

T.C.  
FIRAT ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**RESVERATROL, LİPOİK ASİT VE VİTAMİN C `NİN TİP-1 DİYABETLİ SIÇANLARIN  
KARACİĞER BÖBREK VE ERİTROSİTLERİNDE LİPOFİLİK VİTAMİNLER  
KOLESTEROL VE YAĞ ASİDİ BİLEŞİMİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

Mehmet GÜVENÇ

Tez Yöneticisi  
Doç.Dr. Ökkeş YILMAZ

DOKTORA TEZİ  
BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

(Bu doktora tezinde DPT 2002-K 120440 ve DPT 2003-K 120440  
nolu proje desteklerinden faydalanılmıştır)

ELAZIĞ 2008

T.C.  
FIRAT ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**RESVERATROL, LİPOİK ASİT VE VİTAMİN C `NİN TİP-1 DİYABETLİ SIÇANLARIN  
KARACİĞER, BÖBREK VE ERİTROSİTLERİNDE LİPOFİLİK VİTAMİNLER,  
KOLESTEROL VE YAĞ ASİDİ BİLEŞİMİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

Mehmet GÜVENÇ

Tez Yöneticisi  
Doç.Dr. Ökkeş YILMAZ

DOKTORA TEZİ  
BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

(Bu doktora tezinde DPT 2002-K 120440 ve DPT 2003-K 120440  
nolu proje desteklerinden faydalanılmıştır)

ELAZIĞ 2008

T.C.  
FIRAT ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**RESVERATROL, LİPOİK ASİT VE VİTAMİN C `NİN TİP-1 DİYABETLİ SIÇANLARIN  
KARACİĞER BÖBREK VE ERİTROSİTLERİNDE LİPOFİLİK VİTAMİNLER,  
KOLESTEROL VE YAĞ ASİDİ BİLEŞİMİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

Mehmet GÜVENÇ

Doktora Tezi  
Biyoloji Anabilim Dalı

Bu tez ...../...../.....tarihinde aşağıda belirtilen jüri tarafından oy birliği/oy çokluğu ile başarılı /başarısız olarak değerlendirilmiştir.

İmza

|                                        |       |
|----------------------------------------|-------|
| <b>Danışman:</b> Doç. Dr. Ökkeş YILMAZ | ..... |
| <b>Üye:</b>                            | ..... |
| <b>Üye:</b>                            | ..... |
| <b>Üye:</b>                            | ..... |
| <b>Üye:</b>                            | ..... |

Bu tez Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun ...../.../..... tarih ve .....sayılı kararıyla onaylanmıştır.

## TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca ve tez çalışmalarım esnasında deneyimlerini ve bilgi birikimini benden esirgemeyen, yardımlarıyla bana yol gösteren çok değerli danışman hocam Doç. Dr. Ökkeş YILMAZ'a teşekkürü bir borç bilirim.

Çalışmalarım ve eğitimim esnasındaki tüm katkılarından dolayı başta bölüm başkanımız Prof.Dr. Orhan ERMAN'a, bölümümüz öğretim üyesi Yrd.Doç.Dr Mehmet TUZCU'ya, Veteriner Fakültesi Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim üyesi Prof.Dr. Kazım ŞAHİN'e, çalışmalarım esnasında yardımlarını esirgemeyen arkadaşlarım Arş.Gör.Dr. Muammer BAHŞİ'ye, Arş.Gör. Abdullah ASLAN'a, Arş.Gör. Hasan GENÇOĞLU'na, doktora öğrencisi Ayşe Dilek ÖZŞAHİN'e, yüksek lisans öğrencisi Can Ali AĞCA'ya ayrıca ismi geçmeyen diğer arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak, yetişmemde çok büyük emekleri olan babama ve anneme sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

## İÇİNDEKİLER

|                                                                              |      |
|------------------------------------------------------------------------------|------|
| TEŞEKKÜR.....                                                                | IV   |
| İÇİNDEKİLER.....                                                             | V    |
| ŞEKİLLER LİSTESİ.....                                                        | VII  |
| TABLolar LİSTESİ.....                                                        | IX   |
| KISALTMALAR.....                                                             | X    |
| ÖZET.....                                                                    | XII  |
| ABSTRACT.....                                                                | XIII |
| 1.GİRİŞ .....                                                                | 1    |
| 1.1. Hücrede Bulunan Bazı Antioksidan Savunma Sistemleri .....               | 7    |
| 1.1.1. Enzimatik Antioksidanlar .....                                        | 8    |
| 1.1.2. Enzimatik Olmayan Antioksidanla .....                                 | 8    |
| 1.2. Resveratrol .....                                                       | 8    |
| 1.2.1. Resveratrolün Metabolizması .....                                     | 10   |
| 1.2.2. Resveratrolün Biyosentezi .....                                       | 10   |
| 1.2.3. Resveratrolün Biyolojik Etkileri .....                                | 10   |
| 1.2.4. Resveratrolün Anti-Oksidan Etkisi .....                               | 11   |
| 1.2.5. Resveratrolün Anti-Diyabetik Etkileri.....                            | 11   |
| 1.2.6. Resveratrolün Prooksidan Özelliği .....                               | 12   |
| 1.2.7. Resveratrol'un STZ ile İlişkisi .....                                 | 12   |
| 1.3. Lipoik Asit .....                                                       | 13   |
| 1.3.1. Lipoik Asitin Yapısı ve Kaynakları .....                              | 14   |
| 1.3.2. Lipoik Asitin Metabolik Fonksiyonları.....                            | 16   |
| 1.3.3. Lipoik Asitin Diyabet ile İlişkisi .....                              | 17   |
| 1.4. Vitamin C.....                                                          | 18   |
| 1.5. Yağ Asitleri .....                                                      | 20   |
| 1.5.1. Yağ Asitlerinin Biyosentezi.....                                      | 20   |
| 1.5.2. Esansiyal Yağ Asidi Metabolizması ile Diyabet Arasındaki İlişki ..... | 25   |

|                                                                     |           |
|---------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>2. MATERYAL VE METOD .....</b>                                   | <b>28</b> |
| 2.1. Deney Hayvanları .....                                         | 28        |
| 2.2. Örneklerin Alınması .....                                      | 29        |
| 2.3. Labaratuvar Analizleri.....                                    | 29        |
| 2.4. Kolesterol ve ADEK vitaminlerinin Analizi .....                | 29        |
| 2.5. Lipidlerin Ekstraksiyonu.....                                  | 34        |
| 2.6. Yağ Asidi Metil Esterlerinin Hazırlanması .....                | 34        |
| 2.7. Yağ Asidi Metil Esterlerinin Gaz Kromatografik Analizi .....   | 34        |
| 2.8. İstatistiksel Analiz.....                                      | 37        |
| <b>3. BULGULAR .....</b>                                            | <b>38</b> |
| 3.1. Eritrositlerde ADEK Vitaminleri İle Kolesterol Düzeyleri ..... | 39        |
| 3.2. Karaciğerde ADEKVitaminleri İle Kolesterol Düzeyleri .....     | 40        |
| 3.3. Böbrekde ADEK Vitaminleri İle Kolesterol Düzeyleri .....       | 41        |
| 3.4. Eritrositlerde Yağ Asitlerinin Düzeyleri .....                 | 42        |
| 3.5. Karaciğer Yağ Asitlerinin Düzeyleri .....                      | 43        |
| 3.6. Böbrek Yağ Asitleri Düzeyleri .....                            | 46        |
| <b>4. TARTIŞMA VE SONUÇ .....</b>                                   | <b>49</b> |
| <b>5. KAYNAKLAR .....</b>                                           | <b>63</b> |
| <b>ÖZGEÇMİŞ .....</b>                                               | <b>64</b> |

## ŞEKİLLER LİSTESİ

|                                                                                                                                                                                                                                                         |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Şekil 1.</b> Diyabetlerde oksidatif stresin artışı başlıca poliyol yolunun uyarılmasıyla sonuçlanan ve reaktif oksijen radikallerinin artışı AGE oluşumunun hiperglisemiden dolayı olduğu görülür (AGE: ileri derecede glikasyon son ürünleri) ..... | 2  |
| <b>Şekil 2.</b> Glukoz metabolizmasının sorbitol yolu ve diyabetik komplikasyonun olduğu dokulardaki negatif sonuçları .....                                                                                                                            | 3  |
| <b>Şekil 3.</b> Yağ asidinin otooksidasyonu sonucu parçalanma ve sekonder ürünlerin oluşumu .....                                                                                                                                                       | 6  |
| <b>Şekil 4.</b> Resveratrol'ün yapısal formülü ve yaygın analog ve eşlenikleri .....                                                                                                                                                                    | 9  |
| <b>Şekil 5.</b> Resveratrolün Peroksidatif Metabolizması .....                                                                                                                                                                                          | 12 |
| <b>Şekil 6.</b> Alfa-lipoik asit; dihidrolipoik asit; lipomide R-enantiomer .....                                                                                                                                                                       | 14 |
| <b>Şekil 7.</b> Hücrede vitamin E, ubiquinol, vitamin C glutatyon ve R-lipoik asit arasındaki redoks döngüsündeki antioksidan moleküller arasındaki etkileşim .....                                                                                     | 15 |
| <b>Şekil 8.</b> Pirüvat dehidrogenaz enzim kompleksinde yer alan lipoik asidin asetil CoA oluşmasındaki metabolik fonksiyonu.....                                                                                                                       | 16 |
| <b>Şekil 9.</b> Diyabetik hastaların vasküler komplikasyonlarındaki AGE oluşumu .....                                                                                                                                                                   | 17 |
| <b>Şekil 10.</b> Askorbik asit, karoteneoidler ve tokoferollerin oksidasyonuna karşı lipitlerin korunmasındaki sinergik etki.....                                                                                                                       | 19 |
| <b>Şekil 11.</b> Asetil-CoA'nın Malonil-CoA'ya Dönüşümü.....                                                                                                                                                                                            | 21 |
| <b>Şekil 12.</b> Memelilerde Esansiyel ve Esansiyel Olmayan Yağ Asitlerinin Metabolik Yolları .....                                                                                                                                                     | 22 |
| <b>Şekil 13.</b> Memelilerde Yağ Asitlerinin Metabolik Yolları .....                                                                                                                                                                                    | 23 |
| <b>Şekil 14.</b> Stearoil-CoA Desaturaz Enziminin Lipid Sentezindeki Rolü .....                                                                                                                                                                         | 25 |
| <b>Şekil 15.</b> Sıçanların endoplazmik retikulumuna bağlı $\Delta^6$ desaturaz sisteminin şematik olarak gösterilmesi. ....                                                                                                                            | 26 |
| <b>Şekil 16.</b> ADEK Vitaminleri ve Kolesterolle ait Standart HPLC Kromatogramı.....                                                                                                                                                                   | 30 |
| <b>Şekil 17.</b> $\delta$ -Tokoferol, D-2, D-3, $\alpha$ -Tokoferol, K1 vitamini ve Kolesterolle ait HPLC Kromatogramı.....                                                                                                                             | 31 |
| <b>Şekil 18.</b> Retinol ve retinol asetat 'a ait HPLC Kromatogramı .....                                                                                                                                                                               | 31 |
| <b>Şekil 19.</b> Karaciğer dokusundaki retinol'e (A vitamini) ait HPLC Kromatogramı .....                                                                                                                                                               | 32 |
| <b>Şekil 20.</b> Karaciğer Dokusundaki ADEK Vitaminleri ve Kolesterolle ait HPLC Kromatogramı .....                                                                                                                                                     | 33 |
| <b>Şekil 21.</b> Eritrosit Dokusundaki ADEK Vitaminleri ve Kolesterolle ait HPLC Kromatogramı .....                                                                                                                                                     | 33 |

|                                                                                                          |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Şekil 22.</b> Böbrek Dokusundaki ADEK Vitaminleri ve Kolesterolle ait HPLC Kromatogramı.....          | 35 |
| <b>Şekil 23.</b> Böbrek dokusundaki yağ asidi metil esterine ait GC kromatogramı.....                    | 36 |
| <b>Şekil 24.</b> Eritrositlerdeki yağ asidi metil esterine ait GC kromatogramı.....                      | 36 |
| <b>Şekil 25.</b> Karaciğer dokusunda yağ asidi metil esterine ait GC kromatogramı.....                   | 37 |
| <b>Şekil 26.</b> Deney süresince AKŞ değerlerinin değişimi .....                                         | 38 |
| <b>Şekil 27.</b> Deney süresince vücut ağırlıklarının değişimi .....                                     | 39 |
| <b>Şekil 28.</b> Kolesterol sentezi ve SPF tarafından düzenlenmesi.....                                  | 50 |
| <b>Şekil 29.</b> Karaciğer hücrelerinde kolesterol sentezi ve SPF, TAP ile VE'nin rol aldığı yerler..... | 51 |

## TABLÖLAR LİSTESİ

|                                                                                       |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 1.</b> Deney Hayvanlarına Verilen Yemin Bileşimi.....                        | 28 |
| <b>Tablo 2</b> Eritrositlerdeki ADEK Vitaminleri ile Kolesterol Düzeyleri (µg/g)..... | 40 |
| <b>Tablo 3.</b> Karaciğer ADEK Vitaminleri ile Kolesterol Düzeyleri (µg/g).....       | 40 |
| <b>Tablo 4.</b> Böbrek ADEK Vitaminleri ile Kolesterol Düzeyleri (µg/g).....          | 41 |
| <b>Tablo 5.</b> Eritrositlerin Yağ Asidi Bileşimi (%).....                            | 43 |
| <b>Tablo 6.</b> Karaciğer Yağ Asidi Bileşimi (%).....                                 | 44 |
| <b>Tablo 7.</b> Böbrek Yağ Asidi Bileşimi (%) .....                                   | 47 |

## KISALTMALAR

|                                 |                                                               |
|---------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| STZ                             | : Streptozotosin                                              |
| NAD                             | : Nikotinamid adenin                                          |
| NADP                            | : Nikotinamid adenin fosfat                                   |
| GSH                             | : Redükte glutatyon                                           |
| O <sup>2-</sup>                 | : Süperoksit anyonu                                           |
| SOD                             | : Süperoksit dismutaz                                         |
| H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>   | : Hidrojen peroksit                                           |
| OH <sup>•</sup>                 | : Hidroksil radikali                                          |
| MDA                             | : Malondialdehit                                              |
| 4-HNA                           | : 4-hidroksinoneal                                            |
| GSH Px                          | : Glutatyon peroksidaz                                        |
| LPO                             | : Lipid peroksidasyonu                                        |
| CAT                             | : Katalaz                                                     |
| CCl <sub>3</sub> O <sub>2</sub> | : Peroksil radikali                                           |
| CO <sub>2</sub>                 | : Karbondioksit                                               |
| Co-A                            | : Koenzim A                                                   |
| DHA                             | : Dokosaheksaenoik asit                                       |
| DHLA                            | : Dihidrolipoik asit                                          |
| DNA                             | : Deoksiribonükleik asit                                      |
| FAS                             | : Yağ asidi sentetaz                                          |
| FÜDAM                           | : Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma Merkezi |
| GPx                             | : Glutatyon peroksidaz                                        |
| GSHs                            | : Glutatyon S-transferazlar                                   |
| GSSG                            | : Okside glutatyon                                            |
| HIP                             | : Hekzan izopropanol                                          |
| HO <sup>•</sup>                 | : Hidroksi radikali                                           |
| HOCl                            | : Hipokloröz asit                                             |
| HPLC                            | : Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi                         |
| LDL                             | : Düşük yoğunluktaki lipoprotein                              |
| OH                              | : Hidroksil                                                   |
| HDL                             | : Yüksek yoğunluktaki lipoprotein                             |
| LA                              | : Lipoik asit                                                 |

