS**

T.C. Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyomühendislik Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi Özgen ÇELİK'in Yrd. Doç. Dr. Evren KOÇ danışmanlığında Yüksek Lisans tezi olarak hazırladığı “**Streptozotosin ile Deneysel Diyabet Oluşturulan Ratlarda *Rumex crispus* Ekstraktının Antioksidan Sistem ve Lipit Profili Üzerine Etkilerinin Belirlenmesi**” adlı bu çalışma, yapılan tez savunması sınavı sonunda jüri tarafından Lisansüstü Eğitim Öğretim Yönetmeliği uyarınca değerlendirilerek **oy birliği** ile kabul edilmiştir.

26 / 02 / 2018

	Adı ve Soyadı	İmza
Başkan	: Yrd. Doç. Dr. Evren KOÇ	
Üye	: Yrd. Doç. Dr. Hasan ASKER	
Üye	: Yrd. Doç. Dr. Özkan ÖZDEN	

Bu tezin kabulü, Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun .. / .. / 20.. gün ve ..
...../..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Doç. Dr. Fikret AKDENİZ
Enstitü Müdürü

ETİK BEYAN

Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.


Özgen ÇELİK
26/02/2018

ÖZET

(Yüksek Lisans Tezi)

STREPTOZOTOSİN İLE DENEYSEL DİYABET OLUŞTURULAN RATLARDA *Rumex crispus* EKSTRAKTININ ANTİOKSİDAN SİSTEM VE LİPİT PROFİLİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN BELİRLENMESİ

Özgen ÇELİK

Kafkas Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Biyomühendislik Anabilim Dalı

Danışman: Yrd. Doç. Dr. Evren KOÇ

Rumex crispus tamamen doğal, dere kenarlarında ve sulak çayırlarda kendiliğinden yetişen yabani bitki olup, yüzyıllardır alternatif tıpta çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Mevcut çalışmada da streptozotosin (STZ) ile deneysel olarak diyabet oluşturulan ratlarda *Rumex crispus*'un antioksidan sistem ve plazma lipit profili üzerine etkileri belirlenmeye çalışıldı. Bu amaçla hayvanlar 4 gruba ayrıldı. I. grup kontrol, II. grup *Rumex crispus*, III. grup diyabet, IV. grup diyabet + *Rumex crispus* grubu olarak belirlendi. 14 günlük süre sonucunda deneklerden kan örnekleri alındı ve analizler yapıldı.

Diyabet oluşturulan gruplarda 10. gün ($P<0.05$) ve 14. günlerde ($P<0.001$) ağırlık düşüşü meydana geldiği, bununla birlikte diyabetli ratlara *R. crispus* ekstraktı verilmesiyle ratlarda meydana gelen bu ağırlık düşüşünün azaldığı tespit edildi. Yapılan glikoz ölçümlerinde diyabet ve diyabet + *R. crispus* gruplarında önemli bir artış tespit edildi ($P<0.001$). Diyabetle birlikte *R. crispus* uygulamasına bağlı olarak, *R. Crispus*'un antidiyabetik özellik göstererek 10. günden sonra glikoz düzeylerini düşürmeye başladığı belirlendi ($P<0.001$). Deney süresi sonunda ratlardan alınan kan numunelerinde yapılan

analizlerde ise HDL kolesterol düzeyleri azalırken ($P<0.01$), trigliserit, LDL ve VLDL kolesterol düzeyinin diyabet + *R. crispus* grubunda önemli şekilde arttığı saptandı ($P<0.001$). Karaciğer enzimlerinden alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) düzeyi kontrol grubuna göre diyabet ve diyabet + *R. crispus* gruplarında önemli oranda arttığı tespit edildi ($P<0.001$). Antioksidan/oksidan düzeyleri açısından incelendiğinde diyabet grubunun total antioksidan seviye (TAS) düzeyinin kontrol ve *R. crispus* gruplarına göre düştüğü, diyabet + *R. crispus* grubunda ise önemli düzeyde arttığı gözlemlendi ($P<0.001$). Total oksidan seviye (TOS) seviyelerinde ise kontrol grubuna göre bütün uygulama gruplarında artış gözlemlenirken, en fazla artışın yalnızca *R. crispus* uygulanan grupta meydana geldiği belirlendi ($P<0.001$).

Sonuç olarak *R. crispus* ekstraktı uygulamasının ratlarda diyabete bağlı kilo kaybını önleyerek, hiperglisemiyi düşürerek, antioksidan enzim aktivitesini artırıp, oksidan seviyeyi azaltarak diyabete karşı koruyucu özellik gösterdiği belirlendi.

Anahtar Kelimeler: *R. Crispus*, diyabet, lipit profili, karaciğer enzimleri, oksidan/antioksidan seviye.

2018, 36 Sayfa

ABSTRACT

(M. Sc. Thesis)

DETERMINATION of EFFECTS of *Rumex crispus* EXTRACTS on ANTIOXIDANT SYSTEM and LIPID PROFILE in EXPERIMENTAL DIABETIC RATS with STREPTOZOTOCIN-INDUCED

Özgen ÇELİK

Kafkas University

Graduate School of Applied and Natural Sciences

Department of Bioengineering

Supervisor: Yrd. Doç. Dr. Evren KOÇ

Rumex crispus is a natural, wild plant that grows spontaneously on riverside and wet meadows, and has been used for centuries as an alternative to treat various diseases. In the present study, the effects of *R. crispus* on antioxidant system and plasma lipid profile were determined in experimental diabetic rats with streptozotocin (STZ). For this purpose, the animals were divided into 4 groups. Group I: control, Group II: *R. crispus*, Group III: diabetes, Group IV: diabetes + *R. crispus*. At the end of the 14 day period blood samples were taken from the subjects and analyzed.

Weight loss occurred on the 10th day ($P < 0.05$) and 14th day ($P < 0.001$) in the diabetic groups, and this drop of weight in the rats was lessened by giving the *R. crispus* extract to diabetic rats. A significant increase in blood glucose in diabetes and diabetes + *R. crispus* groups was detected ($P < 0.001$). It was determined that *R. crispus* started to decrease glucose levels after 10th day ($P < 0.001$), showing antidiabetic properties due to *R. crispus* administration with diabetes. At the end of the experiment, HDL cholesterol levels decreased ($P < 0.01$), whereas triglyceride, LDL and VLDL cholesterol levels increased significantly in the diabetes + *R. crispus* group ($P < 0.001$). The levels of alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) from liver enzymes were significantly increased in the diabetic and diabetes + *R. crispus* groups ($P < 0.001$).

compared to the control group. When antioxidant/oxidant levels were examined, it was observed that total antioxidant status (TAS) of diabetic group decreased significantly according to control and *R. crispus* groups and significantly increased with diabetes + *R. crispus* group ($P < 0.001$). In total oxidant status (TOS), an increase was observed in all treatment groups according to the control group, whereas the highest increase was found only in *R. crispus* treated group ($P < 0.001$).

In conclusion, it has been determined that administration of *R. crispus* extract prevents diabetic weight loss in rats, decreases hyperglycemia, increases antioxidant enzyme activity, decreases oxidant level and protects against diabetes.

Key Words: *R. Crispus*, diabetes, lipid profile, liver enzymes, oxidant/antioxidant level.

2018, 36 pages

ÖNSÖZ

Yüksek lisans öğrenimim süresince sürekli destek olup, her türlü bilgi, teşvik ve deneyimlerini aktaran, yardımını hiçbir zaman esirgemeyen, öğrenimim süresince gösterdiği özveriden ve anlayışından dolayı danışman hocam Yrd. Doç. Dr. Evren KOÇ'a, tez çalışmam sırasındaki katkılarından dolayı Biyomühendislik Bölümü öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Giray Buğra AKBABA'ya, Moleküler Biyoloji Bölümü öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Pınar AKSU KILIÇLE'ye, sevgili Aycan CANLI'ya ve yüksek lisans öğrenimimin ders aşamasından tez aşamasının tamamlanmasına kadar bilgi ve deneyimlerini aktaran tüm hocalarıma saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmam ve yaşamımın her aşamasında destek ve yardımlarını gördüğüm sevgili abim Öğr. Gör. Suat AKBAYIR ve sevgili ablam Abayet AKBAYIR'a, aileme, bana her konuda destek olan sevgili eşim Yunus ÇELİK'e ve çocuklarım Onur ve Çağan Barış'a sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Özgen ÇELİK

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	II
ABSTRACT.....	V
ÖNSÖZ.....	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	X
TABLolar DİZİNİ.....	XI
SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	XII
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Pankreas ve Diyabet.....	3
1.2. Diyabetin Tipleri.....	4
1.3. Serbest Radikaller.....	4
1.4. Serbest Radikal Kaynakları.....	5
1.4.1. Endojen Kaynaklar.....	5
1.4.2. Eksojen Kaynaklar.....	6
1.5. Serbest Oksijen Radikalleri ve Diyabette Oksidatif Streste Rol Oynayan Serbest Radikaller.....	6
1.5.1. Süperoksit Radikal (O_2^-).....	7
1.5.2. Hidrojen Peroksit (H_2O_2).....	7
1.5.3. Hidroksil Radikali (OH^-).....	7
1.5.4. Nitrik Oksit (NO).....	8
1.5.5. Geçiş Metalleri.....	8
1.6. Antioksidanlar.....	8
1.6.1. Endojen Kaynaklı Antioksidanlar.....	9
1.6.2. Eksojen Kaynaklı Antioksidanlar.....	11
1.7. Lipit Profili.....	12

1.7.1. Kan Plazmasında Lipitler.....	13
1.8. Streptozotosinin (STZ).....	15
1.9. <i>Rumex Crispus</i> L (Kıvrıkcık Labada - Evelik)	16
2. MATERYAL VE YÖNTEM	17
2.1. Hayvan Materyali.....	17
2.2. Bitki Ekstraktının Hazırlanması.....	17
2.3. Diyabet Oluşturulması	17
2.4. Deneysel Dizayn	17
2.5. Diyabet Oluşumu ve Biyokimyasal Analizler.....	18
2.6. İstatistiksel Analiz.....	18
3. BULGULAR.....	19
4. TARTIŞMA VE SONUÇ	25
5. KAYNAKLAR	28
6. ÖZGEÇMİŞ	36

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Pankreastaki langerhans adacığının fizyolojik anatomisi.....	3
Şekil 2: Evelik bitkisi.....	16
Şekil 3: Kontrol ve uygulama gruplarındaki hayvanlara ait farklı günlerdeki ağırlık ölçümleri.	21
Şekil 4: Kontrol ve uygulama gruplarındaki hayvanlara ait farklı günlerdeki glikoz düzeyleri.....	21
Şekil 5: Kontrol ve uygulama gruplarındaki hayvanlara ait kolesterol düzeyleri.....	22
Şekil 6: Kontrol ve uygulama gruplarındaki hayvanlara ait trigliserit düzeyleri.....	22
Şekil 7: Kontrol ve uygulama gruplarındaki hayvanlara ait HDL düzeyleri.	22
Şekil 8: Kontrol ve uygulama gruplarındaki hayvanlara ait LDL düzeyleri.....	23
Şekil 9: Kontrol ve uygulama gruplarındaki hayvanlara ait VLDL düzeyleri.....	23
Şekil 10: Kontrol ve uygulama gruplarındaki hayvanlara ait AST düzeyleri.....	23
Şekil 11: Kontrol ve uygulama gruplarındaki hayvanlara ait ALT düzeyleri.....	24
Şekil 12: Kontrol ve uygulama gruplarındaki hayvanlara ait TAS düzeyleri.....	24
Şekil 13: Kontrol ve uygulama gruplarındaki hayvanlara ait TOS düzeyleri.....	24

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Kontrol ve uygulama gruplarına ait ağırlık, glikoz, lipit profili, karaciğer enzim ve antioksidan/oksidan düzeyleri.	20
--	----



SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AKŞ	: Açlık Kan Şekeri
Askorbik A	: Vitamin C
CAT	: Katalaz
CuZnSOD	: Bakır Çinko Süperoksit Dismutaz
DECODE	: Diabetes (Diabetes epidemiology: collaborative analysis of diagnostic criteria in Europe)
DM	: Diabetes Mellitus
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ETS	: Elektron Taşıma Sistemi
Folik Asit	: Vitamin B9
GPx	: Glutasyon Peroksidaz
GR	: Glutasyon Redüktaz
GSH	: Glutasyon
GST	: Glutasyon-S-Transferaz
H ₂ O ₂	: Hidrojen Peroksit
HDL	: High Density Lipoproteins (Yüksek Dansiteli Lipoproteinler)
HOCl	: Hipokloröz asit
IDDM	: Insulin Dependent Diabetes Mellitus (Tip I Diyabet)
IDL	: Intermediate Density Lipoproteins (Ara Dansiteli Lipoproteinler)
LA	: Alfa lipoik asit
LDL	: Low Density Lipoproteins (Düşük Dansiteli Lipoproteinler)
MnSOD	: Manganez Süperoksit Dismutaz
MRFIT	: The Multiple Risk Factor Intervention Trial

NAD	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid
NADPH	: Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat
NIDDM	: Insulin Dependent Diabetes Mellitus (Tip II Diyabet)
NOS	: Nitrik Oksid Sentaz
OH ⁻	: Hidroksil Radikali
ROT	: Reaktif Oksijen Türleri
SOD	: Süperoksit Dismütaz
STZ	: Streptozotosin
TAG	: Triaçilgliserol
TAS	: Total Antioksidan Durum
TG	: Trigliserid
TOS	: Total Oksidan Durum
UKPDS	: United Kingdom Prespective Diabetes Study
VLDL	: Very Low Density Lipoproteins (Çok Düşük Dansiteli Lipoproteinler)
α -Tokoferol	: Vitamin E
β Karoten	: Vitamin A

1. GİRİŞ

Diabetes mellitus (DM) bütün yaş gruplarında risk teşkil eden metabolik bir hastalık olup, son yıllarda dünyada prevalansı ve insidansı artış göstermiştir (Arıtuluk ve Ezer, 2012; Mandrup-Poulsen, 1998). Kanda sürekli bir miktar şeker (glikoz) bulunmaktadır. Pankreasın ürettiği insülin hormonu kan dolaşımındaki şekeri hücelere taşımaktadır. İnsülin hormonunun yetersiz veya etkisiz kaldığı durumlarda hücelere giremeyen şeker kanda birikir. Kanda normalden fazla şeker bulunması hücelere zarar vererek adeta zehir etkisi yaratır. Hücreler bir şeker denizinde yüzmesine rağmen bu şekeri kullanamadıklarından kan şekeri yüksekliğine bağlı hiperglisemik, kronik DM oluşur. Yaygın olarak tip 1 ve tip 2 diyabet olarak adlandırılan diyabet tipleri görülmektedir. Tip I diyabet, insülin salgısı yokluğuyla karakterize olarak insüline bağımlı diyabetes mellitus (IDDM) olarak adlandırılır. Genellikle çocukluk ve ergenlik döneminde görülür ve belirtileri aniden ortaya çıkar. Tip I diyabetin önüne geçmek için öngörülen bir tedavi yoktur. Tip I diyabet hastalarına, yaşamlarını devam ettirebilmeleri ve diyabetik ketoasidozdan korunmaları için insülin tedavisi gereklidir. Tip II diyabet, insülinin etkilerine karşı dokuların duyarlılığının azalmasından kaynaklanır. Tip II Diyabet, tıbbi beslenme tedavisi, kilo kaybı, egzersiz, hipertansiyon ve dislipidemilerin kontrol altına alınacak ortak rejimle insülin direnci azaltılabilir (Guyton ve Hall, 2006). İki tip diyabet de kan şekerinin yükselmesine (hiperglisemi) neden olur. Diyabetin en karakteristik belirtisi aşırı miktarda idrar yapımı olup bu durum hiperglisemiden kaynaklanmaktadır (Lupi ve ark., 2007).