SCD : Stearoil-CoA desaturaz  
ALA :  $\alpha$ -linoleik asit  
EPA : Eikosapentaenoik asit  
DHA : Dokosaheksaenoik asit  
EFA : Esensiyel yağ asidi  
NaCl : Sodyum klorür  
GC : Gaz kromatografisi  
MUFA : Tekli doymamış yağ asidi  
PUFA : Çoklu doymamış yağ asidi  
ROT : Reaktif oksijen türleri  
ROO : Peroksil radikali  
AKŞ : Açlık kan şekeri  
AGE : İleri glikasyon ürünleri  
 $\mu\text{m/l}$  : mikromol/litre

## ÖZET

Doktora Tezi

### **RESVERATROL, LİPOİK ASİT VE VİTAMİN C'NİN TİP-1 DİYABETLİ SIÇANLARIN KARACİĞER, BÖBREK VE ERİTROSİTLERİNDE LİPOFİLİK VİTAMİNLER, KOLESTEROL VE YAĞ ASİDİ BİLEŞİMİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

Mehmet GÜVENÇ

Fırat Üniversitesi  
Fen Bilimleri Enstitüsü  
Biyoloji Anabilim Dalı  
2008, Sayfa: 104

Bu çalışmada streptozotosin (STZ) uygulanan Wistar albino cinsi erkek sıçanların eritrosit, karaciğer ve böbrek kolesterol, ADEK vitaminleri ile yağ asidi düzeyleri üzerine resveratrol,  $\alpha$ -lipoik asit ve vitamin C nin etkileri araştırıldı. Araştırmada, 50 adet 2 aylık erkek Wistar Albino rat rasgele seçilerek 5 gruba ayrılmış, bazal diyetle beslenen grup Kontrol grubunu, bazal diyetle beslenen ve intraperitoneal olarak 55 mg/kg STZ uygulanan grup Diyabet (D) grubunu, bazal diyetle beslenen ve STZ uygulanan ve intraperitoneal olarak 50 mg/kg lipoik asit uygulanan grup Diyabet +Lipoik asit (D+LA) grubunu ve bazal diyetle beslenen, STZ uygulanan ve intraperitoneal olarak 30 mg/kg resveratrol uygulanan grup Diyabet +Resveratrol (D+R) grubunu, bazal diyetle beslenen ve STZ uygulanan ve intraperitoneal olarak 50 mg/kg Vitamin C uygulanan grup ise Diyabet + Vitamin C (D+VC) grubunu oluşturmuştur. Eritrositlerde  $\alpha$ -tokoferol düzeyi D+LA grubunda ( $p<0.05$ ), kolesterol düzeyi ise D+LA ile D+VC gruplarında yüksek bulunmuştur ( $p<0.05$ ,  $p<0.01$ ). Karaciğer kolesterol miktarı diyabet ve D+R gruplarında artmış ( $p<0.05$ ,  $p<0.01$ ), diyabet grubuna göre D+LA grubunda azalmıştır ( $p<0.01$ ). Böbrek kolesterol düzeyi bütün gruplarda artış göstermiştir ( $p<0.0001$ ).

Eritrosit oleik asit linoleik asit (18:2 n-6) miktarı kontrol grubuna göre tüm diyabet gruplarda artarken, araşidonik asit (20:4 n-6) miktarı azalmıştır. Karaciğer palmitoleik asit (16:1, n-9) miktarı D+VC grubunda en yüksek ( $p<0.0001$ ) bulunmuştur. Linoleik asit miktarının kontrole göre D+LA ve D+R gruplarında arttığı, D+VC'de azaldığı saptanmıştır ( $p<0.0001$ ). Kontrol grubuna göre araşidonik asit miktarı grupların tümünde azaldığı ( $p<0.0001$ ), dokosaheksaenoik asit (22:6 n-3) düzeyinin ise arttığı belirlenmiştir ( $p<0.0001$ ). Böbrek dokusunda 16:1 ve 18:1 miktarının grupların tümünde kontrol grubuna göre azaldığı ( $p<0.0001$ ), 20:4 ve 22:6 miktarının ise arttığı belirlenmiştir ( $p<0.0001$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.0001$ ,  $p<0.0001$ ). Sonuç olarak, deneysel diyabet oluşturulan ratlarda resveratrol, lipoik asit ve vitamin C uygulamasının yağ asidi profilleri, lipofilik vitaminler ve kolesterol üzerinde farklı düzeylerde etkili olduğu tespit edilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Resveratrol,  $\alpha$ -Lipoik Asit, Vitamin C, Kolesterol,  $\alpha$ -tokoferol, Retinol, Yağ asidi bileşimi

## ABSTRACT

PhD Thesis

### THE EFFECTS OF RESVERATROL, LIPOIC ACID AND VITAMIN C ON LIPOPHILIC VITAMINS, CHOLESTEROL AND FATTY ACID COMPOSITION IN LIVER, KIDNEY AND ERYTHROCYTES OF TYPE-1 DIABETIC RATS

Mehmet GÜVENÇ

Firat University

Graduate School of Natural and Applied Sciences

The Department of Biology

2008, Page: 104

In this study, the effects of resveratrol,  $\alpha$ -lipoic acid and vitamin C on erythrocyte, liver and kidney cholesterol, ADEK vitamins and the fatty acid levels of Wistar Albino rats which were injected with streptozotocin (STZ). In the study, 50 2-month-old male Wistar Albino rats were randomly selected and divided into 5 groups. The control group consisted of the rats receiving a basal diet; the Diabetes (D) group consisted of the rats receiving a basal diet and a 55 mg/kg intraperitoneal STZ injection; the Diabetes + Lipoic acid (D +LA) group consisted of the rats receiving a basal diet, STZ and a 50 mg/kg intraperitoneal lipoic acid injection; the Diabetes + Resveratrol (D+R) group consisted of the rats receiving a basal diet, STZ and a 30 mg/kg intraperitoneal resveratrol injection and finally the Diabetes +Vitamin C (D +VC) group consisted of the rats receiving a basal diet, an STZ injection and a 50 mg/kg intraperitoneal Vitamin C injection.  $\alpha$ -tocopherol level in erythrocytes was higher in the D+LA group ( $p<0.05$ ), and the cholesterol level was higher in the D+LA and D+VC groups ( $p<0.05$ ,  $p<0.01$ ). The liver cholesterol amount increased in the diabetes and D+R groups ( $p<0.05$ ,  $p<0.01$ ).  $\alpha$ -tocopherol level increased in the D+R group when compared to the control group ( $p<0.05$ ). The kidney cholesterol levels increased in all groups ( $p<0.0001$ ).

In the erythrocytes, ratio of Linoleic acid (18:2 n-6) increased in all the diabetes groups ( $p<0.05$ ), ratio of the arachidonic acid (20:4 n-6) decreased in all groups ( $p<0.05$ ), when compared to the control group. In the D+VC group the ratio of palmitoleic acid (16:1, n-9) in the liver significantly increased ( $p<0.0001$ ), when compared to the control groups. Ratio of 18:2 increased in the D+LA and D+R groups when compared to the control group; and decreased in the D+VC group ( $p<0.0001$ ). While the ratio of docosaheksaenoic acid (22:6 n-3) increased in all groups ( $p<0.0001$ ), the ratio of 20:4 decreased in all of the groups ( $p<0.0001$ ), when compared to the control group. The 16:1 and 18:1 ratios in kidney tissue decreased in all groups when compared to the control group ( $p<0.0001$ ), while the 20:4 and 22:6 ratios increased ( $p<0.001$ ). Consequently, it was found that resveratrol, lipoic acid and vitamin C treatment had different levels of effects on the fatty acid profiles, lipophilic vitamins and cholesterol in rats with experimental diabetes.

**Key Words:** Resveratrol,  $\alpha$ -Lipoic Acid, Vitamin C, Cholesterol  $\alpha$ -tocopherol, Retinol, Fatty Acid Composition

## 1. GİRİŞ

Diabetes mellitus olarak bilinen şeker hastalığı, çok uzun yıllardan beri insan yaşamını etkileyen ve dünyada görülme sıklığı giderek artan, yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyebilen kronik bir hastalıktır. Karbohidrat metabolizması yetersizliği ile ortaya çıkan, protein, lipid ve hatta nükleik asit metabolizmasını etkileyen, temelde insülin yetersizliğine dayanan metabolik bir bozukluktur. Şeker hastalığı, genel olarak iki grup altında incelenir. İnsülin yokluğunda ortaya çıkan Tip-1 diyabet, insülin yetersizliği, insülin direnci ya da insülin reseptörlerinin azlığından ortaya çıkan ise Tip-II diyabet olarak adlandırılır. Tip-II diyabet, insanlarda orta yaşlardan itibaren ortaya çıkabilir. Kas dokusu ve adipoz dokuların insülin hormonuna karşı direnç göstermesi ile karakterize edilir [1-5].

Tip 1 diyabet ise çocukluk dönemi ile gençlerde çıkma ihtimali yüksek olan hastalık tipidir. Kesin olarak insülin yetersizliği ile karakterize edilir. Tip 1 diyabetliler tüm diyabetlilerin yaklaşık % 10'unu oluşturur. Çocukluk döneminde en çok görülen 3. hastalıktır. 30 yaşından önce görülme oranı 1-4/10000' tür. Genellikle çocuklarda ve gençlerde görüldüğü için insüline bağımlı diabetes mellitus veya juvenil diabetes mellitus olarak adlandırılır, fakat daha ileri yaşlarda da ortaya çıkabilir. Aşırı derecede susama (Polipsi), poliüri, ani kilo kaybı, aşırı yorgunluk şeklinde kendini gösterir [5-7].

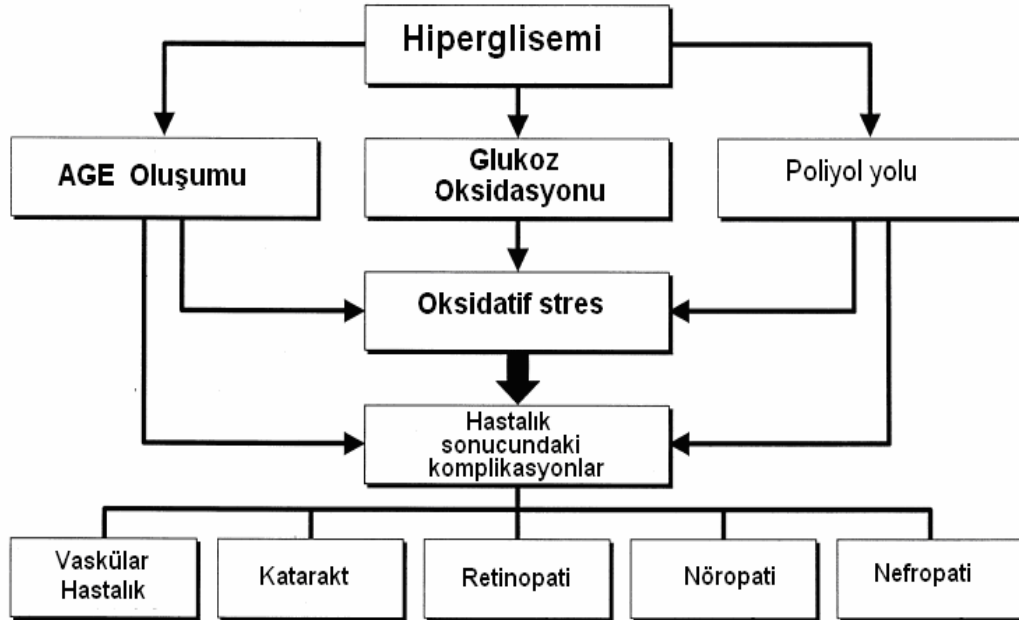
Bu hastalık tipinde, belirtilen yaş dönemleride, pankreasın beta hücreleri tarafından salınan insülin hormonunun, aniden bu salınımı yapamamasıyla ortaya çıkar. Yani insülin yokluğuna dayanan bir hastalıktır. İnsülin hormonunun görevi dolaylı olarak kandaki yüksek glukozu alarak karaciğer, kas ve adipoz dokularda depolanmasını sağlasa da, daha çok anabolik hormon olarak göz önüne alınır. Yani başlangıçta yalnızca hipergliseminin ortadan kaldırılmasıyla ilgili olduğu göz önüne alınan insülin hormonun, vücuttaki glikojen metabolizması, aminoasit ve protein metabolizması, lipid metabolizması ile nükleotidlerin sentez reaksiyonlarını yöneten veya etkileyen bir hormon olduğu ortaya çıkmaktadır. Bundan dolayı glukozun hücreye alınmasıyla başlayan metabolik yollar, insülin yokluğunda hasara uğradığı gibi, bu metabolik yollara bağlı diğer metabolik yolların da hasara uğradığı gözlenir [8].

İnsülinin etkili olduğu temel hedef hücreler kas, karaciğer ve adipoz dokularının hücreleridir. Bu hücreler dışında fibroblastlar ve lenfositler gibi hücreler üzerine etkili olan insülin homonunun böbrekler gibi doku ortamlarındaki etkisi daha az olmaktadır. Eritrositler ve beyin hücreleri üzerinde ise insülinin hiçbir etkisinin olmadığı ifade edilmektedir [9,10].

Başta glukoz olmak üzere bazı şekerlerin fosforillenmek üzere hücre içine kolaylaştırılmış difüzyon yolu ile taşınması insülin tarafından sağlanmaktadır. Kas ve adipoz dokuda belirgin olan

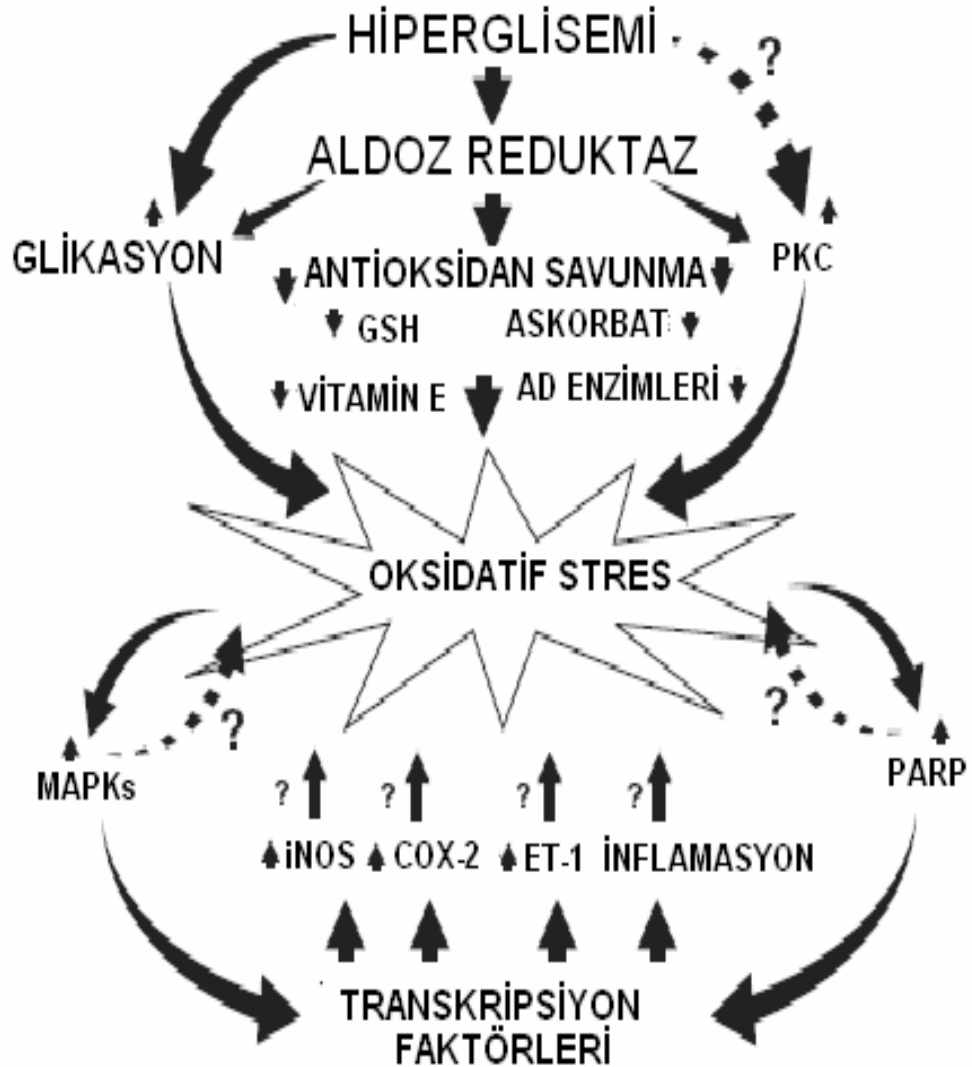
ve hızla gelişen bu etki yeni glukoz taşıyıcılarının hücre membranına translokasyonlarının sonucunda meydana gelmektedir. İnsülin glukozun hepatosit hücrelerine taşınmasını kolaylaştırmada doğrudan bir etki ortaya koymadığından karaciğer bir ayrıcalık oluşturmaktadır. Ancak karaciğer glikokinazını uyarıcı etkisinden dolayı insülin, glukozun glukoz 6- fosfata dönüşümünü hızlandırarak dolaylı yoldan hücre içine glukoz akımını arttırmaktadır. Hızlı fosforilasyon nedeni ile hepatositlerde çok düşük düzeylerde glukoz bulunmaktadır. İnsülinin bu etkilerinin sonucu kan glukoz düzeyi azalmakta ve hücre içinde fosforillenmiş şekerler ile bunlardan meydana gelen akımını artırmaktadır [9, 11].

Tip 1 hastalarında en iyi bilinen özellik, laktat'ın yüksek olması ve bu metabolitin Tip 1 hastalarında zayıf olarak kontrol edilmesidir. 24 saatlik plazma insülin ve laktat konsantrasyonları arasında sıkı bir ilişkinin olduğu belirlenmiştir. Laktat konsantrasyonunun yüksek olması (hiper laktataemia) karaciğer ile karşılaştırıldığında periferik dokular üzerinde insülin etkisinin yetersizliği ile ortaya çıkmaktadır. Deri altına ve damar içine insülin uygulandığı zaman, periferik dolaşımda ve portal vendeki insülin seviyesinin denk olduğu görülür, fakat yine de normal durumdaki ile aynı olmaz. Portal ven ile periferik dokulardaki insülin seviyesinin iyileştirilmesi laktat konsantrasyonunun normale doğru dönmesini sağlar [12,13].



**Şekil 1.** Diyabetlerde oksidatif stresin artışı başlıca olarak poliyol yolunun uyarılmasıyla sonuçlanan ve reaktif oksijen radikallerinin artışı AGE oluşumunun hiperglisemiden dolayı olduğu görülür (AGE: ileri derecede glikasyon son ürünleri [14].

Diabetes mellitus'ta hiperglisemi'nin sonuçlarından biri sorbitol yoluyla, glukozun aldoz redüktaz (EC 1.1.1.21) enzimi tarafından sorbitol'e, sorbital dehidrogenaz (EC 1. 1. 1. 14) enzimi tarafından da sorbitolün fruktoza oksidasyonunu kapsar. Aldo redüktaz enzimi, insanlarda beyin, sinirler, aort, kas, eritrositler ve oküler lenslerinde mevcuttur [15]. Bu enzimin glukoz için afinitesinin düşük olduğu belirtilmiştir ve aktivasyonun glukoz-6-fosfat, NADPH ve glukoz tarafından sağlandığı ifade edilmiştir. Sorbitol hücre membranlarını geçemez ve hücre içinde depolanma eğilimindedir [16]. Bu durum NADP ve NAD'nın redoks değişim bağlantılarında önemli bozukluklara neden olur ve glukoz metabolizmasında alternatif bir yoldur [17-19].



**Şekil 2.** Glukoz metabolizmasının sorbitol yolu ve diyabetik komplikasyonun olduğu dokulardaki negatif sonuçları [20].

Diyabetlerde insülin yetersizliğinin en önemli sonuçlarından biri yağ asitlerinin adipoz dokusundan hızlı mobilize olmalarıdır. Tip 1 hastalarında insülin yetersizliği boyunca aşırı lipoliz, insülin yokluğuna ve insülin rezistansına bağlıdır [21]. Tip 1 hastalarında yağ asitlerinin aşırı mobilizasyonunun en önemli sonuçlarından biri, karaciğerde keton cisimciklerinin oluşmasıdır (asetoasetat 3- hidroksibütirat ve aseton). Karaciğer tarafından alınan yağ asitleri CoA esterlerine dönüştürüldükten sonra ya gliserolipid olarak esterleştirirler ya da mitokondride asetil CoA'ya oksitlenir. Asetil CoA'nın yüksek oranda oluşması asetoasetat ve 3 hidroksibütirata dönüşümünü artırır. Yağ açıl ünitelerinin mitokondriye transfer oranı mitokondri membranının ara yüzeyinde bulunan ve mitokondrial yağ asidi oksidasyonunun spesifik ilk basamağını katalize eden, karnitin palmitoil transferaz (EC 2.3.1.21) tarafından düzenlenir [13,22,23].

Karnitin palmitoil transferaz I, yağ asidi sentezinden bir ara ürün olan malonil CoA tarafından düzenlendiği gibi, aynı zamanda bir fosforilasyon mekanizması tarafından da düzenlenir. Malonil-CoA, yağ acil- CoA substratı için enzimin affinitesini azaltır, buna karşılık fosforilasyonun substrat için affinitesini artırır [13]. İnsülin yetersizliğinde karaciğerde, yağ asidi sentezi buna bağlı olarak da malonil CoA konsantrasyonu azalır. Aynı zamanda malonil-CoA için karnitin palmitoil-CoA tarafından karnitin palmitoil transferazın aktivitesi engellenmiş olur. Deterjanda çözülebilir özelliğe sahip olan karnitin palmitoil transferazın kinetik özelliklerindeki değişimler, karaciğer hücrelerinin glukagon'a (aktivasyonu için) veya insülin'e (inaktivasyon) maruz kalması sonucunda gözlenmiştir [13,24,25].

Bu olaylar insülin yetersizliğinde karnitin palmitoil transferazın aktivasyonuna katkıda bulunacak ilave mekanizmadır, bunun sonucunda mitokondriye uzun zincirli yağ asitlerinin transferi artar. Asetoasetat ve 3-hidroksibütiratın oksidatif yakıtlar olarak (lipogenik substratlar) kullanımı doku çeşitliliğine göre sağlanır ve beslenme ile açlık arasındaki geçişte keton bodilerin konsantrasyonu kanda artış gösterir. Kas dokusunda, keton cisimlerinin konsantrasyonların da, uzun süreli açlık veya diyabetik ketoziste artma olur ve keton cisimlerinin alınımlarının doygunluk noktasına ulaşır. Bundan dolayı keton cisimleri oluşumunun artışıyla plazmadaki konsantrasyonunun yükselmesi, total fraksiyonel azalışta bir ilerlemenin olduğunu gösterir [13, 11, 26].

Açlık ve diyabetik ketolizisde plazmadaki aseton miktarı asetoasetat miktarından genellikle yüksek olur ve asetonun oluşum oranı ketogenez olayının yaklaşık yarısını kapsadığı ifade edilir. Asetoasetatın asetona dönüşümü ya non enzimatik olarak ya da asetoasetat dekarboksilaz tarafından

katalizlenmeyle meydana getirilebilir. Bu enzimin mevcudiyeti çeşitli sıçan dokularında gösterilmiştir. Fakat insanlarda yalnızca plazmada bulunduğu ifade edilmektedir [11,26].

Bu bilgilere rağmen, insanlarda aseton oluşumunun yüksek oluşu diğer dokularda da bu enzimin bulunduğunu gösterir. Plazmadaki aseton konsantrasyonunun düşük olması (1-2 mM) açlık ketozizde meydana gelir ve yaklaşık % 20'si (solunum ve idrarla) atılır ve geri kalan kısmı metabolize edilir. Bunun aksine, yüksek konsantrasyonda olduğu zaman diyabetik ketozizde olduğu gibi (7-9 mM) yaklaşık olarak %80'ni atılır [11].

İnsüline bağımlı olan diyabetik hastalarda, hipergliseminin kontrol altına alınamaması sonucu, hücre, doku veya organizmada moleküler ve moleküller üstü birçok anormal metabolik olaylar ortaya çıkar. Moleküler seviyede incelendiğinde, hiperglisemiden dolayı hemoglobin molekülüne glukozun enzimatik olmayan bir sistemle bağlanması sonucu, HbA1c formu ortaya çıkar [27].

Canlılığın temellerinden biri olan oksijen molekülü, hücre için hayati olduğu kadar % 2-5 kadarı da reaktif oksijen türlerinin kaynağını oluşturmaktadır. Oksijen molekülünün kısmi indirgenmesi ile süperoksit anyonu ( $O^{\bullet 2-}$ ) oluşur. Bu molekül, süperoksit dismutaz enzimi tarafından hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) dönüştürülür. Hidrojen peroksit yarı radikal özellikli bir moleküldür. Normal şartlarda hücreye radikal düzeyde zarar veremez. Fakat hücre ortamında kalması ve  $Fe^{++}$  ile  $Cu^{++}$  gibi metal iyonlarının varlığında hidroksil radikalinin ( $OH^{\bullet}$ ) en önemli kaynağını oluşturmaktadır. Bu radikal molekülü hücrede oluştuğundan sonra, hücrenin yapısında yer alan proteinler, lipidler, karbohidratlar ve genetik materyale zarar verici konuma gelir. Normal fizyolojik şartlarda, süperoksit radikalının oluşması ve devamında hidrojen peroksidin oluşması hücre için olağan bir durumdur. Ancak hücrede mevcut olan antioksidan savunmada görevli moleküllerin reaktif oksijen türlerine karşı oranlarının azalması, serbest radikallerin baskın duruma geçmesine neden olur. UV ışınları, radyasyon ve hava kirliliği, sigara içimi, uçucu madde solunumu gibi çevresel faktörler vücuttaki serbest radikallerin artmasına neden olur [28-30].

Antioksidanların azalması ile birlikte serbest radikallerle antioksidan savunma sistemi arasındaki hasas denge bozularak oksidatif stres ve oksidatif hasarı oluşturur. Oksidatif stres ve oksidatif hasarın diyabet, iskemik reperfüzyon, hipertansiyon, inflamasyon, yaşlanma, karsinogenez, ateroskleroz, mutagenез, ürolojik, immünolojik, nörolojik, hastalıklar ve karaciğer, sindirim sistemi, deri, göz ve akciğer hastalıkları üzerinde bir takım etkilerinin mevcut olduğu bildirilmiştir [31-35].



miktarının normal düzeyde veya düşük olarak bulunması oksidatif stresin ölçüsünü gösteren bir delildir [36-37].

Lipid peroksidasyon olayı başlıca olarak doymamış yağ asitlerinin moleküler oksijen veya diğer reaktif oksijen türleriyle meydana getirdiği bir serbest radikal reaksiyonudur. Bu olay sonunda yağ asidi zincirinden  $H^+$  atomları koparılır ve bu şekilde yağ asidi zinciri bozularak lipid peroksit moleküllerinin oluşumuna neden olur. Yağ asidi zinciri doymamış çift bağ içeriyorsa çift bağ sayısı fazla ise, hidrojen atomlarının koparılması kolaylaşır ve peroksitlerin miktarı artar. Bundan dolayı özellikle hücre zarı ve organellerin yapısında yüksek miktarda bulunan doymamış yağ asitleri reaktif oksijen moleküllerinin ilk tercihleri arasında yer almaktadır [36]. Bu oksidatif olay hiperglisemi ile daha fazla tetiklenir, Lipid peroksidasyonu sonucunda çeşitli yapısal ve fonksiyonel bozukluklar ortaya çıkar [36,37].

Serbest radikallere karşı etkili olan ve diyetle dışardan alınması zorunlu olan moleküller bulunmaktadır. Bu moleküller arasında başlıca olarak, alfa tokoferol (vitamin E), askorbik asit (vitamin C), beta-karoten, flavonoidler ve resveratrol yer alır.

$\alpha$ -tokoferol molekülünün değişik dört farklı tipi olmasına rağmen, en fazla koruyucu etkiye sahip olanın alfa tokoferol olduğu ifade edilmiştir [38].  $\alpha$ -Tokoferol molekülü, antioksidan etkiye sahip birçok enzimler ve diğer antioksidan moleküllerle birlikte çalışır [39-43]. Reaktif oksijen türleri ile reaksiyona giren alfa tokoferolün (tokoferoksi radikal), yeniden aktif hale dönüşmesi için hücrenin sitosolünde tioktik asit ( $\alpha$ -lipoik asit), vitamin C ve glutatyon'un bulunması gerekir [44-48].

### **1.1. Hücrede Bulunan Bazı Antioksidan Savunma Sistemleri**

Serbest radikallerin zararlı etkilerine karşı organizmada koruyucu mekanizmalar vardır. Bu mekanizmalardan bir kısmı serbest radikal oluşumunu, bir kısmı ise oluşmuş serbest radikallerin zararlı etkilerini önler. Bu işlevleri yapan maddelerin tümüne birden genel olarak antioksidanlar denir [49].

Antioksidanlar oksijen konsantrasyonunu azaltarak, hidroksil radikallerini temizleyip (LPO)'nun başlamasını önlerler, geçiş metal iyonlarını bağlayıp etkisizleştirerek, peroksitlerin alkol gibi nonradikal ürünlere dönüşümünde etkin rol oynarlar. Zincir reaksiyonlarına neden olan tüm radikallerle reaksiyona girip zinciri kırarak etki gösteren antioksidanlar; enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanlar olmak üzere iki grupta incelenirler [50,51]. En belirgin özellikleri okside

olan substratlara oranla çok daha az konsantrasyonlar da bile, substratın oksidasyonunu geciktirmeleri ve inhibe etmeleridir.

**Antioksidanlar başlıca dört yolla oksidanları etkisiz hale getirirler;**

1. Süpürme etkisi (Scavenging): Oksidanları daha zayıf yeni bir moleküle dönüştürerek etkisizleştirir. Antioksidan enzimler ve mikromoleküller bu yolla etki eder.
2. Söndürme etkisi (Quenching): Oksidanalara bir hidrojen aktararak inaktive etmesine denir. Vitaminler, flavanoidler, timetazidin ve mannitol bu şekilde etki eder.
3. Zincir reaksiyonlarını kırma etkisi (Chain Breaking): Hemoglobin, serüloplazmin ve ağır mineraller oksidanları kendilerine bağlar ve inaktive eder.
4. Onarma etkisi (Repair): Oksidatif hasar görmüş biyomolekülü onarırlar [51,52].

Serbest radikallerin meydana getirdiği hasarı önlemek için vücutta savunma mekanizmaları mevcuttur. Bunlar "antioksidan savunma sistemleri" olarak adlandırılırlar".

Antioksidanlar enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanlar olarak iki'ye ayrılırlar [53].