Reaktif oksijen radikalleri kararsız yapılarından kararlı yapıya geçmek için hücelere saldırır ve hücrelerin bileşenlerinde oluşturdukları yapısal ve işlevsel zararlar nedeniyle pek çok hastalıklara neden olurlar. Buna bağlı olarak koroner hastalıklar, diyabet, kanser, karaciğer tahribatı, romatolojik hastalıklar, yaşlanma, nörolojik hastalıklar, astım gibi pek çok hastalık gelişir (Caner ve ark., 2012; Yardim-Akaydin ve ark., 2006). Reaktif oksijen türlerinin meydana getirdiği oksidatif hasara oksidatif stres denir (Velioğlu, 2000).

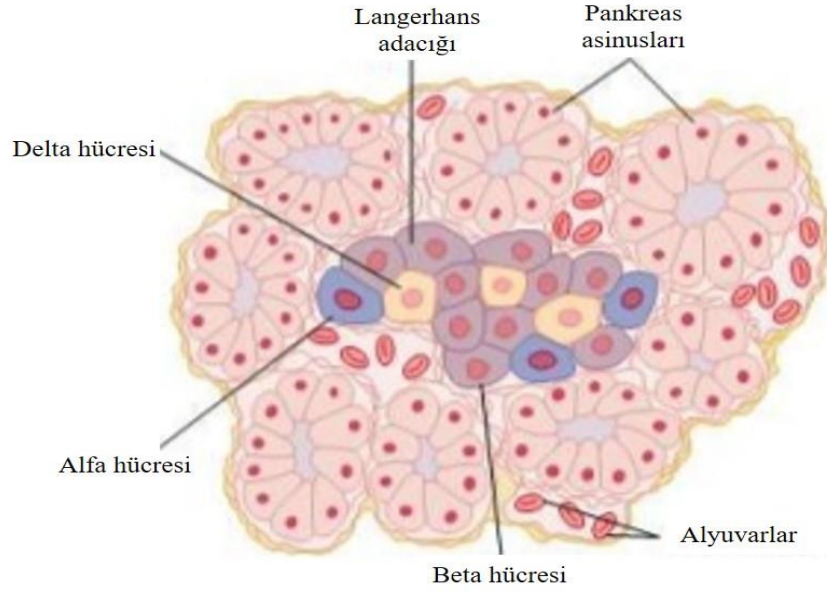
Canlılar, serbest oksijen radikallerinin toksik etkilerinin önüne geçebilmek için hücrenin yapısal, işlevsel hasarı ve genetik mutasyonlarını önlemek üzere koruyucu mekanizmalara sahiptir. Canlılar bu koruyucu mekanizmalarla serbest oksijen

radikallerinin oluşumunu engellemek ve oluşmuş serbest radikallerin zararlarını gidermek üzere oluşturulan doğal antioksidan savunma sistemleridir. Doğal antioksidan savunma sisteminin yetersiz kaldığı durumda yeni antioksidan kaynaklar kullanılarak oksidatif stres kontrol altına alınmaya çalışılmaktadır (Kangralkar ve ark., 2010; Velioglu, 2000). Oksijen radikalleri ya da serbest radikaller, moleküler oksijenden türemiş atom ya da atom gruplarıdır. Ancak tüm reaktif oksijen türleri serbest radikal değildir. Örneğin; O-(singlet oksijen) ve hidrojen peroksit (H_2O_2) gibi. Serbest oksijen radikalleri yerine “ Reaktif Oksijen Türleri (ROT)” ifadesini kullanmak daha doğru olabilir, süperoksit, hidroksil, H_2O_2 ve Hipokloröz asit (HOCl)’e “Oksidanlar” da denilir (Akkan ve ark., 2007). Diyabet, kronik metabolik bozukluğa bağlı oksidatif strestir. Metabolik stresin artması oksidatif stresin artmasına yol açarak organizmada yapısal ve işlevsel hasarlara neden olur (Caner ve ark., 2012). Oksidatif stres; diyabet ve kanser patoğenezinde, hücre ve preteomlara verdiği zarar nedeniyle başlıca endişe kaynağıdır (Shiwani ve ark., 2012). Diyabetin komplikasyonları da oksidatif stresle doğrudan ilişkilidir (Türkalp ve ark., 2003). Diyabet serbest oksijen radikallerinin ve lipid peroksidasyonunun arttığı, antioksidan sistemin düzensizleştiği oksidatif strestir (Caner ve ark., 2012b). Oksidatif stres proteinlerin, lipidlerin ve hücrelerin DNA’sı ile elektronların eşleştirilmesiyle kararlı hale geçmek isteyen serbest radikallerin oluşmasıyla meydana gelen bir durumdur (Shiwani ve ark., 2012). Oksidan/antioksidan dengenin serbest radikaller lehine bozulması biyolojik moleküllerin oksidatif hasarının en büyük nedeni olarak bilinen oksidatif strese yol açmaktadır (Memişoğulları, 2005; Shiwani ve ark., 2012). Oksidatif stresin artmasının nedeni serbest radikallerin artması ile bozulan antioksidan savunma sistemidir (Aouacheri ve ark., 2015; Memişoğulları, 2005). Bu durumda diyabet makro ve mikro vasküler komplikasyonlara neden olmaktadır (Akkaya ve Çelik, 2010). Oksijen, İnsan yaşamında çok büyük önem taşıyan sağlıklı yaşamın olmazsa olmazıdır. Buna karşın metabolizmada üretilen kimi oksijen türleri vücut için zararlı olabilmektedirler (Diplock, 1998). Oksijenli solunumla vücuda giren oksijenin yaklaşık % 3-5’i oksidasyon sürecinde serbest radikallerin oluşumuna neden olduğundan ROT hücrelerde sürekli üretilmektedirler. Serbest radikaller hücrelerin metabolizmasında gerçekleşen enzimatik reaksiyonlarda enzimlerin aktif olan yerlerinde sürekli oluşan ROT ve reaktif nitrojen türleri olarak adlandırılan oksijen radikalleridir. (Sezer ve Keskin, 2014).

İnsanlar çeşitli hastalıkları tedavi etmek ve hastalıklardan korunmak için binlerce yıldır çeşitli bitkileri geleneksel yöntemlerle kullanmışlardır. Bitki özleri gibi yenilebilen doğal kaynaklardan elde edilen gıdalar şeker hastalağı gibi metabolik hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde kullanımını bilinmektedir (Ha ve ark., 2014). Bu bitkilerden birisi de *Rumex crispus* (Evelik) olup, geleneksel olarak boğaz iltihabı, deri hastalıkları, yara ve egzama, bağırsakları ve kanı temizleme etkileri nedeniyle çiğ ya da pişirilerek tüketilmektedir. Bunun yanında diyabet üzerinde de etkisi olduğu gösterilmiştir (Arıtuluk ve Ezer, 2012).

1.1. Pankreas ve Diyabet

İnsanda, midenin arka kısmında yer alan pankreas bezi; sindirim, glikoz, lipid ve protein metabolizmalarının düzenlenmesinde çok önemli olan insülin ve glukagon gibi hormonları salgılar. İnsülin küçük bir protein olup pankreasta beta hücrelerinde sentez edilir (Guyton ve Hall, 2006).



Şekil 1: Pankreastaki langerhans adacığının fizyolojik anatomisi (Guyton ve Hall, 2006).

DM, pankreastan salgılanan insülinin yokluğuna veya dokuların insüline duyarlılığının azalmasına bağlı olarak karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarının bozulmalarına neden olur ve ömür boyu süren metabolik bir hastalıktır (Guyton ve Hall, 2006).

1.2. Diyabetin Tipleri

Tip I Diyabet: Pankreasın beta hücrelerinin insülin yapamamasıyla karakterize bir hastalıktır. Tip I diyabetin oluşmasını önlemek için koruyucu bir önlem yoktur. Tip I diyabetiklerin pek çoğunda viral enfeksiyonlar veya otoimmün bozukluklar beta hücrelerinde hasara neden olabilirler. Beta hücrelerinin bu hasara yatkınlığında kalıtım etkindir. Tip I diyabet genellikle çocukluk ve ergenlik döneminde belirtiler aniden ortaya çıkarak hızla ilerler. Diyabetiklerde görülme sıklığı % 10 dur. Kanda glikoz ve keton düzeylerinin yükselmesi Tip I diyabetin en belirgin metabolik özelliğidir. Karaciğerde tüm yağ asitleri oksidasyon ya da keton cisimciği senteziyle tüketilemez. Tüketmedikleri yağ asitleri triaçilgliserole dönüştüren çok düşük yoğunluklu lipoproteinde saklanarak salgılanır. Diyabet hastalarında adipaz doku ve kasların kapillerindeki lipoprotein lipazın düşük olması durumunda, insülin düzeyi de düşük olduğunda enzim sentezi azalarak plazma şilomikron ve VLDL düzeyleri artarak hipertriaçilgliserolemi oluşmaktadır. Tip I diyabette 126 mg/dl ve üzeri açlık kan şekeri (AKŞ) ölçümüne çoğunlukla eşlik eden ketoasidoz görülmesiyle tanı konur. (Guyton ve Hall, 2006; Harvey ve Ferrier, 2011a).

Tip II Diyabet: Tip II diyabetiklerde hem insülin direnci hemde işlevini kaybetmiş beta hücreleri bulunmaktadır. Tip II diyabette metabolik problemler karaciğer, yağ ve kas dokularındaki insülin direncinden kaynaklıdır. Tip II diyabette hiperglisemi azalan priferal kullanımla kombine hepatik glikoz üretimine neden olmaktadır. Tip II diyabetiklerde insülin olduğundan ketozis çok az görülür ya da görülmez. Diyabetin önemli belirtilerinin başında hiperglisemiye bağlı aşırı miktarda idrar üretilir. Vücut bu değişime susama ve sıvı tüketimini artırarak karşılık verir. Ayrıca kilo kaybı, görme bozuklukları gibi çeşitli belirtiler gösterir (Guyton ve Hall, 2006; Harvey ve Ferrier, 2011a).

1.3. Serbest Radikaller

Kuantum kimyasında iki elektron bir bağın yapısında bulunabilir. Serbest radikaller dış yörüngelerinde bir veya daha fazla eşlenmemiş elektronu bulunduran kararsız kimyasal bileşiklerdir (Johansen ve ark., 2005). Serbest radikalleri yörüngelerinde eşleşmemiş elektron bulunduran kararsız, üretimi sürekli ve kaçınılmaz olan kimyasal bileşikler olarak da tanımlayabiliriz. Bu kararsız kimyasal bileşikler dış yörüngelerinde

eşlenmemiş elektronlarını eşleyip kararlı hale geçebilmek için komşu moleküllerin elektronlarını ayırarak kendileri kararlı hale geçebilmek için yüksek aktivite gösterirler. Biyolojik sistemlerde serbest radikaller kimyasal bileşiklerin yapısına bu şekilde müdahale ederek kendilerini kararlı hale getirmişken serbest radikal oluşumunda döngüye ve sürekliliğe katkı sağlamış olurlar. Hücrenin DNA, proteinler, karbonhidratlar ve lipitler gibi biyolojik moleküllere etki ederek biyolojik sistemlerin yapısını bozabilirler. DNA'ya etki ederek kanser, mutasyon ve fonksiyon bozukluklarına; enzim ve proteinlere etki edip hücre faaliyetlerini bozarak kan damarlarının hücre zarlarında tahribata bağlı atardamarların sertleşmesine, kalınlaşmasına, kalp krizi ve felçlere neden olabilirler (Johansen ve ark., 2005; Southorn ve Powis, 1988). İlk tespit edilmiş organik serbest radikal 1900 yılında Michigan Üniversitesinde Moses Gomber tarafından tanımlanan trifenilmetil radikalidir. Serbest radikaller 1900 lü yıllarda tanımlanmış olmasına rağmen biyolojik sistemlerdeki önemi 1950'li yıllardan sonra anlaşılmıştır. Kalp damar hastalıkları, diyabet, kanser, karaciğer tahribatı, romatolojik hastalıklar ve yaşlanma gibi pek çok hastalığın serbest radikallerle ilişkili olduğunun bilinmesi serbest radikallerle ilgili yeni bilimsel çalışmaların yapılmasını sağlamaktadır (Erbaş ve Şekerci, 2011).

1.4. Serbest Radikal Kaynakları

Biyolojik sistemlerde serbest radikallerin oluşumu hücrede gelişen metabolik olaylar ve hücrenin yabancı kimyasallara (ksenobiyotikler) maruz kalmasına bağlı olarak endojen ve ekzojen kaynaklı olmak üzere ikiye ayrılır (Sen ve Chakraborty, 2011).

1.4.1. Endojen Kaynaklar

Mitokondrial Elektron Transportu: Mitokondride oksijen radikallerinin kaynağı elektron taşıma zincirindedir. ROT üretimindeki artış mitokondride aşırı kalsiyum yüküne ve mitokondrinin iç zar geçirgenliğinde değişikliğe bağlıdır (Corbett ve McDaniel, 1992; Kuroda ve Siesjö, 1997).

NADPH Oksidaz: Reaktif oksijen metabolitlerinde artmış miktarda açığa çıkması oksidazın tepkimesiyle gelişir (Kavas, 1994).

Peroksizomlar: Hücre içindeki en önemli hidrojen peroksit (H_2O_2) kaynaklarından. Peroksizomlarda bulunan ürat oksidaz, aminoasit oksidaz ve L-hidroksil asit oksidaz gibi oksidazlar süperoksit üretmeksizin çok miktarlarda H_2O_2 üretimini gerçekleştirmesini sağlarlar. Fakat hidrojen peroksidin suya ayrışmasına neden olan katalaz (CAT) enziminin hızının çok yüksek olması peroksizamlardan H_2O_2 'in sitozole ne kadar geçtiği bilinmemektedir (Üzümlüoğlu, 2008).

1.4.2. Eksojen Kaynaklar

Doğadaki zararlı gazlar, radyasyon, ilaçlar, ultraviyole ışık ve alkol gibi etkenler (Finkel ve Holbrook, 2000).

1.5. Serbest Oksijen Radikalleri ve Diyabette Oksidatif Streste Rol Oynayan Serbest Radikaller

Biyolojik sistemlerde serbest radikal üretimi süreklilik arz eden kaçınılmaz bir süreçtir. Bunun nedeni hücreler enerji ürettikten sonra oksiradikal ve ROT üretmeleridir. Kompleks yapıya sahip olan hücreler çeşitli metabolik süreç ve işlevlerden geçerek her biri birbirinden farklı çeşitli serbest radikaller oluşturabilirler. Bunların yanında bağışıklık sisteminin zayıflaması, çevre kirliliği, stres ve beslenme gibi faktörlerde serbest oksijen radikallerini ve ROT'un artarak üretilmesine neden olurlar (Akkan ve ark., 2007). Biyolojik sistemlerde en önemli enerji kaynağı olan glikozu enerjiye çevirmek için oksijen kullanılır. Oksijen atomu toplam sekiz elektrondan oluşmaktadır. Bu elektronların dış yörüngelerinde iki tanesi eşleşmemiştir. Oksijen atomu bu özelliği nedeniyle diğer serbest radikallerle çok kolay reaksiyona girebilmektedir. Bu durum en önemli serbest radikal kaynağının oksijen olduğunu göstermektedir. Biyolojik sistemler kan dolaşımından oksijeni alıp moleküllerden elektron ayırarak oksiradikal ve ROT oluştururlar (Bingöl ve ark., 1993; Hinder ve Stein, 1991).

Biyolojik moleküllerin oksidatif hasarının en büyük nedeni olarak bilinen serbest radikaller ile antioksidan savunma sistemi arasındaki dengenin serbest radikaller lehine bozulması oksidatif strese yol açar (Memişoğulları, 2005; Shiwani ve ark., 2012). Oksidatif stresin artmasının nedeni olarak serbest radikallerin artması ve bozulan antioksidan savunma sistemi olduğu öngörülmüştür (Aouacheri ve ark., 2015). Oksidatif

stres; diyabet ve kanser patogenezinde, hücre ve proteomlara verdiği zarar nedeniyle başlıca endişe kaynağıdır (Shiwani ve ark., 2012). Diyabette kronik metabolik bozukluğun artması metabolik stresi de arttırarak organizmada yapısal ve işlevsel bozukluklara neden olan oksidatif stresin oluşmasına neden olur. Diyabetin komplikasyonlarının artmasında oksidatif stresin doğrudan ilişkili olduğu birçok araştırmacı tarafından bildirilmiştir. (Caner ve ark., 2012; Türkalp ve ark., 2003).

1.5.1. Süperoksit Radikal (O_2^-)

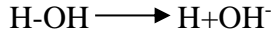
Aerobik canlıların hücrelerinde oksijen bir elektron alarak indirgenmesiyle oluşan Süperoksit radikali hücre mitokondrisinde elektron taşıma zincirinde (ETS) redükte nikotinamid adenin dinükleotid (NADH)'in (NAD)'a okside olmasıyla oluşur (Memişoğulları, 2005). Süperoksid radikalının hidrojen peroksit (H_2O_2) kaynağı ve geçiş metal iyonlarının indirgeyici olması önemli kılmaktadır (Cheeseman ve Slater, 1993).

1.5.2. Hidrojen Peroksit (H_2O_2)

Moleküler oksijen bir başka molekülden iki elektron alması ya da süperoksit radikali bir elektron alarak peroksit radikalini oluşturur. Peroksit molekülünün iki hidrojen atomuyla birleşmesiyle H_2O_2 oluşur. Biyolojik sistemlerde hidrojen peroksidin asıl üretimi süperoksidin dismutasyonu ya da kendiliğinden olur. H_2O_2 radikal olmamasına rağmen üretim yerinde membranları geçebilen, sitozole diffüze olan ve ömrü uzun bir oksidan olması nedeniyle süperoksidin ulaşmadığı yapılara kolayca ulaşarak burda süperoksidle reaksiyona girip en reaktif ve zarar verici radikal olan hidroksil radikalini oluşturmak için kolayca yıkılabilir (Memişoğulları, 2005).

1.5.3. Hidroksil Radikali (OH^-)

Biyolojik sistemlerde en reaktif radikal olarak bilinmektedir. Proteinlere, nükleik asitlere, lipidlere, karbonhidratları parçalanmaya ve değişimlere bağlı olarak tamir edilemez hücre hasarlarına neden olmaktadır. Elektronun biri eksik ve tek atom halindeki oksijenle H^+ 'in birleşmesinden oluşmaktadır. Dokuların gamma radyasyonuna maruz kaldığında da hidroksil radikali oluşabilmektedir.



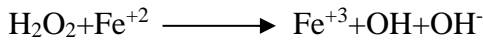
Hidroksil radikalının yarılanma ömrü çok kısa, çok güçlü bir oksi radikal olmasına nedeniyle hücelere ciddi hasarlar verir (Memişoğulları, 2005).

1.5.4. Nitrik Oksit (NO)

Nitrik oksit sentaz (NOS) olarak bilinir. Nitrik oksit ile son ürün olan sitrüllin, argininden NOS enzimi vasıtasıyla sentezlenmektedir. Çeşitli biyolojik reaksiyonlarda önemli rol alan çok kısa yarı ömürlü serbest radikal olarak bilinmektedir. Nitrik oksit kimi hallerde antioksidan görevi yaparak hüceleri lipid peroksidasyonundan koruyabilir. Tartışmalı olmakla birlikte diyabetin vasküler sistemde endotel işlev bozukluklarına endoteldeki nitrik oksit üretiminde azalmadan kaynaklandığı bilgisi verilmiştir. Diyabette nitrik oksidin arttığı araştırmacılarca rapor edilmiştir (Memişoğulları, 2005; Panagiotidis ve ark., 1992).

1.5.5. Geçiş Metalleri

Serbest metal iyonları bir elektronun alınıp, verilmesiyle radikal reaksiyonları katalize ederler. Oluşan lipid hidroperoksitlerin ayrışmasını ve lipid peroksidasyonunun zincir reaksiyonu haline gelmesini hızlandırır. Böylelikle az zararlı radikalleri çok daha zararlı olmalarına sebep olurlar. Fenton reaksiyonunda Fe^{+2} iyonları H_2O_2 'i indirgeyerek OH^- radikalini oluşturabilmektedirler.



Seruloplazmin antioksidan, ferroxidaz, askorbat oksidaz, oksijen radikali süpürme ve GSH-bağımlı peroksidaz aktiviteleri yoluyla oluşur. Diyabetiklerin seruloplazmin değerlerinin arttığı ve transferin değerlerinin azaldığı bilimsel çalışmalarda bildirilmiştir. Diyabetiklerde yaşanan oksidatif stres diyabetiklerdeki transferin değerlerinin azalmasına sebep olur (Memişoğulları, 2005).

1.6. Antioksidanlar

Serbest radikallerde bulunan oksijen türevleri nükleik asitler, aminoasitler, proteinler, karbonhidratlar, lipitler ve konnektif dokaların makromoleküllerindeki reversibl ve irreversibl hasarını önlemek ya da geciktirebilmek için organizmada radikal oluşumunu

en aza indiren veya oluşmaları etkisizleştiren koruyucu maddelere antioksidan, organizmayı savunan bu mekanizmaya ise antioksidan sistem denir (Halliwell, 1994; Türkalp ve ark., 2003). Bu sistem hücreleri radikallerin saldırısından korunmak için DNA'yı onarma, hasarlı proteinleri yıkabilme ve lipid hidroperoksitleri metabolize edebilme özelliğindedir. Antioksidanların organizmayı serbest radikallere karşı savunmasında izlenen yol;

- Biyolojik önemi olmadan reaktif oksijen türlerini temizleyerek (scavenger),
- Oluşmalarını önleyerek,
- Meydana gelen doku hasarını onarmak şeklindedir (Akkan ve ark., 2007).

Antioksidan sistemler; endojen kaynaklı ve eksojen kaynaklı antioksidanlar olmak üzere iki başlık altında toplayabiliriz. Endojen kaynaklı antioksidanlar enzimatik antioksidanlar ve enzimatik olmayan olarak sınıflandırılırlar (Karabulut ve Gülay, 2016).

Enzimatik antioksidanlar hücre içinde, enzimatik olmayan antioksidanlar ise hücre dışında genel olarak daha etkindirler (Çavdar ve ark., 1997). Hücrelerde oluşan serbest radikallerle bunların dışarı atımında azalma olması ROT ve/veya RNT'nin artışına bağlıdır. Çok sayıda deneysel ve klinik çalışmalarda diyabetin her iki tipinde de ROT'nin artmış olduğunun bilgisi verilmiştir. Diyabette oksidatif stresin olası kaynaklarına bağlı olarak glukozun otooksidasyonu, redoks dengesindeki değişiklik, redükte glutatyon ve E vitamini gibi moleküler ağırlıkları düşük antioksidanların dokulardaki etkinliğinin azalması ve Süperosit dismutaz ve Katalaz gibi antioksidan savunma siteminin etkinliğinin yetersizliğine bağlıdır (Sayan Özaçmak ve Bayraktaroğlu, 2017).

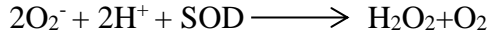
1.6.1. Endojen Kaynaklı Antioksidanlar

Enzimatik Antioksidanlar

Süperoksit Dismutaz (SOD)

Süperoksit Dismutaz, ilk olarak 1968 yılında McCord ve Fridousch tarafından memelilerin dokusunda tespit edilen, endojen kaynaklı, zincir tepkimelerinin çok güçlü başlatıcısı olan süperoksit serbest radikalini katalize ederek hidrojen peroksit (H_2O_2) ve

moleküler oksijene (O₂) dönüşerek oksidatif strese karşı savunmasını oluşturmuş ve lipid peroksidasyonunu baskılayarak etkisini gösteren antioksidan enzimdir (McCord ve Fridovich, 1969; Moscone ve Mascini, 1988; Sezer ve Keskin, 2014).



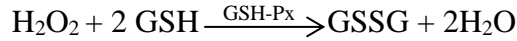
Katalaz

Aerobik hücrelerin çoğunda bulunan ve Fe⁺³ ile 4 hem grubu bulunduran hemoprotein olup, en etkin enzimlerdendir. Peroksizomlarda bulunan SOD tarafından oluşturulan H₂O₂'i katalaz peroksidazla birlikte su ve moleküler oksijene dönüştürür (Delibaş ve Özcankaya, 1995; Memişoğulları, 2005).



Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px)

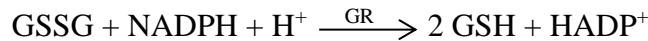
Yapısında dört selenyum atomu içeren glutasyon peroksidaz sitozolde bulunur. Eritrositlerdeki en güçlü antioksidandır. Redükte glutasyon yükseltgenirken H₂O₂' yi suya dönüştürür. Bu dönüşüm kandaki eritrositleri hemoglobin oksidasyonundan korur.



Diyabetiklerde serum glutasyon peroksidaz etkinliğinin azaldığı bilgisi yapılan çalışmalarda verilmiştir (Memişoğulları, 2005; Velioğlu, 2000).

Glutasyon Redüktaz (GR)

Yükseltgenmiş glutasyonu indirgen hale çeviren 2 subinetten oluşmuş bir dimerdir. Glutasyon peroksidaz aracılığıyla hidroperoksitlerin indirgenmesiyle oluşan okside glutasyonun yeniden indirgenerek glutatona dönüşümünü katalize etmektedir (Memişoğulları, 2005).



Glutasyon redüktaz güçlü antioksidan etkiye sahip olan glutasyon (GSH) düzeyinin korunmasına yardımcı olarak hücre içerisinde oksidatif hasarı önlemede dolaylı olarak

rol almaktadır (Kasnak ve Palamutođlu, 2015). Yapılan çalışmalarda da diyabette glutatyon redüktaz enziminin etkinliğinin azaldığı belirtilmiştir (Komosińska-Vassev ve ark., 2005).

Glutatyon- S-Transferaz (GST)

Yabancı bileşiklerin karaciğerde merkapturik asitlerin dönüşümünde rol oynayan, toksik metabolitlerle glutatyonun konjugasyonunu katalize eden GST enzimi oluşan toksik metabolitlerin detoksifikasyonuna yol açan bir antioksidan enzimdir (Memişoğulları, 2005; Velioğlu, 2000).