**1.1.1. Enzimatik Antioksidanlar**

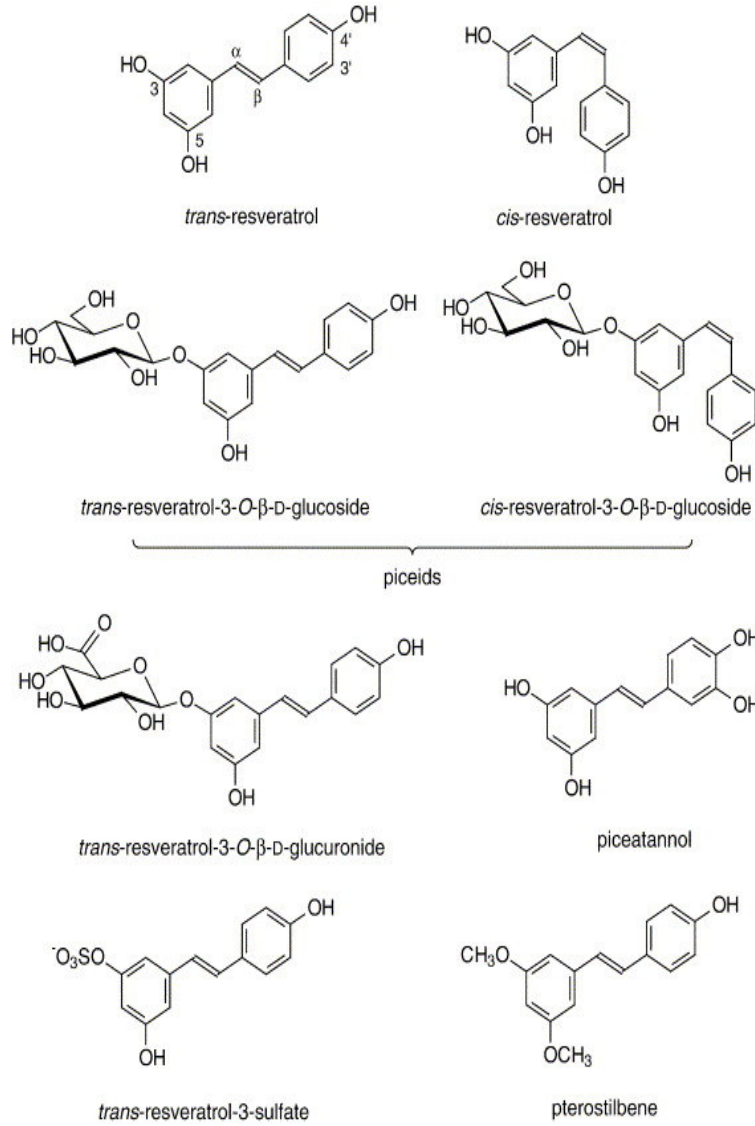
Hücre içi serbest radikal toplayıcı enzimler asıl antioksidan savunmayı sağlamaktadır. Bu enzimler süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon-S-transferaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz, katalaz ve sitokrom oksidazdır. Bakır, çinko ve selenyum gibi eser elementler ise bu enzimlerin fonksiyonları için gereklidir [54].

**1.1.2. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar**

Lipofilik ve suda çözünen enzimatik olmayan antioksidanlar olarak iki'ye ayrılırlar. Lipofilik enzimatik olmayan antioksidanlara örnek olarak vitamin E, karotenoidler, ubikon, melatonin verilebilirken, suda çözünen enzimatik olmayan antioksidanlara vitamin C, glutatyon, ürik asid, seroplasmin, transferin, haptoglobulin verilebilir. A, C, ve E antioksidanları oksidatif hasarlara karşı korunma sağlarlar [53].

**1.2. Resveratrol**

Doğal bir bileşik olan resveratrol (trans-3, 5, 4'-trihidroksistilben), kıvılcık, yer fıstığında, üzüm, dut gibi yaklaşık olarak 70 bitki türünde bulunan bir fitoaleksindir [55-57]. Üzümün kabuk kısmında yüksek oranda bulunur [56,58,59].



**Şekil 4.** Resveratrol'ün yapısal formülü ve yaygın analog ve eşlenikleri [55].

Resveratrol (3,5,4'trihydroxystilbene) doğal olarak oluşan bir fitoleksindir. İlk olarak *Polygonum cuspidatum* kuru köklerinde bulunmuştur ve geleneksel olarak Çin ve Japonya'da alternatif tıpta antiinflamatuvar etken madde olarak kullanılmıştır. Diğer bitkiler arasında önemli denilebilecek miktarda yer fıstığı (*Arachis* sp.), asma (*Vitis* sp.) ve Keçi kulağı (*Rheum* sp.)'da bulunduğu rapor edilmiştir [55].

Fitoaleksinler grubu, flavonoidlerin alt gruplarından biridir. Fitoaleksinlerin sentezi bitkilerde aktif savunma mekanizmalarından birini kapsamaktadır. Stilbenler, fitoaleksinlerin birçok sınıfından birini temsil ederler [60]. Stilben'in alt sınıfı içinde 3,5,4'-hidroksistilben için yaygın olarak resveratrol terimi kullanılır. Resveratrol'ün cis ve trans formları mevcuttur (Şekil 4). Bitkilerde trans izomer formu çok yaygın bir şekilde bulunur. Fitoaleksinlerin içinde yer aldığı flavonoidler, bitkilerdeki polifenolik sekonder metabolitlerin en geniş ve yaygın grubunu oluşturur. Yosunlardan angiospermilere kadar bitkiler âleminin her bölümünde yaygın olarak bulunmaktadır ve geniş fonksiyonları bulunur.

Örneğin; çiçekler, meyveler ve tohumlar için pigmentasyonun sağlanmasında, tohum dağıtıcılar ve tozlaştırıcıları çekici özelliğin sağlanmasında, ultraviyole ışığa karşı korumada, patojenik mikroorganizmalara karşı bitki savunmasında, bitkilerde verimlilik ve polen çimlenmesinden başka bitki-mikrop etkileşimlerinde sinyal molekülü olarak rol oynarlar [61,62].

Polifenoller; antosiyanin, fenolik asit, ligand, flavonoidler ve stilbenleri içeren geniş bir antioksidan sınıfıdır. Polifenoller bitkilerin sekonder metabolitleridir ve bitki polifenollerini radikal yok ediciler olup çok etkili antioksidanlardır. Bu bileşiklerin hepsi fenilalanin'den sentezlenirler ve reaktif hidroksil grubu ile aromatik bir halka taşırlar [63].

#### **1.2.1. Resveratrolün Metabolizması**

Bütün trans-resveratroler insanlar tarafından oral olarak alındığında emilimleri yüksek olmasına karşın hızlı şekilde metabolize edilmesi ve atılmasından dolayı biyoyararlanımı düşüktür. Sağlıklı bireyler tarafından alındığında plasmadaki maksimum pik aralığına 30-60 dakika arasında ulaşır [64]. Maksimum pike ulaştıktan sonra 2 µm/l düzeyinde seyrederek. Özellikle kalp, karaciğer ve böbrekte aşırı miktarda birikmektedir [65,66]. Daha çok glukozit resveratrol (piceid) içeren üzüm suyunun biyoyararlanımının trans- resveratrole göre daha düşük olabileceği ileri sürülmüştür [66].

#### **1.2.2. Resveratrolün Biyolojik Etkileri**

Birçok çalışmada, resveratrolün cAMP oluşumunu arttırdığı [67], protein kinaz C [68,69] ve siklogenaz aktivitesi azalttığı [70] ve eikosanoid oluşumunu sınırladığı gösterilmiştir [70,71]. Ayrıca kalbi, iskemik reperfüzyon yaralanmalarından etkin bir şekilde koruduğu gösterilmiştir [67,72-77]. Resveratrol verilen ratlarda angiogenesis geçirenlerde artırılmış büyüme faktöründen türeyen vasküler endotel bulgular rastlanmıştır [75]. Ayrıca perfüze edilmiş kalpte adenosin molekülünün oluşumunun artırılması nedeniyle, resveratrolün koroner akışı arttırdığı ileri sürülmüştür [73].

### 1.2.3. Resveratrolün Anti-Oksidan Etkisi

Resveratrol etkin bir şekilde serbest oksijen radikalleri ile diğer oksidan molekülleri temizlediği ve düşük yoğunluktaki lipoprotein (LDL) oksitlenmesini önlediği ifade edilmiştir. Resveratrol oral olarak alındıktan sonra vitamin C, vitamin E ve glutatyon gibi önemli antioksidanlara göre hücre içi miktarı daha az olmasına rağmen resveratrol ürünlerinin dolaşımında yer alan resveratrol'e göre miktarının daha çok düşük olabildiği belirtilmiştir. [77-79].

Trans resveratrolün LDL'ye eklenmesiyle bakır kataliz oksidasyonunun azaldığı saptanmıştır. LDL oksidasyonu sırasında doymamış yağ asitinden bozulma ürününün oluşumunun ölçülmesiyle, trans resveratrolün bakır şelasyonunu etkilediği gözlemlenmiştir. Resveratrol kaynağı ve quersetinin LDL'ye eklenmesiyle, doza bağlı bir şekilde oksidasyondan önceki gecikme zamanının uzadığı saptanmıştır [80,81]. Resveratrolün yüksek bakır şelasyon kapasitesi önemlidir çünkü LDL 'nin bakır bağlama kapasitesinin yüksek olduğu bilinmektedir. Cis izomerin şelasyon kapasitesi trans izomerinin yarısı kadardır. Bu durum OH gruplarının konumundan kaynaklanmaktadır [81]. Resveratrolün antioksidan özelliği ve bakır şelasyon kapasitesinin yüksekliği onun serbest radikal süpürücü özelliğinden kaynaklanmaktadır. Kırmızı şarap içenlerde total kolesterol, trigliserit ve HDL'de herhangi bir farklılığın olmadığı gözlenmiştir [82,83]. Buna karşın LDL kolesterolde ve  $\alpha$ -lipoproteinde azalma ve membran akışkanlığında artış olduğu gözlemlenmiştir [84]. Resveratrolün doza bağımlı bir şekilde 2-deoksiriboz degradasyonunu inhibe ettiği saptanmıştır [80]. Bir başka çalışmada resveratrolün kolesterol sentezini, kolesterol biyosentezinde limit oranlayan enzim olan squalen monoksijenaz enzimini inhibe ederek azalttığı bildirilmiştir [85].

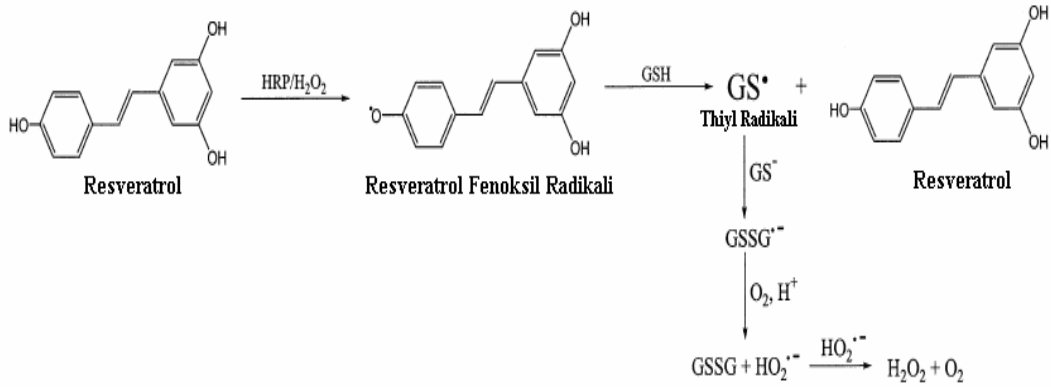
Resveratrolün bakırı bağlamaya ilişkin yüksek kapasitesi, LDL'nin yüksek bakır bağlama özelliği olmasından dolayı önemlidir [86]. Chanvitagaporgs ve arkadaşlarının [87], yaptığı bir çalışmada resveratrolün, LDL oksidasyonunun önlenmesinde E ve C vitamininden daha güçlü bir antioksidan etkiye sahip olduğu görülmüştür.

### 1.2.4. Resveratrolün Anti-Diyabetik Etkileri

En son deneysel verilere göre resveratrol'ün diyabetten korunmada ve bazı diyabetik komplikasyonları hafifletmede faydalı bir rolü olduğu ortaya konulmuştur. Diyabetik ratlarda resveratrol'ün metabolik parametreleri iyileştirdiği, kısmen de olsa plazma glukozu ve trigliserit konsantrasyonlarını azalttığı, bunlara paralel olarak da insülinemi'nin etkisini azalttığı ileri sürülmüştür [68,69,88-95].

### 1.2.5. Resveratrolün Prooksidan Özelliği

Her antioksidan, bazı durumlarda serbest radikallere karşı koruyuculuğu olan ve serbest radikal oluşumunu geliştiren, antioksidan vitaminleri de kapsayan gerçekte bir redoks (redüksiyon-oksidasyon) ajandır [96]. Yapılan çalışmalar vitamin E'nin [97] ve vitamin C [98] gibi antioksidanların, prooksidan etkilerini açığa çıkarmıştır. Resveratrolün prooksidan özellikleri olduğunu destekleyen literatürler de vardır [96,99].



Şekil 5. Resveratrolün Peroksidatif Metabolizması [100].

### 1.2.7. Resveratrolün STZ ile ilişkisi

Resveratrol'ün STZ ile deneysel olarak diyabet oluşturulmuş ratlara gavajla verildiğinde kısmen renal disfonksiyon ve oksidatif stresi azalttığı belirlenmiştir [101]. Benzer olarak izole edilmiş hücrelerde resveratrol uygulanması sonucunda oksidatif stresi azaltarak yüksek glukoz düzeyini sınırladığı ileri sürülmüştür [102,103].

Ramkumar ve arkadaşlarının [104] yapmış olduğu bir çalışmada; alloksan ile diyabetik hale getirilmiş ratlara, *Gymnema montanum* bitkisinin yapraklarının etil alkolde hazırlanmış ekstraktları vücut ağırlığına göre üç hafta boyunca 50, 100 ve 200 mg/kg oral olarak uygulanmıştır. Çalışmanın sonunda 50, 100 ve 200 mg/kg dozlarda kan glukoz düzeyinin % 24, 35 ve 66 oranında; insülin miktarının 200 mg/kg dozda %71 oranında arttığını ayrıca eritrositlerdeki antioksidan miktarının belirgin düzeyde arttığını bildirmişlerdir.

Aribal-Kocaturk ve arkadaşları [105] diyabetik hale getirilmeden 10 gün önce ratlara günlük 0.5 ml resveratrol STZ uygulamadan uygulaması yapıldıktan sonra diyabetik hale getirilen

ratlarda eritrositlerde lipid peroksidasyon ürünleri ve bakır oranlarının azaldığını, çinko yoğunluğu, nitrikoksit düzeyi ve katalaz aktivitesinin arttığını bildirmişlerdir.

Aynı araştırmacıların yaptığı başka bir çalışmada, STZ ile diyabetik hale getirilen ratlara 10 gün boyunca günlük 0.5 ml resveratrol uygulaması yapmışlar bunun sonucunda resveratrol uygulamasının Cu, Zn, katalaz enzim aktivitesi gibi bazı parametreleri etkilediğini ileri sürmüştürler [106].

Chen ve ark. [107] intraperitoneal olarak uygulanan 3 mg/kg, resveratrolün normal ratlarda insülin salgısını artırdığı, kan glukoz düzeyini azalttığı, STZ ile diyabetik hale getirilen ratlarda ise ilk 60 dakika içerisinde aynı etkiyi göstermediğini bildirmişlerdir.