Enzimatik Olmayan Antioksidanlar

Glutatyon (GSH)

En yaygın intraselüler tiyol olan çoğu yerde bulunabilen yapısında glutamik asid, sistein ve glisin aminoasitinden oluşan intrasellüler konsantrasyonca daha fazla olan bir tripeptittir (Konukoğlu ve Akçay, 1995; Meister ve Anderson, 1983). Glutatyon proteinler ve DNA'nın sentezinde, taşınmasında, enzimlerin aktivitesi, metabolizması ve hücrelerin korunması gibi pek çok biyolojik süreçte doğrudan ya da dolaylı olarak rol almaktadır (Meister ve Anderson, 1983). Yapılan araştırmalarda diyabette GSH değerlerinin sağlıklı bireylerden anlamlı şekilde düşük olduğu rapor edilmiştir (Memişoğulları, 2005).

1.6.2. Eksojen Kaynaklı Antioksidanlar

Vitamin E (α -tokoferol)

E vitamini yağda çözünebilen, dışarıdan alınan vitamin kaynaklı güçlü bir antioksidan olup çok kolay oksitlenebilen α -tokoferolün en etkin şeklidir (Dündar ve Aslan, 1999; Haller ve ark., 2005). Vitamin E'nin biyolojik ortamlardaki işlevi çoğunlukla bu özelliğindedir. Vitamin E aktif olan radikallerle reaksiyona girip oksidasyona duyarlılık gösteren moleküler yapılar da istenmeyen oksidasyonların önlenmesi veya azaltılmasında etkili olur. Günümüzde vitamin E'nin; radikalleri gideren, baskılayan, onaran ve endojen

savunmanın artırıldığı mekanizmaların tümünün kullanılabilirliğine bağlı olarak çok hızlı ve geniş antioksidan etkisine sahip olduğu bildirilmiştir (Dündar ve Aslan, 1999).

Vitamin A (β Karoten)

Vitamin A'nın büyük kısmı karaciğerde depolanan, yağda eriyen ve dışardan alınan antioksidan vitamindir (Mazlum, 2012). Aktif Vit A'ya dönüşebildiklerinden provitamin olarakta bilinirler. β karoten retinada retinole dönüşmektedir, karanlıkta görüş için gerekmektedir. Güçlü bir antioksidan olup oksijeni en iyi temizleyendir (Karabulut ve Gülay, 2016).

Askorbik Asit (Vit C)

Suda çözünebilir, dışarıdan alınan, kollajen ve nörotransmitterin biyosentezinde gerekli bir antioksidan vitamindir. Askorbik asit, süperoksit, singlet oksijen, hidroperoksil, nitrojen dioksit, peroksinitrit ve hipokloröz asit gibi çeşitli reaktif oksijen türleri ile reaktif nitrojen türlerini kolayca temizleyerek oksidatif hasara karşı etkin bir koruma gerçekleştirmiş olur (Karabulut ve Gülay, 2016).

1.7. Lipit Profili

Diyabet pankreasın beta hücrelerinden insülinin yetersiz salgılanmasından veya var olan insülinin metabolizmada işlevini tam olarak yerine getirememesine bağlı olarak gelişen metabolik bir hastalıktır (Guyton ve Hall, 2006; Harvey ve Ferrier, 2011a). Diyabetin ilerlemesiyle birlikte diyabetin komplikasyonları da ilerleyerek hastanın yaşamını daha da olumsuz etkilemektedir. Diyabetik ve prediyabetik hastalarda yapılmış çalışmalarda hastaların plazma glukoz değerlerinin yüksek olduğu belirtilmiştir. Klinik çalışmalar düşük dansiteli lipoprotein (LDL)-kolesterol düzeylerinin düşürülmesiyle kardiyovasküler hastalıkların mortalitesi ve morbiditesinin düştüğünün belirlenmesine bağlı olarak diyabetiklerde glisemik indeksle birlikte normal lipit düzeylerine ulaşmanın çok önemli görülmüştür (Ergin ve ark., 2013). Bir çalışmada hastaların diyabet prevalansı ile plazma lipitleriyle diğer ilgili parametrelerin ilişkisi araştırılmış ve kan glukoz ile total kolesterol, trigliserid (TG), HDL-kolesterol düzeyleri arasında ileri derecede ilişki belirlenmiştir. Kan şekeri artışına bağlı olarak total kolesterol, trigliserit düzeylerinde artış görülmüş, HDL-kolesterol düzeylerindeyse düşüş görülmüş, diğer yandan kan

glukoz seviyesi artmıştır. HbA1c ile total kolesterol, TG, HDL-kolesterol düzeyleri arasında da ileri düzeyde anlamlı ilişki saptandığının bilgisi verilmiştir (Eryılmaz ve ark., 2010).

1.7.1. Kan Plazmasında Lipitler

Serbest Yağ Asitleri

Uzun zincirli serbest yağ asitleri plazmada albümin molekülüne bağlı olarak taşınmaktadır. Yağ asitleri doğal sıvı ve katı yağlarda esterler olarak bulunmakta iken plazmada transport şekli olan serbest yağ asidi şeklinde esterleşmiş olarak bulunmaktadır (Champe ve Harvey, 1997).

Fosfolipitler

Bir gliserol molekülü üç hidroksil grubunun ikisi yağ asitleriyle, diğeri fosforik asitle esterleşerek amfipatik yapıda bulunan moleküllerdir (Champe ve Harvey, 1997).

Kolesterol

Kolesterol hücre zarının en önemli yapıtaşı ve steroid hormonları ile safra asitlerinin ön molekülü olan kan yağları olarak algılansa da yağ değil antienflematuvar özelliğindeki bir steroldür (Mayes, 1993). Kolesterol hem vücutta kendiliğinden sentezlenir hemde dışarıdan besinlerle alınabilir (Champe ve Harvey, 1997). Diyabetik dislipidemide HDL-kolesterol düzeyinde düşüş, LDL-kolesterol düzeyinde artış görülmüştür (Eryılmaz ve ark., 2010).

Trigliserit (TG)

Plazmada artan yağ asitleri gliserinle birleşerek trigliseritlere çevrilir ve yağ hücrelerinde depolanırlar (Harvey ve Ferrier, 2011b). Yapılan çalışmalarda diyabetik dislipidemi de serum trigliserid yüksekliği görülmüştür (Eryılmaz ve ark., 2010).

Lipoproteinler

Plazmadaki lipitlerin suda çözünür forma dönüşümünü sağlayarak taşınabilmeleri için lipitlerin apoproteinlere bağlanarak oluşan kompleks moleküllerdir. Lipoproteinler ultrafiltrasyon yöntemiyle ayrılışlarına göre aşağıdaki şekliyle sınıflandırılırlar (Dalgıç ve Yetkin, 1985).

Çok Düşük Dansiteli Lipoproteinler (VLDL)

Çok düşük dansiteli lipoproteinler çoğunlukla karaciğerden, daha az bir oranda bağırsaklardan sentezlenen, ortalama olarak % 60- 70 trigliserit, % 10 – 15 fosfolipit ile kolesterol ve % 10 proteinden oluşan dansitesi 0,95-1,006 aralığındaki lipoproteinlerdir (Dalgıç ve Yetkin, 1985).

Ara Dansiteli Lipoproteinler (IDL) :

Ara dansiteli lipoproteinler (IDL) % 20-50'si trigliserit , % 20-40 kolesterol ve % 15-20 fosfolipitten oluşan, 1,006-1,019 aralığında dansitesi olan lipoproteinlerdir (Delibaş ve Özcankaya, 1995).

Düşük Dansiteli Lipoproteinler (LDL)

Düşük dansiteli lipoproteinler ilk olarak VLDL'nin yıkımıyla meydana gelen, dansitesi 1,006-1.063 aralığında olan, ağırlığının % 25'ini apoprotein B, % 50'sinin kolesterol esterleri, % 30'u fosfolipitler, % 10'u esterleşmemiş kolesterolden ve % 10'u ise trigliseritlerden oluşan lipoproteinlerdir (Dalgıç ve Yetkin, 1985). Kolesterolü bütün dokulara taşıyan ana lipoprotein olan LDL'nin yavaş metabolize olmasına bağlı olarak dokuların ihtiyaç duyduğu kolesterol olarak kullanılmış olur (Reilly ve ark., 1991).

Yüksek Dansiteli Lipoproteinler (HDL)

Kolesterol ve esterleri ile trigliseritlerin daha az bulunduğu, Apoprotein A-R, A-II, C, E'ye sahip olan, 1,063 ve üzerinde yüksek dansiteli lipoproteinlerin majör lipit türünde fosfolipit olan lipoproteinlerdir. İnsüline bağımlı diyabetes mellitusde HDL düzeyinin arttığı bildirilmiştir (Dalgıç ve Yetkin, 1985).

Lipoprotein (a)

Lipoprotein (a), % 66 kolesterol, % 8 trigliserit, % 26 fosfolipitten oluşan 1.055-1.085 aralığında dansitesi olan lipoproteinlerdir (Meister ve Anderson, 1983).

Şilomikronlar

Ağırlığının % 90'ı trigliserit, % 10'u fosfolipit, kolesterol ve kolesterol ile protein yapısındaki lipoproteinlerdir. Majör lipit türünde gliserit olan ve yoğunluğu 0,95'den düşük olup bağırsaklardan sentezlenerek lenfatik üzerinden torasik duktus aracılığıyla sistemik dolaşıma dahil olurlar. Şilomikron partikülleri 300-5000 Å arasındadır. Bağırsak hücrelerindeki golgi cihazında sentezlenir ve diğer lipoproteinlere göre hızlı metabolize olurlar. Dışarıdan alınan besinler trigliseritleri bağırsak dışındaki dokularda kullanır ve saklanırlar (Dalgıç ve Yetkin, 1985; Goldberg, 1981; Smith ve ark., 1978)

1.8. Streptozotosinin (STZ)

Streptomyces bakterilerinden veya sentetik yollardan elde edilen beyaz ve açık sarı renkleri arasında değişebilen sarı toz halinde ve kimyasal olarak $C_8H_{15}N_3O_7$ şeklinde gösterilen streptozotosinin molekül ağırlığı 265,2 dalton olan bir antibiyotiktir (White, 1963). Streptozotosinin dondurulmuş olarak -20 °C de ışıktan, hava ve nemden korunmak suretiyle muhafaza edilmelidir. STZ suda, alkoller ve ketonlarda çözündürülür. Optimum koşullarda muhafaza edilmiş STZ çözündürülürken sitrat tamponu kullanılmalıdır. Deney havvanlarında deneysel diyabet oluşturulması için STZ kimyasal ajan olarak kullanılmaktadır (Bell ve Hye, 1983; Öntürk ve Özbek, 2007). Çözdürme işlemi uygulama yapılmadan hemen öncesinde optimum stabilitesi için optimum pH'nın 4-4,5 olduğu sitrat tampon içerisinde çözdürülerek hazırlanmalı ve 4 °C'de ışıktan korunmak suretiyle hemen uygulama yapılmalıdır (Bell ve Hye, 1983).

Yetişkin sıçanlarda tek doz (40-60 mg/kg) damar içi yolla STZ uygulanmasının insüline bağımlı diyabete, yeni doğmuş sıçanlaraysa tek doz (100 mg/kg) periton içine veya damar içine STZ uygulamasının insülininden bağımsız diyabete neden olduğu bildirilmektedir (Öntürk ve Özbek, 2007).

1.9. *Rumex Crispus* L (Kıvırcık Labada - Evelik)

Bilimsel adı *Rumex* olan Kıvırcık labada (*Rumex crispus* L.) çeşitli fungal bozuklukların tedavisinde olduğu kadar peptik madde olarak da yaygın şekilde kullanılmaktadır. Özellikle tohumlarının veya yapraklarının eter, etanol ve sıcak su özütlerinin antioksidan ve antifungal aktiviteleri olduğu gösterilmiştir (Kim ve ark., 2013). Labada tanımlanmış 200 den fazla türü olan, doğal ortamda yıllarca yaşayan, çoğunlukla asidik ortamlarda ve diğer türlerinin de çoğuğu kuzey yarım kürenin nemli bölgelerinde yaygın olmasına karşın her yerde yetişebilen çok yıllık bitkidir (Shiwani ve ark., 2012). *Rumex* türleri birçok yenilebilir bitki içerir. Birçok hastalığın tedavisinde onların medikal önemi dolayısıyla birçok araştırmacının dikkatini çekmiştir (Alam, 2013; Kim ve ark., 2013; Sedaghat ve ark., 2011). *Rumex crispus*'un antioksidan, antifungal ve antiinflamatuvar etkilerinden dolayı sağlık açısından yararlı etklere sahip olduğu bildirilmektedir (Kim ve ark., 2013). *R. crispus*'un oldukça önemli bir oksidan süpürücü olduğu, bu etkinliği sayesinde de DNA ve proteinlerin yapısının bozulmasını engellediği bildirilmektedir (Shiwani ve ark., 2012). Mevcut araştırmada da *R. crispus*'un bu koruyucu etkilerinden yararlanılarak STZ ile diyabet oluşumuna bağlı olarak kan glikoz düzeyi, lipid profili, karaciğer enzim aktivitesi ve oksidan/antioksidan denge üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.



Şekil 2: Evelik bitkisi

2. MATERYAL VE YÖNTEM

2.1. Hayvan Materyali

Çalışmada hayvan materyali olarak 4-5 aylık, erkek, Rat (*Sprague dawley*) kullanıldı. Araştırma için Kafkas Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından çalışma izni alındı (Sayı: 2015/111, Konu: Araştırma). Hayvanlar deney öncesi ve deney esnasında $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$ sıcaklıkta, % 60-65 düzeyinde nemli ortamlarda ve 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık döngüsünün sağlandığı koşullarda, *ad-libitum* olarak beslendi.