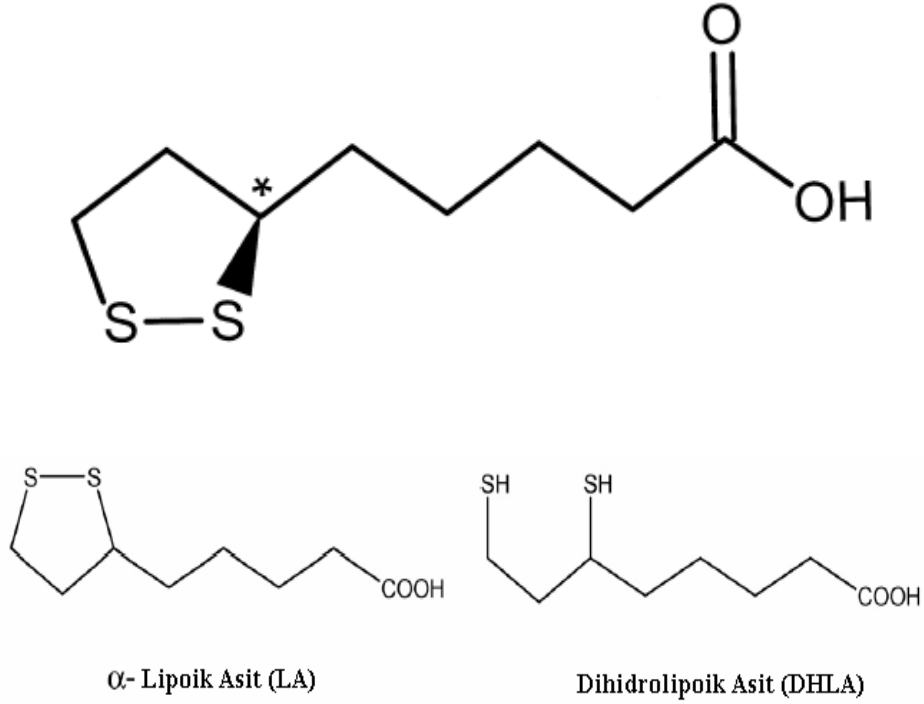
Chi ve arkadaşlarının [108] resveratrol uygulamasının nikotin amid STZ ile diyabetik hale getirilmiş ratlarda ve normal ratlarda insülin düzeyini artırdığını, STZ ile diyabetik hale getirilmiş ratlarda ise 90 dakika sonra resveratrolün hipoglisemik etki gösterdiğini ve bunun sonucunda resveratrol'ün hipoglisemik etki göstermesinde insüline bağımlı ve bağımlı olmayan mekanizmaların etkili olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Su ve arkadaşlarının [109] yaptığı bir çalışmada resveratrol'ün hipoglisemik ve lipolipidemik etkiye sahip olduğunu ileri sürmüşlerdir. Resveratrol uygulanan STZ ile diyabetik hale getirilmiş ratlarda glukoz yoğunluğunun 14. günün sonunda  $25.3 \pm 4.2\%$ , trigliserit yoğunluğunu ise  $50.2 \pm 3.2\%$  oranında azalttığını, nikotinamid STZ ile diyabetik hale getirilen guruplarda ise glukoz yoğunluğunun 14. günün sonunda  $20.3 \pm 4.2\%$ , trigliserit yoğunluğunu ise  $33.3 \pm 2.2\%$  oranında azalttığını rapor etmişlerdir.

Chan'in [102] yaptığı çalışmada resveratrol'ün yüksek glukozun neden olduğu hücresel oksidatif stresi antioksidan özelliğinden dolayı azalttığını rapor etmiştir.

### **1.3. Lipoik Asit**

Lipoik asit, doğal olarak oluşan, serbest radikalleri temizleme yeteneğine sahip olan kuvvetli bir antioksidandır. İlk olarak (1937'de) Snell ve arkadaşları tarafından bulunmuştur. Kimyasal ismi 1,2 ditoluen-3-pentaenoik (R-lipoik), aynı zamanda 1,2 ditoluen-3 valerik asittir. Tiotik asit; R-LA da denir [14].



**Şekil 6.** Alfa-lipoik asit; dihidrolipoik asit; lipomide R-enantiomer [14].

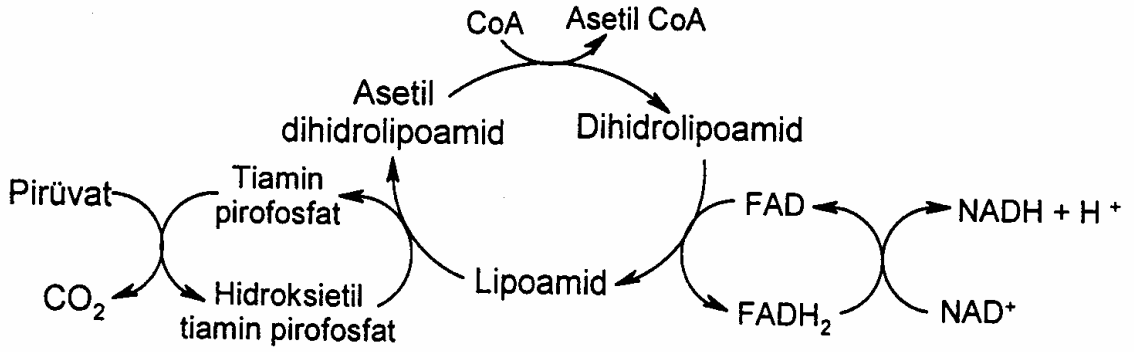
### 1.3.1. Lipoik Asitin Yapısı ve Kaynakları

İlk olarak Reed ve ark.[14]. tarafından izole edilmiştir. Diyetle alınmakla birlikte, bakterilerden insanlara kadar birçok organizmanın hücreleri tarafından sentezlenir [110-112]. Lipoik asit yapısında bulundurduğu disülfid yapıdan dolayı tiyol bileşikler grubu içerisinde yer alır [113].

Sekiz karbondan meydana gelmiş olan lipoik asidin iki formu mevcuttur. Oksitlenmiş formu genellikle lipoik asit veya alfa lipoik asit, indirgenmiş formu ise dihidrolipoik asit (DHHLA; Şekil 6) şeklinde adlandırılır. Alfa lipoik asit yani okside lipoik asit 6 ve 8. pozisyonlarda kükürtler kapalı bir halka meydana getirir. Lipoik asidin redükte şekli olan Dihidrolipoik Asit ise açık zincir şeklindedir. 6 ve 8. pozisyonlarında bulunan kükürtler sülfidril grubu halinde bulunmaktadır. Lipoik asidin iki formunun oksidasyon - redüksiyon reaksiyonları ile birbirine dönüşür [114-115].



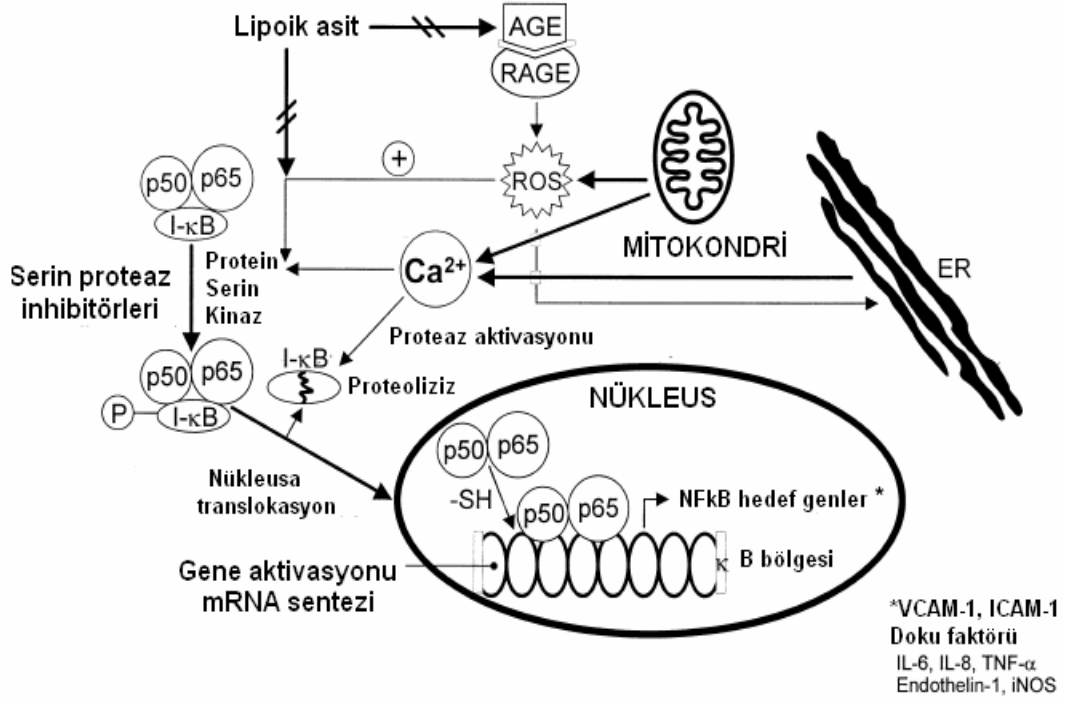
hemen hemen tümü protein-bağılı formda bulunup, dışarıdan verilmediği sürece hücrede sadece çok az serbest lipoik asit bulunmaktadır [120].



**Şekil 8.** Piruvat dehidrogenaz enzim kompleksinde yer alan lipoik asidin asetil CoA oluşmasındaki metabolik fonksiyonu [13].

### 1.3.2. Lipoik Asitin metabolik Fonksiyonları

Alfa lipoik; asit mikroorganizmalardan insanlara kadar bütün organizmalarda enerji metabolizmalarında kofaktör olarak gerekli bir maddedir. Lipoik asit; kofaktör rolünü yürütebilmesi için yalnızca küçük miktarda bulunması gerekir, antioksidan etki gösterebilmesi için diyetle yeterli miktarda dışarıdan alınması gerekir. Bundan dolayı, vücutla tabii olarak mevcut olan alfa lipoik asidin miktarı antioksidan etkiyi göstermek için yeterli olmayabilir [112].



**Şekil 9.** Diyabetik hastaların vasküler komplikasyonlarındaki AGE oluşumu [14].

Lipoik asit hücre içinden hücre dışına transfer edilebilir. ALA uygulaması sonucu hücre içi GSH seviyesinin % 30-70 arasında arttığı ifade edilmiştir [118]. Memeli dokuları 5–25 nmol/g lipoik asit içerir. Vücut'ta en çok beyin, böbrek, karaciğer, ince barsak ve iskelet kaslarında yüksek oranlarda bulunur [117].

Redükte ve okside formlarının antioksidan etkiye sahip olması, hızlı bir şekilde absorbe edilmesi, hem sıvı, hem de lipit fazla çözünmesi, şelat yapma özelliğine sahip olması lipoik asidi ideal bir antioksidan olma özelliği kazandırmıştır. Lipoik asit: α-LA ve DHLA; OH<sup>•</sup>, O<sup>2-</sup>, LOO<sup>•</sup>, NO<sup>•</sup> ve HOCl'i içeren çeşitli Serbest radikalleri nötralize ederek antioksidan fonksiyonu üstlenmiş olur. DHLA'nin de antioksidan savunmayı artırıcı role sahip olduğu rapor edilmiştir [121].

### 1.3.3. Lipoik Asitin Diyabet ile İlişkisi

Lipoik asit ve dihidrolipoik asit metal şelatları oluşturarak canlı sistemlerdeki ağır metalleri yok eden, serbest radikalleri süpüren ve aynı zamanda askorbik asit, ubikinon, ve glutatyon gibi

anitoksidanları, radikal veya okside formlarını indirgeyerek yenilenmesini sağlayan, güçlü birer antioksidandırlar [122].

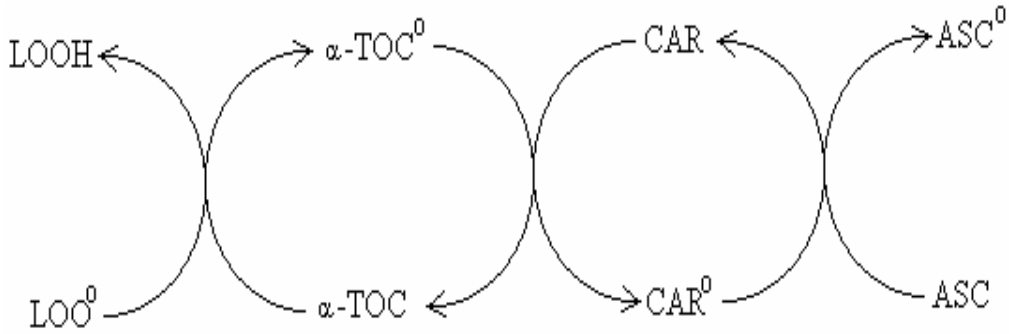
Maritima ve arkadaşlarının [123] yaptıkları deneysel çalışmada normal sağlıklı ve STZ ile diyabetik hale getirilmiş ratlara 14 gün boyunca LA uygulaması yapılmış, günlük 10 mg/kg doz uygulanan grupta diyabetle birlikte artış gösteren serum glukoz konsantrasyonu, aspartat aminotransferaz aktivitesi ve glikozlenmiş hemoglobin seviyelerinin diyabetik ratlara göre değişmediğini, günlük 50 mg/kg doz uygulanan grupta; diyabetle birlikte kalpte düşüş gösteren süperoksit dismutaz aktivitesinin 50 mg/kg lipoik asid uygulaması ile normale döndüğünü rapor etmişlerdir.

Yapılan başka bir çalışmada 25 mg/kg vücut ağırlığı dozda yeni doğan ratlara lipoik asit uygulamasının hayvanların % 60'ında katarakt oluşumu engellediğini rapor etmişlerdir. Alfa lipoik asidin koruyucu etkisine bağlı olarak, lenslerde glutatyon, askorbat ve vitamin E seviyelerindeki artışlar olduğunu, aynı zamanda lipoik asit uygulaması ile hayvanların lenslerinde glutatyon peroksidaz, katalaz ve askorbat serbest radikal redüktazın aktivitelerinin restore ettiğini, glutatyon redüktaz veya süperoksit dismutaz gibi enzimlerin aktivitelerini etkilemediğini bildirmişlerdir [124].

#### 1.4. Vitamin C

Vitamin C diğer ismi ile askorbik asit güçlü antioksidan etkiye sahip bir moleküldür. Hücre sitozolünde yer alır. İnsanlar ve primatlar L-gulonolakton oksidaz enzimine sahip olmadıkları için askorbik asiti *de novo* sentezleyemezler ve bu canlılar için esansiyel olan askorbik asidi dışarıdan besinlerle almak zorundadırlar [125].

Vitamin C kloroform, eter gibi organik çözücülerde ve yağlarda çözünmez. Vitamin C özellikle sulu solüsyon veya sıvı ortamlarda atmosferik oksijen ile reaksiyona girerek kolayca oksitlenir ve 2e<sup>-</sup> verici olarak hareket eder. Yapısında askorbik asit içeren çiğ besinler askorbik asit oksidaz enzimi bulundurduklarından solduklarında, kesildiklerinde veya ezildiklerinde etkinlik göstermeye başlar ve vitaminin oksitlenmesi hızlandırarak kaybını artırır [126,127]. Vitamin C, lipid fazda çözünebilir antioksidanları oksidatif hasarlardan korur, kollojen, nitrik oksit sentezi, kolesterol metabolizması üzerinde etkilidir. Bu antioksidan madde, reaktif oksijen veya peroksil radikalleri ile reaksiyona girerek Tokoferoksil radikaline dönüşen vitamin E' nin tekrar aktif hale dönüşümünü sağlar ve ayrıca birçok metabolik olaylarda fonksiyonu vardır [125-128].



**Şekil 10.** Askorbik asit, karoteneoidler ve tokoferollerin oksidasyonuna karşı lipidlerin korunmasındaki sinerjik etki. (LOOH= Lipit peroksit, TOC: Tokofenol, CAR: Karotenoid, ASC: Askorbat) [126].

Vitamin C birçok hidroksilasyon reaksiyonlarında indirgeyici ajan olarak görev yapar. Bu güçlü indirgeyici aktivitesinden dolayı aynı zamanda güçlü bir antioksidandır. İndirgeyici ajan olarak görev yaptığı reaksiyonlar şunlardır

1. Tirozinden epinefrin sentezinin dopamin  $\beta$ -hidroksilaz basamağında,
2. Tirozin yıkılımında p-hidroksi-fenil pirüvatin homogentisata oksidasyonunda,
3. Safra asitinin sentezindeki 7- $\alpha$  hidroksilaz başlangıç basamağında,
4. Lizinden karnitin sentezinde rol alır.
5. Katekolamin sentezinde dopamin  $\beta$ -monooksijenaz reaksiyonunda kofaktör olarak etkilidir.
6. Demirin emiliminde enzimatik olmayan bir yol ile indirgeyici rol oynar. Midede ferri demiri ferro demire indirgeyerek emiliminde görev alır [126,127].