2.2. Bitki Ekstraktının Hazırlanması

Bitki ekstraktı soxhlet ekstraksiyon metodu kullanılarak hazırlandı. Bu metoda göre, 20 gr bitki numunesi 500 ml metanol ile 3 kez ekstrakte edildi. Ekstraktı içeren metanol 40°C 'de, evaporatörde uçuruldu. Ekstrakt tween 80 ile 4 misli sulandırıldı. Ekstrakt kullanılıncaya kadar -25°C 'de saklandı (Özkan ve ark., 2010).

2.3. Diyabet Oluşturulması

Sodyum sitrat çözeltisi: 0.294 g sodyum sitrat dihidrat ($\text{C}_6\text{H}_5\text{Na}_3\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O} = 294.1$ g/mol) alınarak, deiyonize su ile hacim 100 ml'ye tamamlandı ve pH'sı 1 Normal HCl ile 4.5'a ayarlandı.

Streptozotosin çözeltisi: Hazırlanan sodyum sitrat tamponunda 10.5 mg/ml STZ olacak şekilde çözdürüldü. Diyabet oluşturulacak gruptaki hayvanlara 50 mg/kg olacak şekilde enjekte edildi.

2.4. Deneysel Dizayn

Hayvanlar her grupta 10 adet rat olacak şekilde 4 gruba ayrıldı.

- I. gruptaki hayvanlar kontrol grubu olarak belirlendi ve herhangi bir uygulama yapılmadı.
- II. gruptaki hayvanlara 14 gün boyunca 3 mg/kg dozunda *Rumex crispus* ekstraktı verildi (oral gavaj ile)

- III. gruptaki hayvanlara intraperitoneal yolla 50 mg/kg STZ enjekte edildi. Diyabet oluştuktan sonra 14 gün boyunca serum fizyolojik uygulandı (oral gavaj ile)
- IV. hayvanlara da 50 mg/kg STZ enjekte edilerek diyabet oluşturuldu ve diyabet oluştuktan sonra 14 gün boyunca 3 mg/kg dozunda *Rumex crispus* ekstraktı verildi (oral gavaj ile).

14 günlük süre sonucunda deneklerden sevofluran anestezisi altında kardiak punksiyonla analizler için heparinli tüplere kan örnekleri alındı. Alınan kan örnekleri 3000 rpm ve +4 °C’de 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen plazmalar analizlere kadar -20 °C’de saklandı.

2.5. Diyabet Oluşumu ve Biyokimyasal Analizler

Hayvanların kan glikoz düzeyleri Glukometre aracılığıyla belirlendi. STZ uygulandıktan 72 saat sonra kuyruklarından alınan kanlardan glikoz miktarları ölçüldü ve 180-200 mg/dl üzerinde olan hayvanlar diyabetli olarak kabul edildi. Diyabet oluştuktan sonra 5. gün 10. gün ve deneyin sonlandırıldığı 14. günlerde de kuyruktan kan alınarak glikoz miktarları tespit edildi.

Plazma antioksidan ve oksidan düzeylerini belirlemek için ticari kit (Total Antioxidant Status (TAS) ve Total Oxidant Status (TOS) Assay kit (Rel Assay Diagnostics, Clinical Chemistry Solutions, Gaziantep, Turkey) vasıtasıyla ölçüldü. Plazma lipit analizleri ise otoanalizör kullanılarak belirlendi.

2.6. İstatistiksel Analiz

Elde edilen verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesi için SPSS 22 paket programı kullanıldı. Grup içi normallik analizi için Shapiro Wilk-W Testi yapıldı. Gruplar arası kıyaslamalarda ise tek yönlü varyans analizi (One-way ANOVA) kullanıldı. Gruplar arası farklılığı belirlemek amacıyla Tukey testi uygulandı. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma ($\bar{X} \pm SD$) olarak belirlendi ve $p < 0.05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

Deney başlangıcında, diyabet oluştuğunda ve deneyin 5, 10 ve 14. günlerinde yapılan ağırlık ölçümlerinde diyabet oluşturulan gruplarda 10. gün ($P<0.05$) ve 14. günlerde ($P<0.001$) ağırlık düşüşü meydana geldiği belirlendi. Bununla birlikte diyabetli hayvanlara *R. crispus* ekstraktı verilmesiyle hayvanlarda meydana gelen bu ağırlık düşüşünün azaldığı tespit edildi (Tablo 1, Şekil 3).

STZ uygulamasından 72 saat sonra (0. gün) yapılan glikoz ölçümlerinde diyabet ve diyabet + *R. crispus* gruplarında önemli bir artış tespit edildi ($P<0.001$). Diyabetle birlikte *R. crispus* uygulamasına bağlı olarak, *R. Crispus*'un antidiyabetik özellik göstererek 10. günden sonra glikoz düzeylerini düşürmeye başladığı, ancak bu düşüşün kontrol ve *R. crispus* grubuyla kıyaslandığında yine de istatistiksel olarak farklı olduğu belirlendi ($P<0.001$) (Tablo 1, Şekil 4).

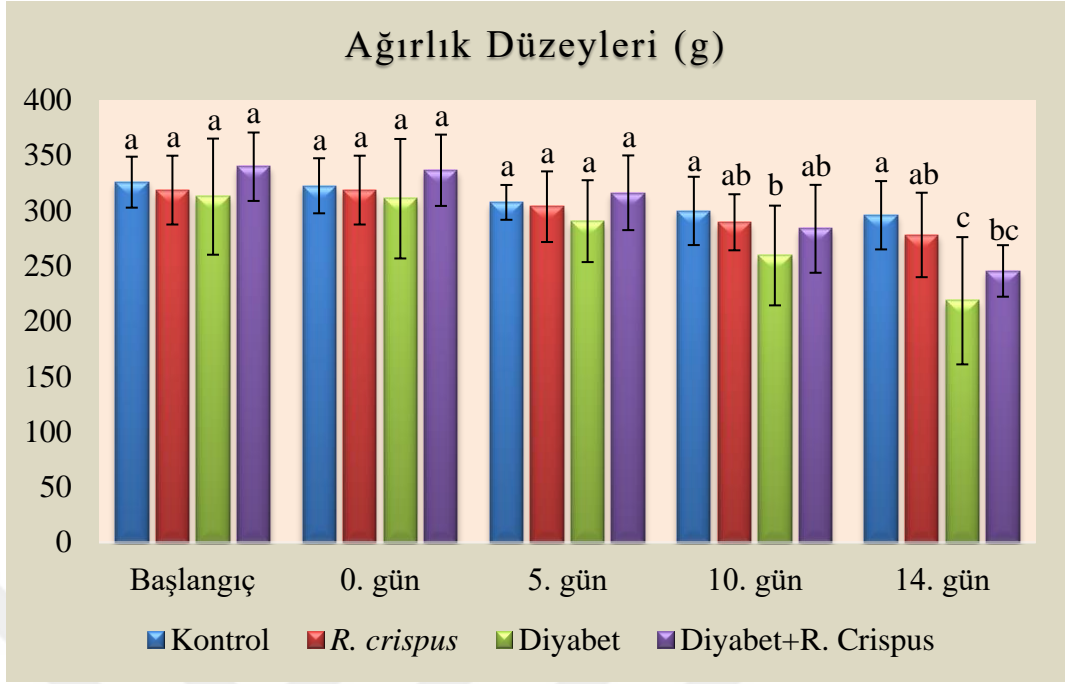
Deney süresi sonunda hayvanlardan alınan kan numunelerinde yapılan analizlerde ise lipit profilinde kolesterol düzeylerinde önemli bir değişiklik tespit edilmezken ($P>0.05$), trigliserit, LDL ve VLDL kolesterol düzeyinin diyabet + *R. crispus* grubunda önemli şekilde arttığı ($P<0.001$), HDL kolesterolo düzeyinin ise azaldığı saptandı ($P<0.01$) (Tablo 1, Şekil 5, 6, 7, 8, 9). Karaciğer enzimlerinden AST düzeyi kontrol grubuna göre bütün uygulama gruplarında artış gösterdiği, en fazla artışın da diyabet + *R. crispus* grubunda meydana geldiği belirlendi ($P<0.001$) (Tablo 1, Şekil 8). Diğer bir karaciğer enzimi ALT düzeyinin ise diyabet ve diyabet + *R. crispus* gruplarında önemli oranda arttığı, yine en fazla artışın diyabet + *R. crispus* grubunda olduğu tespit edildi ($P<0.001$) (Tablo 1, Şekil 11).

Antioksidan/oksidan düzeyleri açısından incelendiğinde diyabet grubunun TAS düzeyinin kontrol ve *R. crispus* gruplarına göre düştüğü, diyabet + *R. crispus* grubunda ise önemli düzeyde arttığı gözlemlendi ($P<0.001$) (Tablo 1, Şekil 12). TOS seviyelerinde ise kontrol grubuna göre bütün uygulama gruplarında artış gözlemlenirken, en fazla artışın yalnızca *R. crispus* uygulanan grupta meydana geldiği belirlendi ($P<0.001$) (Tablo 1, Şekil 13).

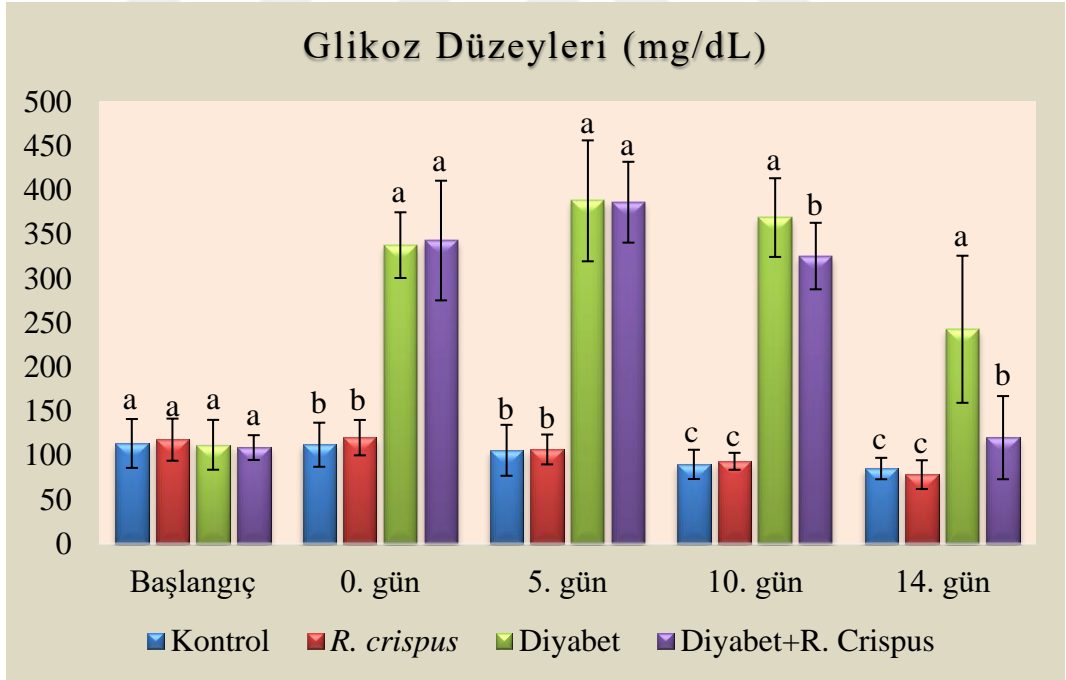
Tablo 1: Kontrol ve uygulama gruplarına ait ağırlık, glikoz, lipit profili, karaciğer enzim ve antioksidan/oksidan düzeyleri.

GRUPLAR	Kontrol	<i>R. crispus</i>	Diyabet	<i>Diyabet</i> + <i>R. Crispus</i>	P Değeri
AĞIRLIK					
Başlangıç	325 ± 23 ^a	318 ± 31 ^a	312 ± 52 ^a	339 ± 30 ^a	0.267
0. gün	322 ± 24 ^a	318 ± 31 ^a	310 ± 54 ^a	336 ± 32 ^a	0.359
5. gün	307 ± 15 ^a	303 ± 31 ^a	290 ± 37 ^a	316 ± 33 ^a	0.201
10. gün	299 ± 30 ^a	289 ± 25 ^{ab}	259 ± 45 ^b	283 ± 39 ^{ab}	0.029
14. gün	295 ± 30 ^a	278 ± 38 ^{ab}	228 ± 57 ^c	263 ± 23 ^{bc}	0.000
GLİKOZ					
Başlangıç	113 ± 28 ^a	117 ± 24 ^a	111 ± 28 ^a	108 ± 14 ^a	0.827
0. gün	112 ± 25 ^b	120 ± 20 ^b	337 ± 37 ^a	342 ± 68 ^a	0.000
5. gün	105 ± 29 ^b	106 ± 17 ^b	387 ± 68 ^a	386 ± 46 ^a	0.000
10. gün	89 ± 17 ^c	93 ± 10 ^c	368 ± 44 ^a	325 ± 38 ^b	0.000
14. gün	85 ± 12 ^c	78 ± 16 ^c	242 ± 83 ^a	120 ± 47 ^b	0.000
LİPİT PROFİLİ					
Kolesterol	70.25 ± 14 ^a	67.29 ± 15 ^a	54.14 ± 19 ^a	57.38 ± 20 ^a	0.134
Trigliserit	49.13 ± 4 ^b	45.63 ± 10 ^b	48.25 ± 8 ^b	68.75 ± 9 ^a	0.000
HDL	60.38 ± 7 ^a	59.43 ± 13 ^a	51.43 ± 15 ^{ab}	41.63 ± 12 ^b	0.004
LDL	13.6 ± 2 ^b	13.65 ± 2 ^b	13.525 ± 3 ^b	19.75 ± 4 ^a	0.000
VLDL	9.83 ± 1 ^b	9.13 ± 2 ^b	9.65 ± 2 ^b	13.75 ± 2 ^a	0.000
KARACİĞER ENZİMLERİ					
AST (ng/ml)	121 ± 7 ^d	133 ± 14 ^c	177 ± 21 ^b	200 ± 19 ^a	0.000
ALT (ng/ml)	49 ± 15 ^c	49 ± 11 ^c	71 ± 19 ^b	159 ± 33 ^a	0.000
ANTIOKSİDAN/OKSİDAN DURUM					
TAS	0,53 ± 0.15 ^b	0,68 ± 0.14 ^b	0,37 ± 0.13 ^c	0,91 ± 0.09 ^a	0.000
TOS	5,11 ± 1.89 ^c	8,38 ± 1.92 ^a	7,01 ± 2.53 ^{ab}	6,27 ± 1.99 ^{bc}	0.000