Vitamin C, bitkilerin yaprak kısımlarında, turuncğil meyvelerde, yeşil yapraklı sebzeler ve domateste diğer bitkilere oranla daha yoğun olarak bulunur. Çilek, kavun, lahana, Amerikan elması ve biber zengin birer vitamin C kaynağıdır. En az oranda kabakta bulunmuştur [125,129]. İnsan vücudu için günlük alınması gereken askorbik asid miktarı 60 mg'dır. Sigara içen insanlarda bu miktar 100 mg'a kadar yükselir [130,131]. Vitamin C yetersizliğinde; yorgunluk, iştahsızlık, yara iyileşmesinde gecikme, büyümede duraklama, anemi, enfeksiyonlara karşı direncin azalması, diş eti kanamaları, diş kayıpları, eklemlerde şişmeler, ateş, kanamalar ve kemik kırılmaları görülebilir [131].

Vitamin C uygulaması ile skorbüt, çeşitli kardiovasküler rahatsızlıklar, kanser, katarakt, kan basıncın düzenlenmesi üzerinde tedavi edici özelliği vardır. Vitamin C eksikliği en belirgin olarak serumdaki vitamin C düzeyinin düşmesiyle ortaya çıkar. Sigara içenlerde ve kalp rahatsızlığı olanlarda düşük olduğu gözlenmiştir [132,133].

### 1.5. Yağ Asitleri

Yağ asitleri genelde düz zincirli, çift karbon sayılı moleküller olup doymuş (*saturated*) ve doymamış (*unsaturated*) yağ asitleri olmak üzere 2 grup altında incelenir.

**Doymuş Yağ Asitleri:** Karbon-karbon atomları arasında tek bir kovalent bağdan (-C-C-) oluşan [134] ve oda sıcaklığında genelde katı olan yağ asitleri doymuş yağ asitleri olarak adlandırılır. Bu yağ asitlerince zengin olan yağlara da doymuş yağlar denir. Doymuş yağ asitleri insan vücudunda sentez edilirler; hiç yağ yenilmese bile bu tip yağ asitleri karbonhidrat metabolizması ile oluşan moleküllerden sentez edilebilir 2 C'ludan 24 C'luya kadar bulunabilir [135].

**Doymamış Yağ Asitleri:** Karbon zinciri üzerinde çeşitli konumlarda, karbon-karbon arasında bir veya daha fazla kovalent çift bağ içeren yağ asitleri doymamış yağ asitleri olarak isimlendirilir. Bu yağ asitlerince zengin olan yağlara da doymamış yağlar denir [134].

Yapılarındaki çift bağlar nedeniyle, doymamış yağ asitleri doymuş yağ asitlerine göre daha reaktiftir. Bu reaktivite yağ asidi zincirindeki çift bağ sayısına göre artmaktadır [134].

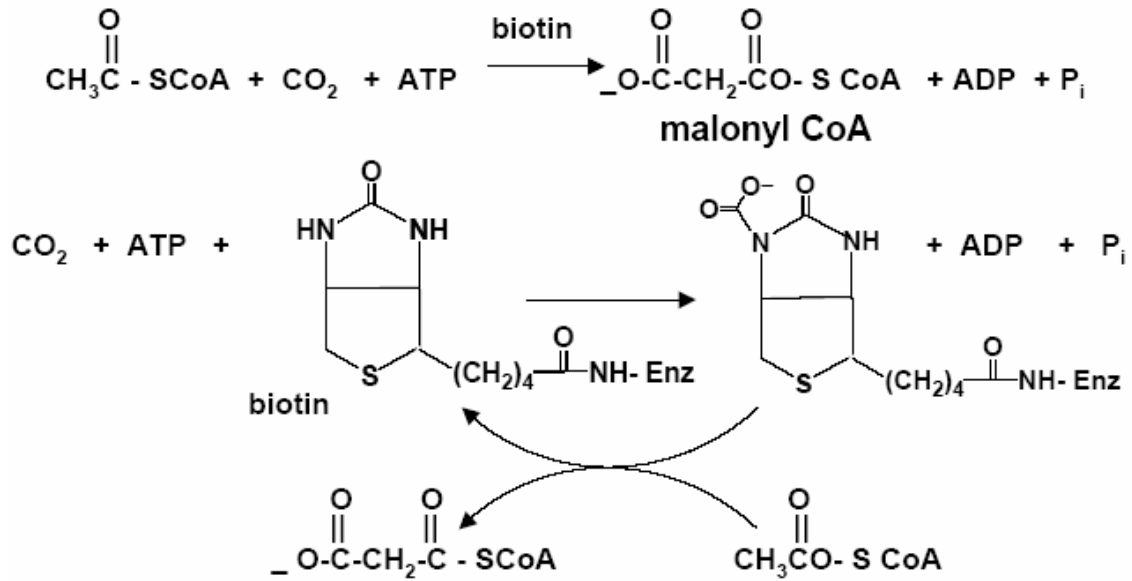
#### 1.5.1. Yağ Asitlerinin Biyosentezi

Lipidler canlı organizmanın en önemli kaynaklarından bir tanesidir. İnsanlarda karaciğer ve kaslarda bir miktar glikojen depo edilmektedir. Fakat bu, insanın ancak 12 saatlik ihtiyacını karşılamaktadır. Oysa vücuda dışarıdan besinlerle alınan veya vücut içinde sentezlenen lipidler depolanabilmektedir.

Depo edilen lipidler, dışarıdan besinlerle alınmakta veya vücut ihtiyacından fazla alınan karbohidrat ve aminoasit öncüllerinin yağ asitlerine *de novo* olarak dönüştürülmesiyle oluşmaktadır. Besinlerle alınan karbohidratlar glikolitik yolda ve sitrik asit döngüsünde yıkılmakta ve enerji elde edilmektedir. Karbohidratların çok az bir kısmı glikojen olarak depo edilirken büyük kısmı asetil-CoA' ya dönüştürülerek yağ asidi sentezinde kullanılmaktadır. Yağ asitleri de triaçilgliserollere dönüştürerek yağ dokularında kullanılmaktadır [136].

Yağ asitlerinin *de novo* sentezi sitoplazmada gerçekleşir. Bu sistem, karaciğer, böbrek, beyin, akciğer, meme bezi ve yağ dokusu dâhil birçok dokuda bulunur. Bu yolun kofaktör gereksinimleri, NADPH, ATP, Mn, biyotin ve  $\text{HCO}_3^+$  ( $\text{CO}_2$  kaynağı olarak). Hemen sağlanan substrat, asetil-CoA olup son ürün ise palmitat'dır. Bu özellikler  $\beta$ -oksidasyon ile belirgin tezat oluşturur. İlk zamanlar yağ asidi sentezinin yıkım olayının tersine dönmesi şeklinde geliştiği sanılıyordu. Fakat zaman içerisinde bu metabolik olayları tamamen farklı mekanizmalarla gerçekleştiği anlaşılmıştır [136].

Yağ asidi sentezi hücre sitoplazmasında gerçekleşmekte ve malonil-CoA ile başlamaktadır. Malonil-CoA ise asetil-CoA'dan elde edilmektedir. Metabolik faaliyetlerde kullanılan bütün asetil-CoA'lar ise mitokondri matriksinde sentezlenmektedir. Dolayısıyla mitokondride bulunan asetil-CoA'nın sitoplazmaya geçişi için asetil-CoA, sitrat sentetaz enzimine gereksinim duyulur. Enzim aracılığıyla asetil-CoA oksaloasetat ile birleşerek sitrat oluşturur. Oluşan sitrat mitokondri membranında bulunan spesifik trikarboksilat transport sistemi ile sitoplazmaya geçer. Sitoplazmaya geçen sitrat burada sitrat liyaz enzimiyle ATP harcanarak parçalanır ve tekrar asetil-CoA açığa çıkar [136].

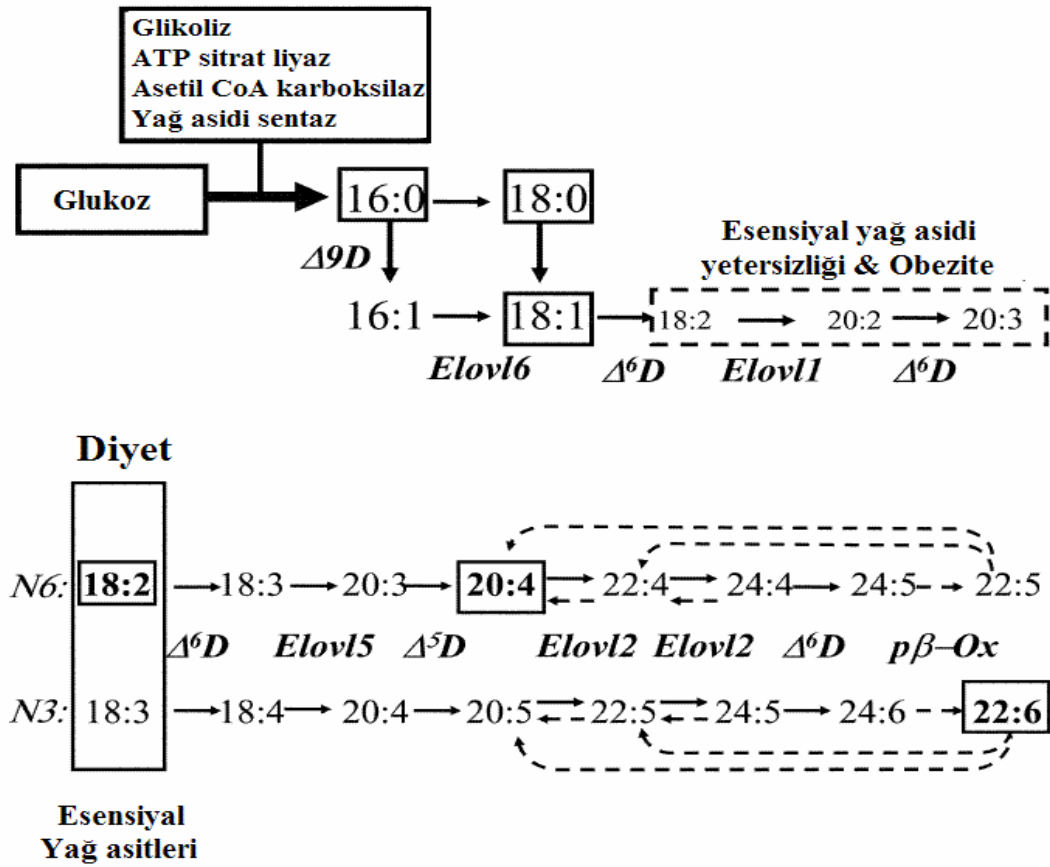


**Şekil 11.** Asetil-CoA'nın Malonil-CoA'ya Dönüşümü [136].

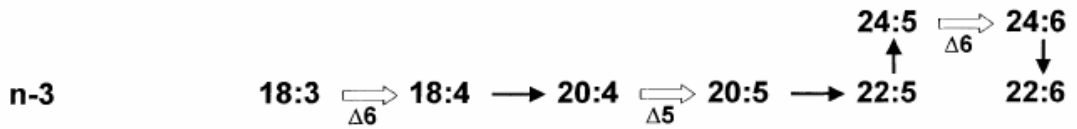
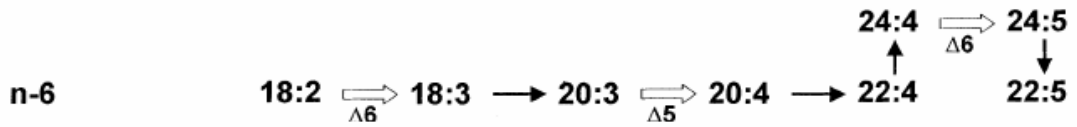
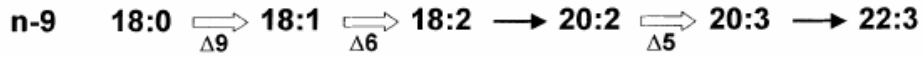
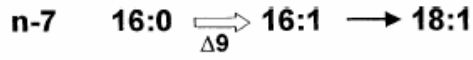
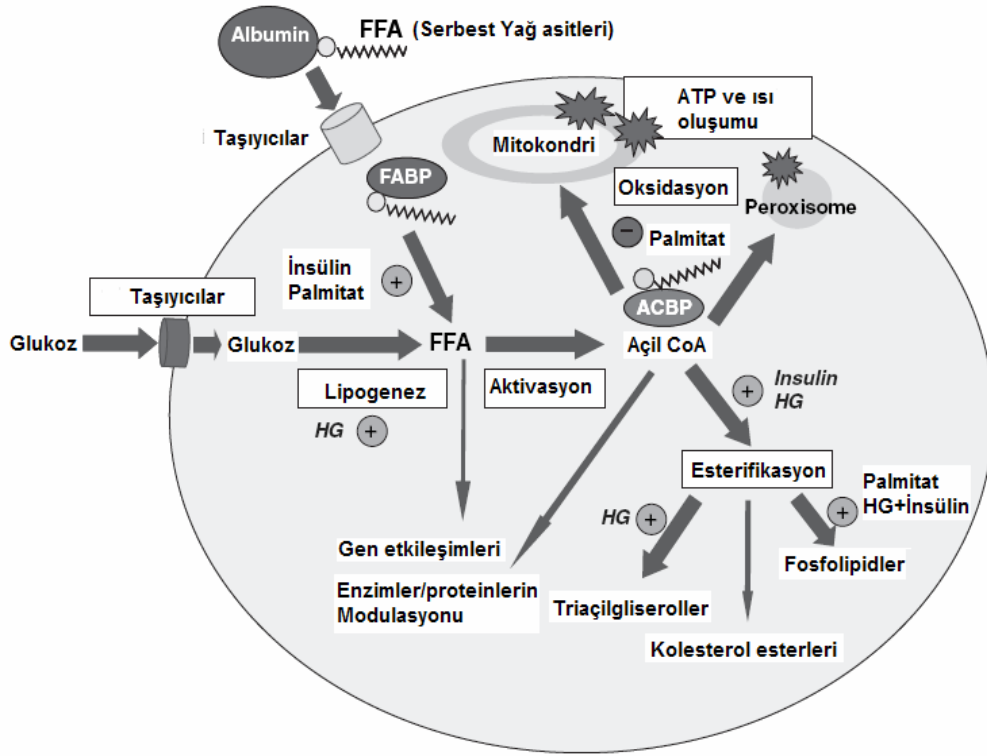
Asetil-CoA sitoplazmada asetil-CoA karboksilaz enzimi ile malonil-CoA'ya dönüştürülür. Asetil-CoA karboksilaz enzimi oldukça kompleks bir enzim olup bu reaksiyonu ATP varlığında,  $\text{CO}_2$  kaynağı olarak  $\text{HCO}_3^-$  ve kofaktör olarak biyotini kullanarak gerçekleştirir. Asetil-CoA

karboksilaz enzimi, yağ asidi sentezinde ilk ve regülasyonu sağlayan enzimdir. Enzimin aktivatörleri sitrat,  $\alpha$ -ketoglutarat ve izositrat'tır. Malonil-CoA'nın oluşmasıyla yağ asidi sentetaz enzimi aktif hale gelir. İnsülin hormonu tarafından aktive edilen yağ asidi sentetaz çoklu enzim sistemine sahiptir ve bu enzim aktivitesi sonucunda asetil-CoA ile başlayan sentez reaksiyonları sonucunda 16 C'lu palmitoil CoA ve sonrasında palmitik asit (16:0) oluşur. Bu olaya lipogenez adı verilir [136].

Gaz kromatografisi ile yapılan çalışmalarda insan serum ve dokularında 60 tane yağ asidinin olduğu belirlenmiştir. Bunların sadece bir bölümü biyolojik çalışmalarda metabolik olaylarla ilişkilidir [24].



**Şekil 12.** Memelilerde Esansiyel ve Esansiyel Olmayan Yağ Asitlerinin Metabolik Yolları [24].



$\xRightarrow{\quad}$  Desaturasyon     $\rightarrow$  Zincir uzaması     $\downarrow$  Beta - oksidasyon

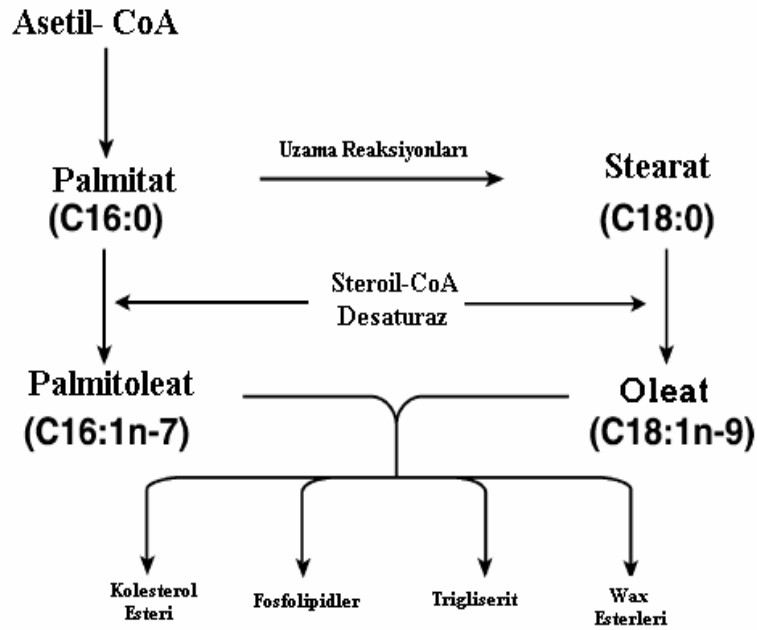
Şekil 13. Memelilerde Yağ Asitlerinin Metabolik Yolları [24].

Memeli organizmaları tercihen düz zincirli ve çift karbon numaralı yağ asitlerini sentezleme yeteneğindedir. Tekli doymamış yağ asitleri  $\Delta^9$  pozisyonundaki çift bağla şekillenmiş yağ asitleridir. Bu şekilde oluşan yağ asitleri 16:1 n-7 ve 18:1 n-9'dur. 20-24 karbonlu n-9 ailesine mensup tekli doymamış yağ asitleri 18:1 n-9 yağ asidinin uzama reaksiyonu ürünleridir. n-11 ailesi yağ asitleri de 20:0 yağ asitlerinin desaturasyon ve uzama reaksiyonlarının ürünleridir [24].

18:1 n-9 yağ asidinin desaturasyonu ( $\Delta^6$ ,  $\Delta^5$ ) ve uzama reaksiyonlarıyla 20:3 n-9 yağ asidi üretilmektedir. Esansiyel çoklu doymamış yağ asitleri memeliler tarafından sentezlenemeyip tamamen diyetle alıma bağımlıdır. Çoklu doymamış yağ asitlerinin ana esansiyel yağ asitleri olarak bilinen n-6 ailesi için linoleik asit (18:2 n-6), ve n-3 ailesi için  $\alpha$ -linolenik asit (18:3 n-3) olmak üzere mevcut iki temel öncülü vardır.

Yağ asitleri, mekanik koruma ve izolasyon, enerjinin depolanması ve transportu gibi birçok biyolojik olaylarda önemli bir role sahiptir. Biyolojik membranlardaki yağ asidi kompozisyonunu özellikle çoklu doymamış yağ asitleri içermekte olup, membran proteinlerinin fonksiyonları (reseptörler, iyon kanalları, enzimler, taşıyıcılar), membran kalınlığı ve akışkanlık gibi membran özelliklerini etkilemektedir. 20 karbonlu eikosatrienoik asit (20:3 n-6), araşidonik asit (20:4 n-6), eikosapentaenoik asit (20:5 n-3) gibi yağ asitleri eikosanoid sentezi için substrat oluşturmaktadır. Yağ asitlerinin sayısı gen transkripsiyonunun modülatörleri olan 18:2 n-6 ve 18:3 n-3 yağ asitlerinin metabolik ürünlerine bağlıdır. Temel lipid sınıflarında (kolesterol esterleri, trigliserit, fosfatidilkolin) yağ asitlerinin kompozisyonu; yağ asidi sentezinin hızı, diyetle alınan yağ asitleri, organizmanın metabolik talepleri (lipid, eikosanoidler ve hidroksi yağ asitlerinin sentezi) ve enzimatik olmayan yıkımlarının sayısı gibi çeşitli metabolik işlemlerden etkilenmektedir. Kolesterol esterleri ve fosfatidilkolindeki yağ asidi kompozisyonu doku yağlarının yağ asidi modelini oluşturur [24].

Palmitik asit (16:0) ve zincir uzamasıyla elde edilen stearik asitin (18:0) doymamış yağ asidi formları olan palmitoleik asit (16:1 n-9) ve oleik aside dönüşüm reaksiyonunu stearoil-CoA desaturaz enzimi katalize eder.

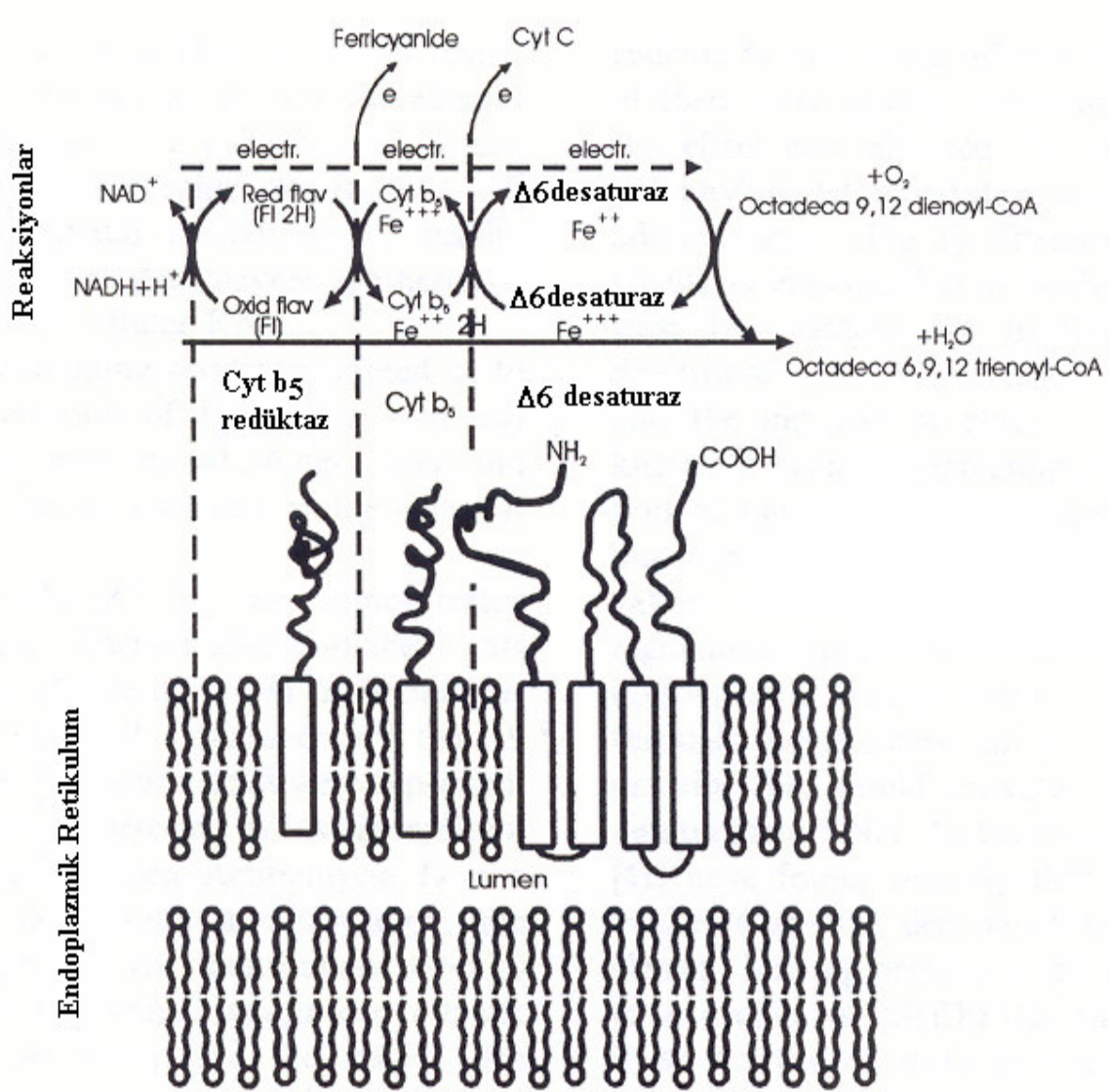


**Şekil 14.** Stearoyl-CoA Desaturaz Enziminin Lipid Sentezindeki Rolü [137].

Bu enzim hücre fizyolojisi açısından büyük önem taşımaktadır. Yapılan çalışmalarda Stearoyl-CoA desaturaz enziminin memelilerin birçok dokusunda bulunduğu saptanmış olup ayrıca fare ve sıçan dokularında da varlığı tespit edilmiştir [137].

### 1.5.2. Esansiyel Yağ Asidi Metabolizması ile Diyabet Arasındaki İlişki

Şeker hastalığı üzerinde son olarak yapılan araştırmalar, esansiyel yağ asidi yetersizliğinin hastalığın meydana gelmesinde önemli bir faktör olduğunu göstermiştir. İlk defa 1950’de diabetik hayvanların normal hayvanlardan daha fazla linoleik aside (LA: 18:2, n-6) ihtiyaç duydukları ifade edilmiştir. Daha sonra diyabetik hayvanlarda  $\Delta^6$  desaturaz enziminin yetersiz olduğu gösterilmiştir. Çünkü LA, hücre ve dokularda biyolojik etkinliğinin çoğunluğunu gamma linoleik asit (GLA: 18:3, n-6) ve daha ileri metabolitleri olan eikosatrienoik (20:3) araşidonik (20:4) asitlere dönüşerek ortaya koyar [24]. Bundan dolayı bu enzimin yetersizliğinde LA’nın oranı artar.  $\Delta^6$  desaturaz ve  $\Delta^5$  desaturaz enzimleri LA’i daha ileri metabolitlere dönüşümünü sağladığı gibi n-3 esansiyel yağ asitlerinden  $\alpha$ -linoleik asidi de (ALA 18: 3, n-3) 20: 5 (EPA) ve dokosaheksaenoik asit 22:6 (DHA) gibi aktif görevleri olan yağ asitlerine dönüşümünü sağlar. Bu enzimlerin yokluğunda veya konsantrasyonunun azalması durumunda LA ve ALA’dan türevlenen ileri metabolizma ürünleri olan yağ asitlerinin üretimi durur [24].



**Şekil 15.** Sıçanların endoplazmik retikulumuna bağlı  $\Delta^6$  desaturaz sisteminin şematik olarak gösterilmesi. Brenner'den alınmıştır [138].

Bu durumda diyabetlerde LA ve ALA konsantrasyonu normal düzeyde veya normalin üzerinde olsa da ALA, LA'dan meydana gelen ileri metabolizma ürünlerinin oranı normalin altına düşer. Sürekli insülin tedavisine tabi tutulan diyabetlerde LA'dan türevlenen ileri metabolitlerin oranı artar. Diyabetlerde esas büyük problem uzun dönemde retina, böbrekler, kardiovasküler sistem ve periferik sinir sisteminin hasara uğramasıdır. Diyabetik hastalarda bu komplikasyonların gelişiminde esansiyel yağ asidi (EFA) ihtiyacının artması önemli bir faktördür. Değişik araştırmacılar

tarafından yapılan çalışmalarda, diyabetik hayvanların diyetine LA eklenmesi ile diyabetten kaynaklanan kataraktın tamamıyla önleildiği ve gelişiminin durduğu ve retinopatiji önlediği daha sonra yapılan çalışmalarla gösterilmiştir [24].

Şeker hastalarında en büyük problem, uzun dönemde retina, böbrekler ve kardiovasküler sistem ve periferik sinir sisteminin çok fazla hasara uğramasıdır. Bu komplikasyonların oluşumunda esansiyel yağ asidi metabolizması bozukluğu ve serbest radikallerin oluşması önemli bir faktördür [24]. Esansiyel yağ asidi yetersizliğine bağlı olarak meydana gelen ateroskleroz ve trombositler diyabetlerde ölüme neden olan başlıca komplikasyonlar arasında yer alır. Bu hastalarda kan şekerinin yüksek olmasının sonucunda sürekli olarak oksidatif hasara yol açan reaktif oksidan molekülleri meydana gelir. Lipidler, özellikle aşırı doymamış yağ asitleri reaktif oksijen moleküllerinin ilk tercih ettikleri hedefler arasında yer alır [24]. Lipidlerin dışında, hücrede DNA molekülündeki nükleotidler ve protein moleküllerindeki sülfidril bağları serbest radikallerin zarar verdiği hedefler arasında yer almaktadır. Serbest radikaller, hücre içindeki normal metabolik reaksiyonlar sırasında meydana gelebildiği gibi, sigara dumanı ve diğer hava kirlenmeler gibi dış kaynaklı maddelerin etkileriyle de oluşabilirler [24,139]. Hücre içinde meydana gelen herhangi bir radikal reaksiyonu engellenemediği zaman, hücre içinde lipid peroksidasyon olayını başlatır [43].

Resveratrol ve vitamin C insanların da içinde bulunduğu yüksek yapılı organizmalarda sentezlenemezler ve diyetle alınmak zorunda olan moleküllerdir. Antioksidan etkilerinin yanında metabolik rolleri de bulunmaktadır. Lipoik asit ise oksijenli solunum yapan organizmalarda piruvat dehidrogenaz aktivitesini artıran bir kofaktör olduğu için kısmende olsa hücre tarafından sentezlenmektedir. Ancak bu molekülün de antioksidan etkisinin gözlemlenebilmesi için diyetle suplemente edilmesi gerekmektedir. Diyabetik ratlarla yapılan çalışmalarda yağ asidi profili içinde özellikle araşidonik asit (20:4 n6) ve dokosaheksaenoik asit (22:6, n-3) ile ilgili sürpriz sonuçlara ulaşıldığı belirtilmiştir [138].

Araştırmamızda, deneysel streptozotosin (STZ) ile insüline bağımlı hale getirilmiş ve dışardan insülin enjeksiyonu yapılmayan ratların karaciğer, böbrek ve eritrositlerinde intraperitoneal olarak verilen resveratrol, lipoik asit ve vitamin C'nin yağ asidi profilleri, lipofilik vitaminler ile kolesterol üzerindeki etkilerini incelemeyi amaçladık.

## 2. MATERYAL ve METOD

### 2.1. Deney Hayvanları

Çalışmada hayvan materyali olarak Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma Merkezi (FÜTDAM)'den temin edilen 50 adet erkek Wistar-albino cinsi ( $200 \text{ g} \pm 20 \text{ g}$ ) rat kullanıldı. Araştırma FÜTDAM'da yürütüldü. Ratlar standart şartlarda (sabit ısı ve havalandırılmalı odalarda; 12 saat gün ışığı ve 12 saat karanlık olmak üzere) ve her gün altları temizlenen kafeslerde beslendi. Araştırmada kullanılan rasyonunun bileşimi tablo 1'de verilmiştir. Yemler, özel çelik kaplarda ve su ise paslanmaz çelik bilyeli biberonlarda normal çeşme suyu olarak verildi. Araştırma 7 hafta sürmüştür.

**Tablo 1.** Deney Hayvanlarına Verilen Yemin Bileşimi

| Yem maddeleri | (%) |
|---------------|-----|
| Buğday        | 10  |
| Mısır         | 21  |
| Arpa          | 14  |
| Kepek         | 8   |
| Soya Küspesi  | 25  |
| Balık Unu     | 8   |
| Et-Kemik unu  | 4   |
| Melas         | 4   |
| Tuz           | 4   |
| *Premiks      | 1   |
|               | 1   |

\*Vitamin-Mineral karmasının her 2500 gramında; 12000000 IU Vitamin A, 2400000 IU Vitamin D3, 30000 mg Vitamin E, 2500 mg Vitamin K3, 3000 mg Vitamin B<sub>1</sub>, 7000 mg Vitamin B<sub>2</sub>, 40000 mg Niasin, 8000 mg Kalsiyum-D Pantotamat, 4000 mg Vitamin B<sub>6</sub>, 15 mg Vitamin B<sub>12</sub>, 50000 mg Vitamin C, 1000 mg Folik asit, 45 mg D-Biotin, 125000 mg Kolin klorid, 80000 mg Manganez, 30000 mg Demir, 60000 mg Çinko, 5000 mg Bakır, 100 mg Kobalt, 400 mg İyot ve 150 mg Selenyum bulunmaktadır.