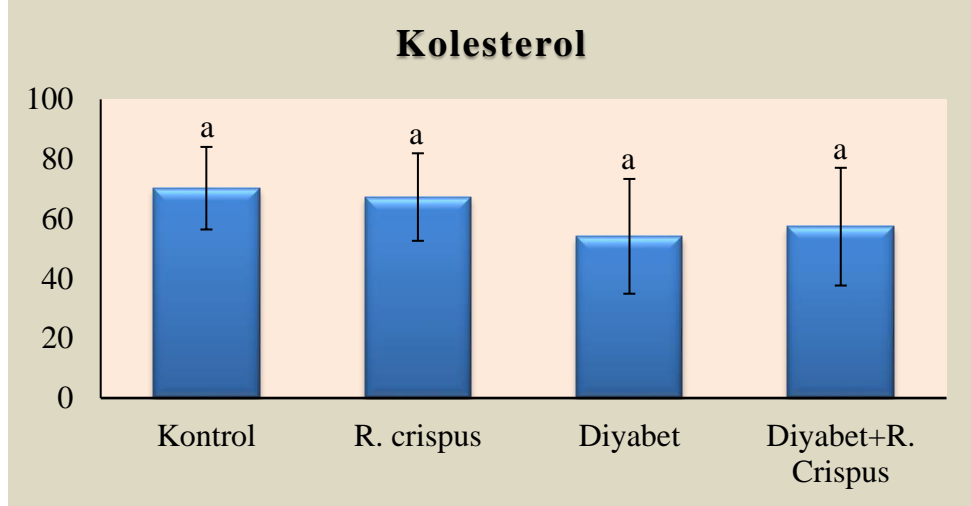
* Aynı satırda farklı harfler istatistiksel önemliliği ifade etmektedir.



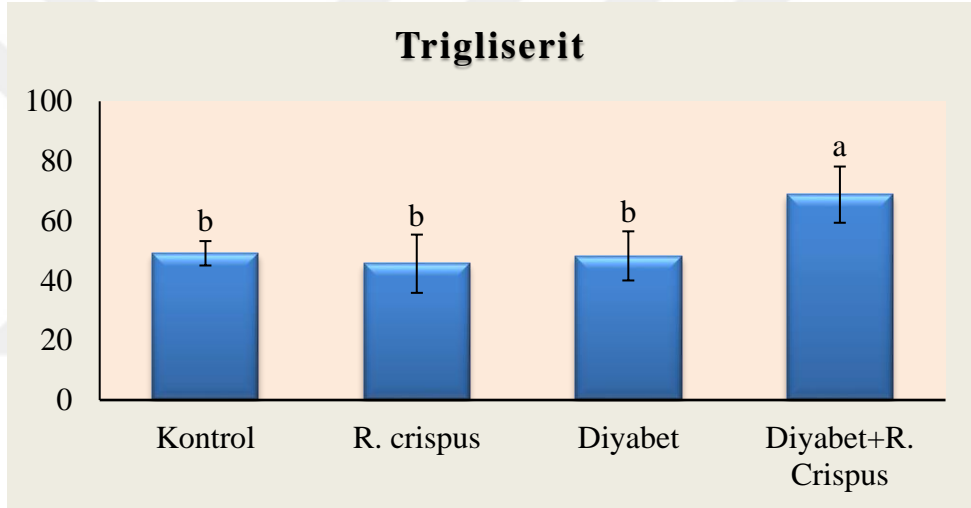
Şekil 3: Kontrol ve uygulama gruplarındaki hayvanlara ait farklı günlerdeki ağırlık ölçümleri.



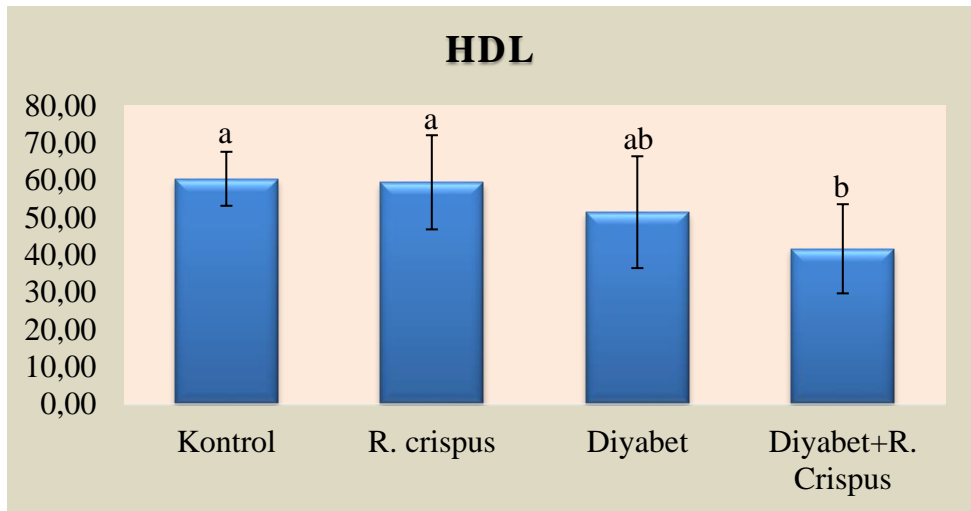
Şekil 4: Kontrol ve uygulama gruplarındaki hayvanlara ait farklı günlerdeki glikoz düzeyleri.



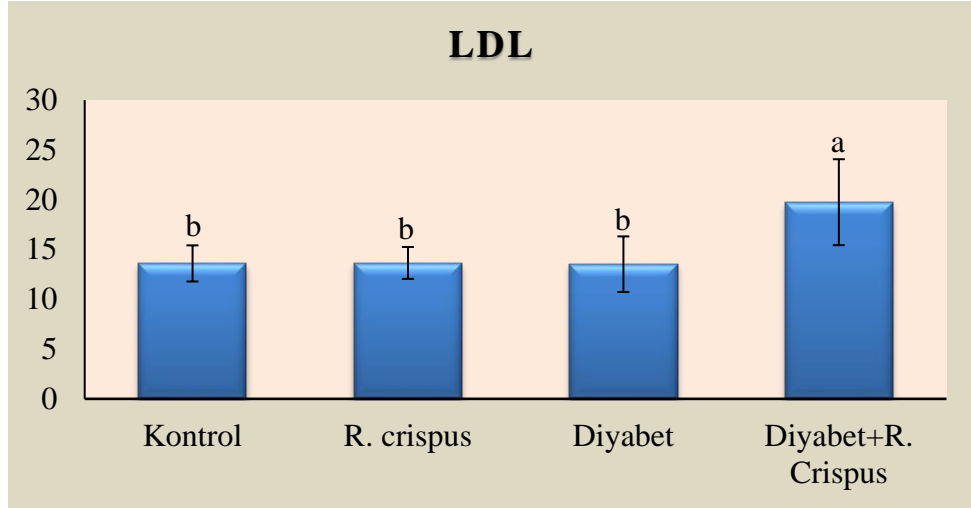
Şekil 5: Kontrol ve uygulama gruplarındaki hayvanlara ait kolesterol düzeyleri.



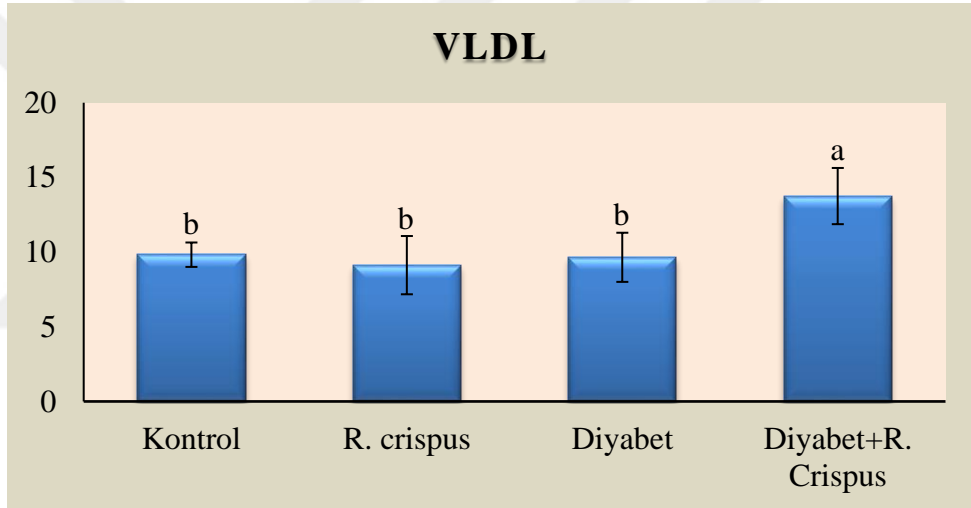
Şekil 6: Kontrol ve uygulama gruplarındaki hayvanlara ait trigliserit düzeyleri.



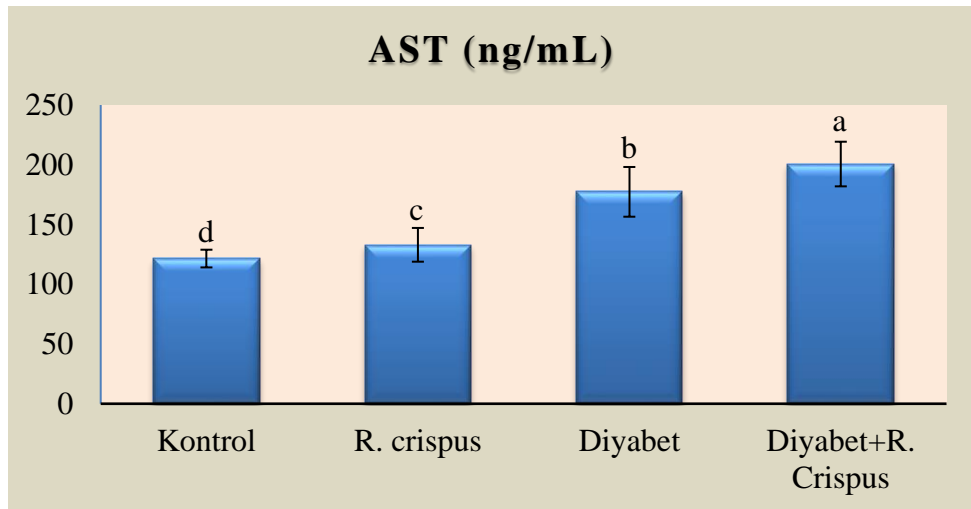
Şekil 7: Kontrol ve uygulama gruplarındaki hayvanlara ait HDL düzeyleri.



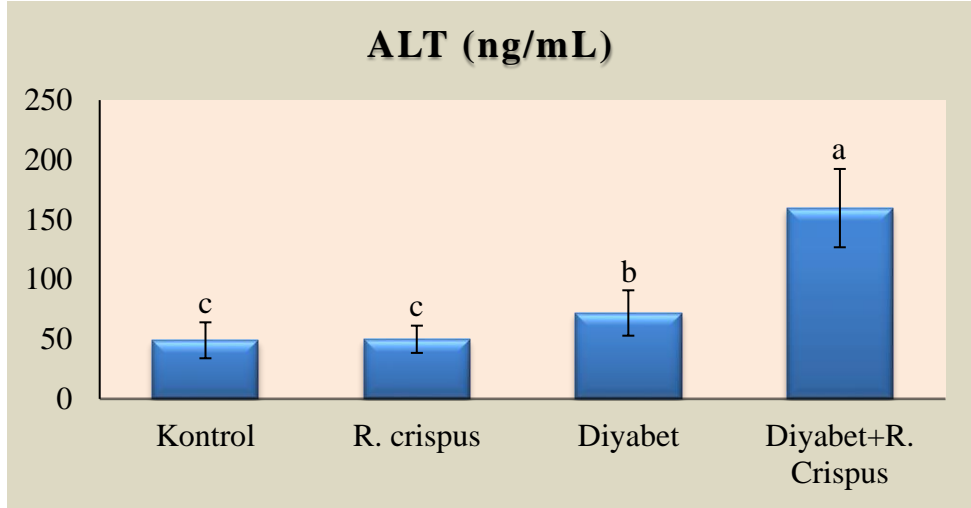
Şekil 8: Kontrol ve uygulama gruplarındaki hayvanlara ait LDL düzeyleri.



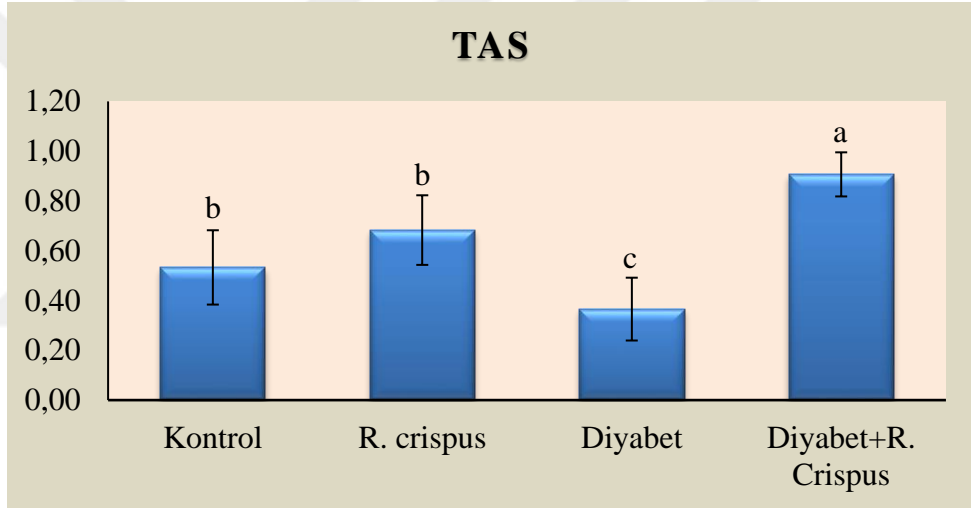
Şekil 9: Kontrol ve uygulama gruplarındaki hayvanlara ait VLDL düzeyleri.



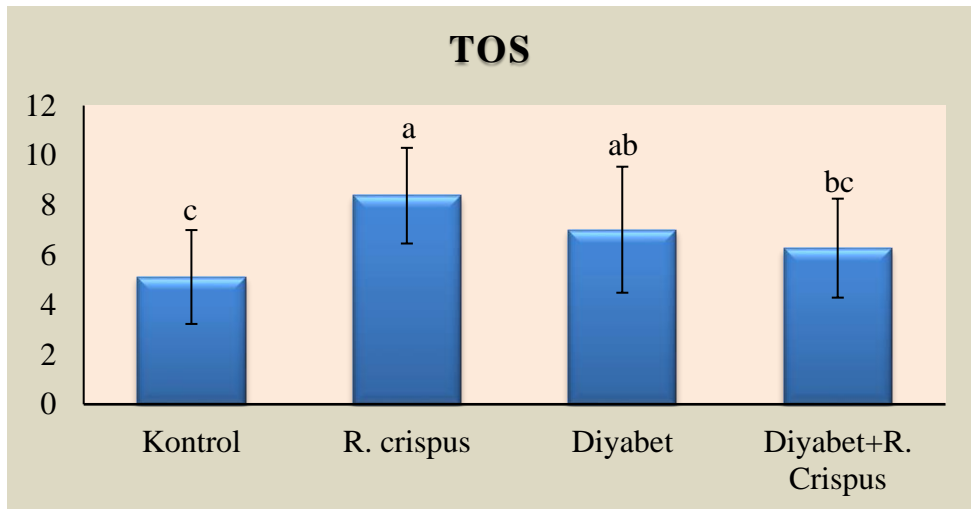
Şekil 10: Kontrol ve uygulama gruplarındaki hayvanlara ait AST düzeyleri.



Şekil 11: Kontrol ve uygulama gruplarındaki hayvanlara ait ALT düzeyleri.



Şekil 12: Kontrol ve uygulama gruplarındaki hayvanlara ait TAS düzeyleri.



Şekil 13: Kontrol ve uygulama gruplarındaki hayvanlara ait TOS düzeyleri.

4. TARTIŞMA VE SONUÇ

Rektif oksijen türleri ile antioksidan savunma sistemi arasındaki dengesizlik, birçok metabolik bozuklukta olduğu gibi diyabette de önemli bir durumdur (Lupi ve ark., 2007). Oksidatif stres, diyabet patogeneğinde ve komplikasyonlarında da rol oynayan önemli bir faktördür (Nogueira-Machado ve ark., 2006). Oksidan üretimindeki artış, pankreatik beta hücrelerindeki işlev bozukluğunun artmasına neden olarak diyabet oluşma riskini artırmaktadır (Aouacheri ve ark., 2015). Günümüzde tıp alanındaki gelişmelere rağmen hala tedavi edilemeyen birçok hastalık mevcut olup, diyabet de bu tedavi edilemeyen hastalıklardan bir tanesidir. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde, kimyasal ilaçların yan etkilerinden dolayı alternatif tıba yönelim söz konusudur (Hamdan ve Afifi, 2004). Diyabet hastalığının tedavi edilmesinde de alternatif tıp çalışmalarının oldukça yaygın olduğu görülmektedir. Yapılan bir araştırmada, STZ ile deneysel diyabet oluşturulan sıçanlarda, meşe palamudu (*Quercus branti* Lindl.) ekstraktının diyabet üzerine etkileri araştırılmış ve meşe palamudu ekstraktının diyabetin sebep olduğu karaciğer ve pankreas hasarına karşı koruyucu etkiye sahip olduğu belirtilmiştir (Yaman ve Doğan, 2016). Yine başka bir araştırmada STZ ile diyabet oluşturulmuş ratlarda kekik (*Thymus Vulgaris* L.) ve karabaş kekiğinin (*Thymbra Spicata* L.) diyabetin sebep olduğu sekonder hastalıkların tedavisinde önemli bir etkiye sahip olabileceği bildirilmiştir (Dikilidal, 2013). STZ aracılığıyla diyabet oluşturulmuş ratlara çam yağının kas dokusunda deneysel diyabetin neden olduğu bazı biyokimyasal metabolik düzensizliklerin azaltılmasında yararlı etkileri olduğu belirtilmiştir (Demir ve Yılmaz, 2015).

Modern tıpta tedavisi bulunmayan ve alternatif tıp araştırmalarının yoğun olduğu diyabet çalışmalarında da farklı Rumex türlerinin diyabeti iyileştirici etkilerinin çalışıldığı görülmektedir. Rumex cinsleri sahip oldukları antioksidan, antimikrobiyal ve antifungal özelliklerinden dolayı alternatif tıpta yaygın olarak kullanılan bitkilerdir (Muselin ve ark., 2015). Üstüner, (1999) ratlarda STZ ile diyabet oluşturulması neticesinde ratlara *Rumex patientia* uygulamasına bağlı olarak kan glikoz düzeylerinin diyabet grubundan daha düşük seviyede olduğunu belirtmiştir. Yapılan başka bir araştırmada ise, aynı şekilde STZ aracılığıyla diyabet oluşturulan ratlarda *R. patientia* uygulamasının kan glukoz düzeyini önemli oranda azalttığını bildirmektedirler (Degirmenci ve ark., 2005). Yine STZ ile diyabet oluşumuna bağlı olarak serum glikoz düzeyinin diyabetli gruptaki hayvanlara

göre, diyabetle birlikte *R. patientia* uygulamasıyla azaldığı bildirilmektedir (Sedaghat ve ark., 2011). Mevcut araştırmada da Diyabetle birlikte *R. crispus* uygulamasına bağlı olarak, *R. Crispus*'un antidiyabetik özellik göstererek 10. günden sonra glikoz düzeylerini düşürmeye başladığı belirlendi. Bununla birlikte diyabet oluşumundan sonra 10. gün ve 14. günlerde hayvanlarda ağırlık düşüşü meydana geldiği, diyabetli hayvanlara *R. crispus* ekstraktı verilmesiyle hayvanlarda meydana gelen bu ağırlık düşüşünün azaldığı tespit edildi.

Lipit profili ile ilgili yapılan bir araştırmada, STZ aracılı diyabet oluşturulan ratlarda *R. patientia* uygulamasına bağlı olarak, serum total kolesterol ve trigliserit seviyelerinde önemli bir değişiklik meydana gelmediği, HDL kolesterolün artış gösterdiği, LDL kolesterolün ise istatistiksel olarak önemli oranda azaldığı, *R. patientia*'nın diyabetik hayvanlarda kan glukozunu azaltarak doğrudan ya da dolaylı olarak lipid profilini iyileştirmiş olabileceği bildirilmektedir (Sedaghat ve ark., 2011). Yapılan mevcut araştırmada da lipit profilinde kolesterol düzeylerinde önemli bir değişiklik tespit edilmezken, HDL kolesterol seviyesinin azaldığı, trigliserit, LDL ve VLDL kolesterol düzeyinin diyabet + *R. crispus* grubunda önemli şekilde arttığı saptandı.

Alanin Aminotransferaz (ALT) ve Aspartat Aminotransferaz (AST), glikoneogenesis ve amino asit metabolizmasına katılan karaciğer enzimleridir. Glukoz ve protein metabolizmalarının aracı reaksiyonlarını katalizlerler (Zareei ve ark., 2017). AST çok çeşitli dokularda bulunmaktadır. Hatta iskelet kası, kalp kası ve alyuvar hücrelerinde ve karaciğerde yüksek konsantrasyona sahiptir. ALT'de, öncelikle hepatosit sitoplazmada bulunan bir enzimdir. Bu enzimler, amino asit transferiyle, amino asitlerin karşılıklı dönüşümünü katalize ederler (Mayer ve Donnelly, 2013). Yapılan bu çalışmada da, karaciğer enzimlerinden AST düzeyinin kontrol grubuna göre bütün uygulama gruplarında artış gösterdiği, en fazla artışın da diyabet + *R. crispus* grubunda meydana geldiği belirlendi. Diğer bir karaciğer enzimi ALT düzeyinin ise diyabet ve diyabet + *R. crispus* gruplarında önemli oranda arttığı, yine en fazla artışın diyabet + *R. crispus* grubunda olduğu tespit edildi. Diyabetli ratlara *R. crispus* ekstraktı uygulamasına bağlı olarak karaciğer enzimlerinin artmasının sebebinin *R. Crispus*'un yüksek antidiyabetik özellik göstermesi ve buna bağlı olarak artan glikoneogenesis sonucu bu enzim miktarlarının artmış olabileceği düşünülmektedir.

(Elzaawely ve Tawata, 2012) *R. dentatus*'un oldukça yüksek fenolik içeriğe sahip olduğunu saptamışlar ve bu sayede de yüksek antioksidan aktivite gösterdiğini belirtmişlerdir. Aynı şekilde (Coruh ve ark., 2008)'da *R. crispus*'un antioksidan enzim aktivitesinin yüksek olduğunu bildirmişlerdir. *R. crispus*'un antioksidan özelliklerinin belirlenmeye çalışıldığı bir araştırmada karbon tetraklorür ile indüklenen oksidatif strese karşı *R. crispus*'un önemli antioksidan özellik gösterdiği ve lipid peroksidasyonunu azalttığı, glutasyon seviyesini artırdığı belirtilmiştir (Maksimović ve ark., 2011). STZ aracılı diyabet oluşturulan ratlarda *R. patientia* uygulaması sonucunda hepatik dokuda, MDA seviyesinin azaldığı ve SOD aktivitesinin attığı belirtilmiştir (Sedaghat ve ark., 2011). Sunulan bu araştırmada da, diyabet grubunun TAS düzeyinin kontrol ve *R. crispus* gruplarına göre düştüğü, diyabet + *R. crispus* grubunda ise önemli düzeyde arttığı gözlemlendi. TOS seviyelerinde ise kontrol grubuna göre *R. crispus* ve diyabet gruplarında artış gözlemlenirken, en fazla artışın yalnızca *R. crispus* uygulanan grupta meydana geldiği belirlendi.

Sonuç olarak *R. crispus* ekstraktı uygulamasının ratlarda diyabete bağlı kilo kaybını azaltarak, hiperglisemiye düşürerek, antioksidan enzim aktivitesini artırıp, oksidan seviyeyi azaltarak diyabete karşı koruyucu özellik gösterdiği belirlendi. Bununla birlikte karaciğer enzim aktiviteleri ile LDL ve VLDL kolesterol seviyelerini artırdığı, HDL kolesterol seviyesini ise azalttığı tespit edildi. Bu parametrelerdeki beklenmeyen artışın sebeplerinin belirlenebilmesi için daha kapsamlı çalışmalar yapılması gerektiği kanısındayız.

5. KAYNAKLAR

- Akkan, A.G., Şenses, S.V. ve Özyazgan, S. (2007). Serbest Oksijen Radikalleri-I: Vücuttaki Antioksidan Sistemler. Türkiye Aile Hekimliği Dergisi, 3, 5–11.
- Akkaya, H., Çelik, S. (2010). Ratlarda Diyabet Öncesi ve Sonrası Oksidan-Antioksidan Durum. Fırat üniversitesi Sağlık Bilimleri Veteriner Dergisi, 24, 5–10.
- Alam, E.A. (2013). Antibacterial and Antioxidant Activities of Seedlings of *Rumex vesicarius* L.(Polygonaceae). Journal of Medicinal Plants Research, 7, 2158–2164.
- Aouacheri, O., Saka, S., Krim, M., Messaadia, A. and Maldi, I. (2015). The Investigation of the Oxidative Stress-Related Parameters in Type 2 Diabetes Mellitus. Canadian Journal of Diabetes, 39, 44–49.
- Arıtuluk, Z.C. ve Ezer, N. (2012). Halk Arasında Diyabete Karşı Kullanılan Bitkiler (Türkiye)-II. Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi, 32, 179–208.
- Bell, R.H. and Hye, R.J. (1983). Animal models of diabetes mellitus: physiology and pathology. Journal of Surgical Research, 35, 433–460.
- Bingöl, F., Aydın, S. ve Açıkgöz, Ş. (1993). Serbest Radikaller. Ankara Hastanesi Tıp Dergisi, 28, 1–23.
- Caner, C., Özeç, A.V., Aydın, H., Topalkara, A., Arıcı, M.K., Erdoğan, H. and Toker, M.İ. (2012). Comparison of Total Oxidative Stress, Total Antioxidant Capacity, Paraoxonase, Arylesterase, Lipid Peroxidase Levels in Humor Aquos and Serum at Diabetic and Non-Diabetic Patients with cataract. Turkish Journal of Ophthalmology, 42, 47–52.
- Çavdar, C., Sifil, A. ve Çamsarı, T. (1997). Reaktif Oksijen Partikülleri ve Antioksidan Savunma. Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi, 3, 92–95.
- Champe, P.ve Harvey, R., (1997). In: Biyokimya Kitabı, Lippincott's Illustrated Review Serisinden. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti, İstanbul, pp. 180-206-207-216–221.

- Cheeseman, K.H. and Slater, T.F. (1993). An Introduction to Free Radical Biochemistry. British medical bulletin, 49, 481–493.
- Corbett, J.A. and McDaniel, M.L. (1992). Does Nitric Oxide Mediate Autoimmune Destruction of β -cells?: Possible Therapeutic Interventions in IDDM. Diabetes, 41, 897–903.
- Coruh, I., Gormez, A., Ercisli, S. and Sengul, M. (2008). Total Phenolic Content, Antioxidant, and Antibacterial Activity of *Rumex crispus* Grown Wild in Turkey. Pharmaceutical Biology, 46, 634–638.
- Dalgıç, N. ve Yetkin, D. (1985). Lipoproteinler, Yapı ve Fonksiyonları. Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences, 5, 117–122.
- Degirmenci, I., Ustuner, M.C., Kalender, Y., Kalender, S. and Gunes, H.V. (2005). The Effects of Acarbose and *Rumex patientia* L. on Ultrastructural and Biochemical Changes of Pancreatic B Cells in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. Journal of ethnopharmacology, 97, 555–559.
- Delibaş, N. ve Özçankaya, R. (1995). Serbest Radikaller. SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi, 2, 11–17.
- Demir, E. and Yılmaz, Ö. (2015). Effects of Pine Oil Against Some Biochemical Parametres Occurring Muscle Tissue of the Rats Induced Type-1 Diabetes. Marmara Journal of Pure and Applied Sciences, 4, 114–124.
- Dikilidal, M. (2013). STZ Diabetic Rats and Thyme (*Thymus vulgaris* L.) and Black-Headed Thyme (*Thymbra spicata* L.) Blood Glucose Level, Weight Changes and Impact Learning (M. Sc. Thesis). Yüzüncü Yıl University, Institute of Health Sciences.
- Diplock, A. (1998). Healty Lifestyles Nutrition and Physical Activity: Antioxidant Nutrients. ILSI Europe Consice Monograph Series, 59.
- Dündar, Y. ve Aslan, R. (1999). Bir Antioksidan Olarak Vitamin E. Genel Tıp Dergisi 9, 109–116.

- Elzaawely, A.A. and Tawata, S. (2012). Antioxidant Capacity and Phenolic Content of *Rumex dentatus* L. Grown in Egypt. *Journal of Crop Science and Biotechnology*, 15, 59–64.
- Erbaş, M. ve Şekerci, H. (2011). Serbest Radikallerin nemi ve Gıda İşleme Sırasında Oluşumu. *Gıda*, 36, 349–356.
- Ergin, E., Akın, S., Kazan, S., Erdem, M.E., Tekçe, M. and Aliustaoğlu, M. (2013). Lipid Profile of Diabetic Patients: Awareness and the Rate of Treatment Success. *The Journal of Kartal Training and Research Hospital*, 24, 157–163.
- Eryılmaz, Y., Kovankaya, T. and Tokgozoğlu, L. (2010). Diabetic Dyslipidemia. *Gztepe Tıp Dergisi*, 25, 4–12.
- Finkel, T. and Holbrook, N.J. (2000). Oxidants, Oxidative Stress and the Biology of Ageing. *Nature*, 408, 239–247.
- Goldberg, R.B. (1981). Lipid Disorders in Diabetes. *Diabetes Care*, 4, 561–572.
- Guyton, H. and Hall, J. (2006). İnsulin, Glukagon ve Diyabetes Mellitus, In: *Tıbbi Fizyoloji. eviri Editrleri, avuşoğlu H., ağlayan Yeğen B., Aydın Z., Alican İ., Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul*, pp. 961–976.
- Ha, B.G., Yonezawa, T., Son, M.J., Woo, J.T., Ohba, S., Chung, U.I. and Yagasaki, K. (2014). Antidiabetic Effect of Nepodin, a Component of *Rumex* Roots, and Its Modes of Action in vitro and in vivo. *BioFactors*, 40, 436–447.
- Haller, M.J., Atkinson, M.A. and Schatz, D. (2005). Type 1 Diabetes Mellitus: Etiology, Presentation, and Management. *Pediatric Clinics of North America*, 52, 1553–1578.
- Halliwell, B. (1994). Free Radicals and Antioxidants: A Personal View. *Nutrition reviews*, 52, 253–265.

- Hamdan, I.I. and Afifi, F.U. (2004). Studies on the In vitro and In vivo Hypoglycemic Activities of Some Medicinal Plants Used in Treatment of Diabetes in Jordanian Traditional Medicine. *Journal of Ethnopharmacology*, 93, 117–121.
- Harvey, R.A. and Ferrier, D.R. (2011a). Diabetes mellitus, in: *Biochemistry*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp. 337–348.
- Harvey, R.A. and Ferrier, D.R. (2011b). Metabolism of Dietary Lipids, in: *Biochemistry*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp. 337–348.
- Hinder, R.A. and Stein, H.J. (1991). Oxygen-Derived Free Radicals. *Archives of Surgery*, 126, 104–105.
- Johansen, J.S., Harris, A.K., Rychly, D.J. and Ergul, A. (2005). Oxidative Stress and the Use of Antioxidants in Diabetes: Linking Basic Science to Clinical Practice. *Cardiovascular diabetology*, 4, 5.
- Kangralkar, V.A., Patil, S.D. and Bandivadekar, R.M. (2010). Oxidative Stress and Diabetes: A Review. *International Journal of Pharmaceutical Applications*, 1, 38–45.
- Karabulut, H. ve Gülay, M.Ş. (2016). Antioksidanlar. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 1, 65–76.
- Kasnak, C. ve Palamutoğlu, R. (2015). Doğal Antioksidanların Sınıflandırılması ve İnsan Sağlığına Etkileri. *Turkish Journal of Agriculture-Food Science and Technology*, 3, 226–234.
- Kavas, G.Ö. (1994). Reaktif Oksijen Metabolitlerine Fizyopatolojik Yaklaşım. *Ankara Tıp Mecmuası*, 47, 579–592.
- Kim, H.J., Jung, C.L., Park, I.S., Suh, H.-J., Kwon, O.O. and Kim, J.-S. (2013). Nrf2-Mediated Induction of Phase 2 Detoxifying Enzymes by Curled dock (*Rumex crispus* L.) Seed Extract. *Food Science and Biotechnology*, 22, 795–802.

- Komosińska-Vassev, K., Olczyk, K., Olczyk, P. and Winsz-Szczotka, K. (2005). Effects of Metabolic Control and Vascular Complications on indices of oxidative stress in type 2 diabetic patients. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 68, 207–216.
- Konukoğlu, D. ve Akçay, T. (1995). Glutasyon Metabolizması ve Klinik Önemi. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, 15, 214–218.
- Kuroda, S. and Siesjö, B.K. (1997). Reperfusion Damage Following Focal Ischemia: Pathophysiology and Therapeutic Windows. *Clinical neuroscience (New York, NY)*, 4, 199–212.
- Lupi, R., Del Guerra, S., Mancarella, R., Novelli, M., Valgimigli, L., Pedulli, G.F., Paolini, M., Soleti, A., Filipponi, F. and Mosca, F. (2007). Insulin Secretion Defects of Human Type 2 Diabetic Islets are Corrected In vitro by a New Reactive Oxygen Species Scavenger. *Diabetes & Metabolism*, 33, 340–345.
- Maksimović, Z., Kovačević, N., Lakušić, B. and Čebović, T. (2011). Antioxidant Activity of Yellow dock (*Rumex crispus* L., Polygonaceae) Fruit Extract. *Phytotherapy Research*, 25, 101–105.
- Mandrup-Poulsen, T. (1998). Recent advances. *BMJ*, 316, 1221–1225.
- Mayer, J. and Donnelly, T.M. (2013). *Clinical Veterinary Advisor, Birds and Exotic Pets, 1: Clinical Veterinary Advisor*. Elsevier Health Sciences.
- Mayes, P.A. (1993). Lipid Taşınması ve Depolanması. Harper'ın Biyokim. Ed. Robert K Murray Peter Mayes Daryl K Granner Victor W Rodwell Appleton Lange Çevirenler Gülriz Mentep, Biltan Ersöz, 292–326.
- Mazlum, B. (2012). Antioksidan Vitaminler ve Psikiyatride Kullanımı. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 4, 486–505.
- McCord, J.M. and Fridovich, I. (1969). Superoxide Dismutase an Enzymic Function for Erythrocyte Hemoglobin (Hemoglobin). *Journal of Biological Chemistry*, 244, 6049–6055.

- Meister, A. and Anderson, M.E. (1983). Glutathione. Annual Review of Biochemistry, 52, 711–760.
- Memişoğulları, R. (2005). Diyabette Serbest Radikallerin Rolü ve Antioksidanların Etkisi. Düzce Tıp Fakültesi Dergisi, 3, 30–39.
- Moscone, D. and Mascini, M. (1988). Determination of Superoxide Dismutase Activity with an Electrochemical Oxygen Probe. Analytica Chimica Acta, 211, 195–204.
- Muselin, F., Brezovan, D., Savici, J., Cristina, R.T., Dumitrescu, E., Doma, A.O., Morar, D. and Trif, A. (2015). The use of Yellow dock (*Rumex crispus* L.) and Goji berry (*Lycium barbarum* L.) in Alloxan Induced Diabetes Mellitus in Rats. Scientific Papers Animal Science and Biotechnologies, 48, 373–376.
- Nogueira-Machado, J.A., e Silva, F.L., Cunha, E.P., Calsolari, M.R., Costa, D.C., Perilo, C.S., Horta, B.C., Ferreira, I.C. and Chaves, M.M. (2006). Modulation of the Production of Reactive Oxygen Species (ROS) by cAMP-Elevating Agents in Granulocytes From Diabetic Patients: An Akt/PKB-Dependent Phenomenon. Diabetes & metabolism, 32, 331–335.
- Öntürk, H. ve Özbek, H. (2007). Deneysel Diyabet Oluşturulması ve Kan Şeker Seviyesinin Ölçülmesi. Genel Tıp Dergisi, 17, 231–236.
- Özkan, O., Sarı, B., Bayezit, M., Doğan, A., Akpulat, H.A. and Erdağ, D. (2010). Anti-Coccidiosis Effect of *Thymus serpyllum* in Rabbits: Oocyst Shedding and Body Weight Changes. Journal of the Faculty of Veterinary Medicine, Kafkas University, 16, 323–327.
- Panagiotidis, G., Alm, P. and Lundquist, I. (1992). Inhibition of Islet Nitric Oxide Synthase Increases Arginine-Induced Insulin Release. The American Journal of Surgery, 229, 277–278.
- Reilly, P.M., Schiller, H.J. and Bulkley, G.B. (1991). Pharmacologic Approach to Tissue Injury mediated by Free Radicals and Other Reactive Oxygen Metabolites. The American Journal of Surgery, 161, 488–503.

- Sayan Özaçmak, H. ve Bayraktaroğlu, T. (2017). Glukagon Benzeri Peptid-1'in Sinir Sistemi ve İştah Kontrolü Üzerine Etkileri. *Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi* 1, 1–6.
- Sedaghat, R., Roghani, M., Ahmadi, M. and Ahmadi, F. (2011). Antihyperglycemic and Antihyperlipidemic Effect of *Rumex patientia* Seed Preparation in Streptozotocin-Diabetic Rats. *Pathophysiology*, 18, 111–115.
- Sen, S. and Chakraborty, R. (2011). The Role of Antioxidants in Human Health, In: *Oxidative Stress: Diagnostics, Prevention, and Therapy*, Chapter 1. ACS Publications, pp. 1–37.
- Sezer, K. ve Keskin, M. (2014). Serbest Oksijen Radikallerinin Hastalıkların Patogenezisindeki Rolü. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Veteriner Dergisi*, 28, 49–56.
- Shiwani, S., Singh, N.K. and Wang, M.H. (2012). Carbohydrase Inhibition and Anticancerous and Free Radical Scavenging Properties Along with DNA and Protein Protection Ability of Methanolic Root Extracts of *Rumex crispus*. *Nutrition Research and Practice*, 6, 389–395.
- Smith, L.C., Pownall, H.J. and Gotto Jr, A.M. (1978). The Plasma Lipoproteins: Structure and Metabolism. *Annual Review of Biochemistry*, 47, 751–777.
- Southorn, P.A. and Powis, G. (1988). Free Radicals in Medicine. I. Chemical Nature and Biologic Reactions. *Mayo Clinic Proceedings*, 63, 381–389.
- Türkalp, I., Şahinoğlu, S. ve Özkazanç, D. (2003). Diabetes Mellituslu Olgularda Total Antioksidan Status ve Süperoksid Dismutaz Düzeyleri. *Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi*, 14, 15–19.
- Üstüner, M.C. (1999). Effects of Acarbose and *Rumex patientia* L. (Labada) on Type II Diabetes Mellitus Rats (M. Sc. Thesis). Osmangazi University, Health Sciences Institute.

- Üzümlüoğlu, C.M. (2008). Őizofrenide Etyopatogenezinde Oksidatif Stresin Rolü (Uzmanlık Tezi). Bakırkoy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Arastırma Hastanesi.
- Velioğlu, S. (2000). Doğal Antioksidanların İnsan Sağlığına Etkileri. Gıda, 25, 167–176.
- White, F.R. (1963). Streptozotocin. Cancer chemotherapy reports, 30, 49–53.
- Yaman, T. and Doğan, A. (2016). Protective effects of Acorn (*Quercus Branti* lindl.) extract on liver and pancreas in streptozotocin-induced diabetic rats. The Journal of Faculty of Veterinary Medicine, University of Dicle, 1, 7–15.
- Yardim-Akaydin, S., Sepici, A., Özkan, Y., ŐimŐek, B. and Sepici, V. (2006). Evaluation of Allantoin Levels as a New Marker of Oxidative Stress in Behçet’s Disease. Scandinavian Journal of Rheumatology, 35, 61–64.
- Zareei, S., Boojar, M.M. and Amanlou, M. (2017). Inhibition of Liver Alanine Aminotransferase and Aspartate Aminotransferase by Hesperidin and Its Aglycone Hesperetin: An in vitro and in Silico Study. Life Sciences, 178, 49–55.

6. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Özgen ÇELİK
Doğum Yeri ve Tarihi : Susuz - 1973
Yabancı Dili : İngilizce
İletişim (e-posta) : onur-yunus@hotmail.com

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl)

Lise : Alpaslan Lisesi, Kars, 1991

Lisans : Atatürk Üniversitesi Ziraat Fakültesi, 2006.

Yüksek Lisans : Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü,

Biyomühendislik AD. 2014-Devam ediyor.

Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yıl : Kafkas Üniversitesi, (1993-2016) - Karayolları
Genel Müdürlüğü (2016- Devam ediyor).

Yayımları (SCI ve diğer) :

Diğer konular