Hayvanlar aşağıdaki şekilde gruplandırıldı.

- Kontrol grubu (n=10): Bazal diyetle beslenen ve deney süresince yalnızca % 0.9 luk serum fizyolojik uygulanan grup
- Diyabet grubu (n=10): Bazal diyetle beslenen ve intraperitoneal olarak 55 mg/kg STZ (55 ml sitrik asit + 35 ml disodyum hidrojen fosfat tampon çözeltisinde çözöldü) uygulanan grup.

- (iii) Diyabet +Lipoik asit grubu (n=10): Bazal diyetle beslenen ve 55 mg/kg intraperitoneal olarak STZ uygulanan ve gün aşırı intraperitoneal olarak 50 mg/kg lipoik asit uygulanan grup.
- (iiii) Diyabet +Resveratrol grubu (n=10): Bazal diyetle beslenen, 55 mg/kg intraperitoneal olarak STZ uygulanan ve gün aşırı intraperitoneal olarak 30 mg/kg resveratrol uygulanan grup.
- (iiiii) Diyabet + Vitamin C (n=10) grubu: Bazal diyetle beslenen ve 55 mg/kg intraperitoneal olarak STZ uygulanan ve gün aşırı intraperitoneal olarak 50 mg/kg Vitamin C uygulanan grup.

STZ uygulandıktan üç gün sonra açlık kan şekeri ölçüldü ve 250 mg/dL düzeyinde açlık kan şekeri içeren deney hayvanları Tip 1 diyabet olarak kabul edildi.

## **2.2. Örneklerinin alınması**

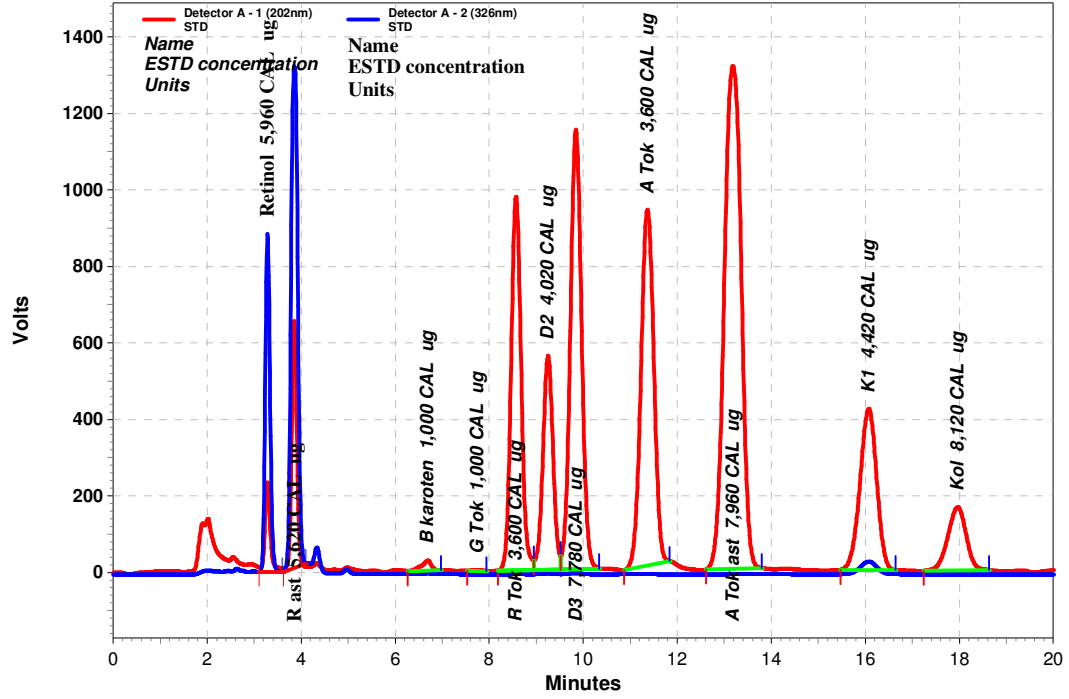
Deneme sonunda hayvanlardan kan ve doku örnekleri alındı. Kan örneklerinin hücre ve serumlarının ayrılması için örnekler 2500 g'de 4 °C'de 10 dakika boyunca santrifüj edildi. Eritrosit pelletleri % 0.9'luk NaCl ile üç kez yıkandı ve örnekler her yıkamadan sonra 5 dk süreyle 2500 g'de santrifüj edildi. Pellet örnekleri biyokimyasal analizler için taze bir şekilde hazırlandı. Karaciğer ve böbrek dokuları alınarak izotonik fizyolojik su ile yıkanarak aliminyum folyolara alınarak etiketlendi ve analize kadar – 60 C°de bekletildi.

## **2.3. Laboratuvar Analizleri**

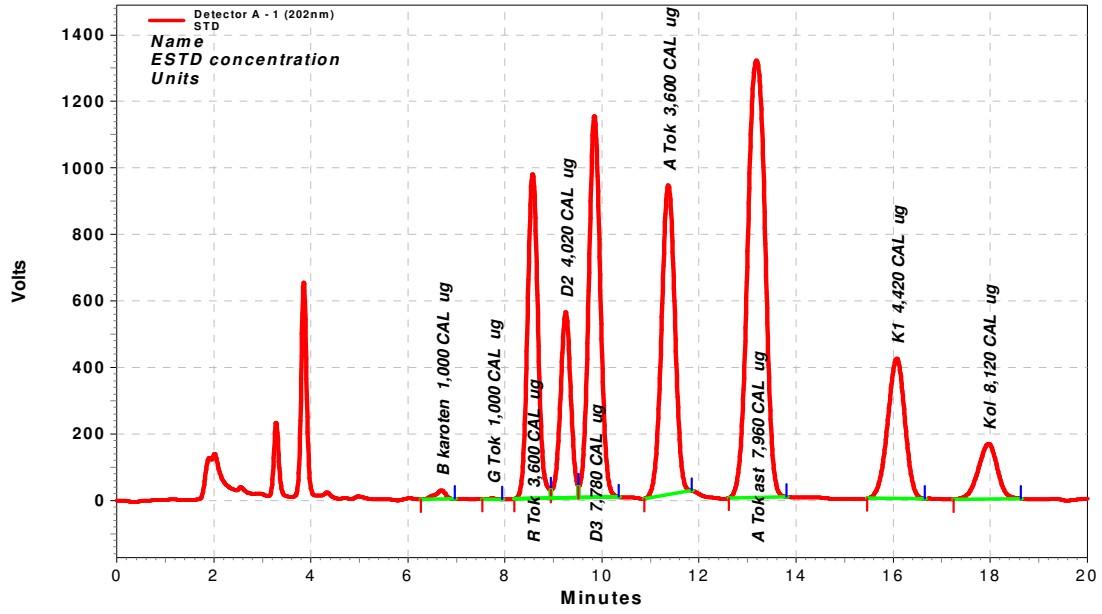
### **2.3.1. Kolesterol ve ADEK vitaminlerinin Analizi**

Kolesterol ve vitamin analizleri için 1 g doku örneği tartıldı ve 5 ml hekzanl/izopropanol (60:40, v/v) karışımı ile 1 dakika süreyle homojenizatör cihazı ile homojenize edildi [140]. Doku homojenizatı 15 ml'lik santrifüj tüpler (Isolab Germany) içerisine alınarak 4 °C de 10 dakika 6000xg'de santrifüj edilerek doku pelletinden ayrıldı. Süpernatant kısmın çözücüsü 45 °C'de uçuruldu 1 ml asetronitril/metanol karışımı (50/50) ile çözülerek otosampler viallerine alındı ve HPLC cihazında analiz edildi. Kolesterol ve ADEK vitaminlerinin analizinde mobil faz olarak % 60 asetronitril ve % 40 (v/v) metanol karışımı kullanıldı. Mobil fazın 1 dakikada akış miktarı 1 ml/dakika olarak belirlendi. Kolon sıcaklığı 30 °C de tutuldu [141]. Analiz için supelcosil LC 18™ (150 x 4.6 mm, 5 µm) kolon kullanıldı. Analiz UV dedektörde yapıldı ve dalga boyu; kolesterol ve vitamin E için 202 nm, retinol (vitamin A) için 326 nm olarak belirlendi [142]. Analiz sonucunda bulunan moleküllerin miktarı µg/g olarak hesaplandı. Cihazda pompa olarak LC-10ADVP, UV

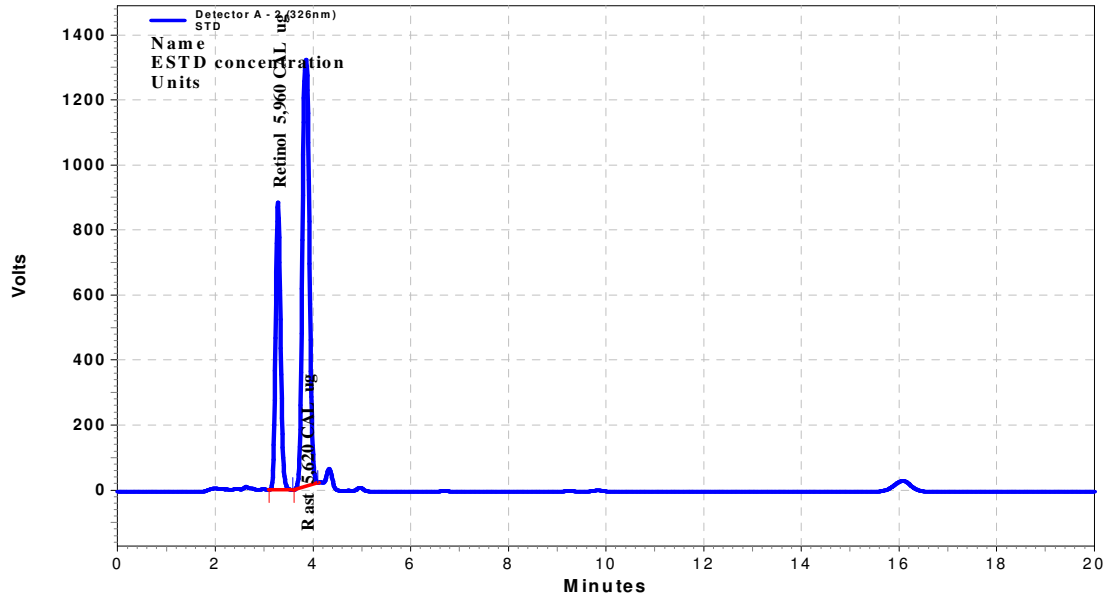
dedektör olarak SPD-10AVP, kolon fırını olarak CTO-10ASVP, otosampler olarak SIL-10ADVP, degasser olarak DGU-14AVP üniteleri (Shimadzu, Kyoto Japan) kullanıldı. Hesaplamalar Class VP Software (6.12) programı ile yapıldı.



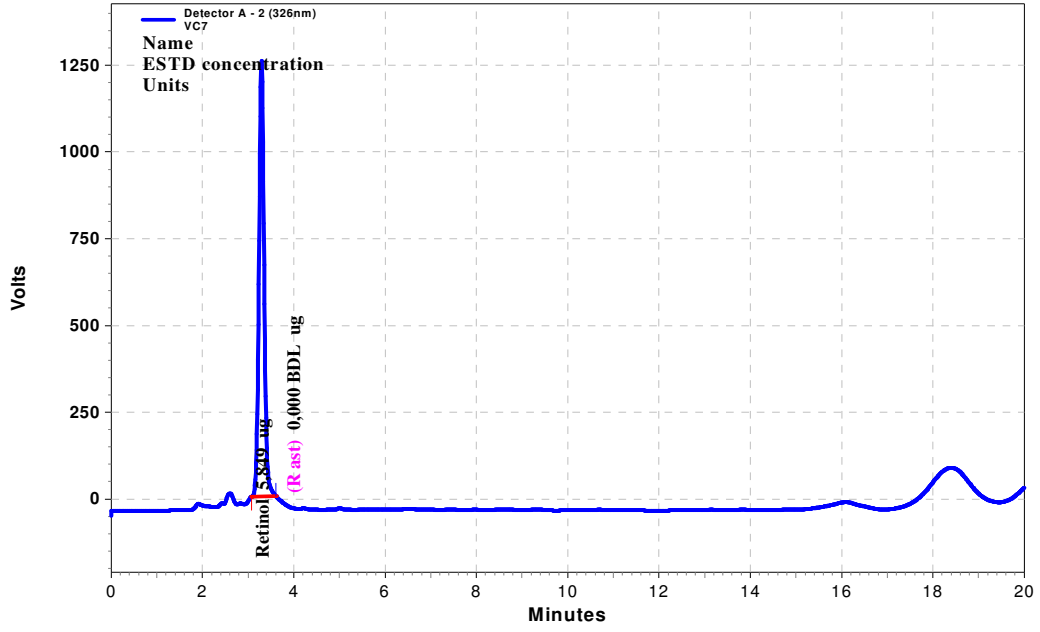
Şekil 16. ADEK Vitaminleri ve Kolesterolle ait Standart HPLC Kromatogramı 1



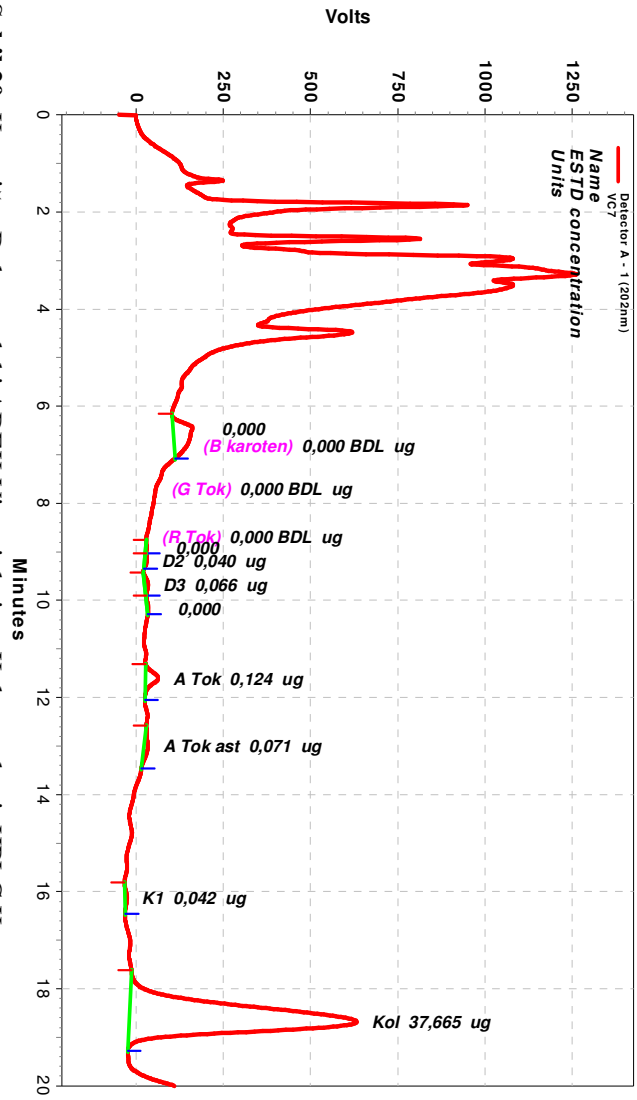
Şekil 17.  $\delta$ -Tokoferol, D-2, D-3,  $\alpha$ -Tokoferol, K1 vitamini ve Kolesterol'e ait HPLC Kromatogramı



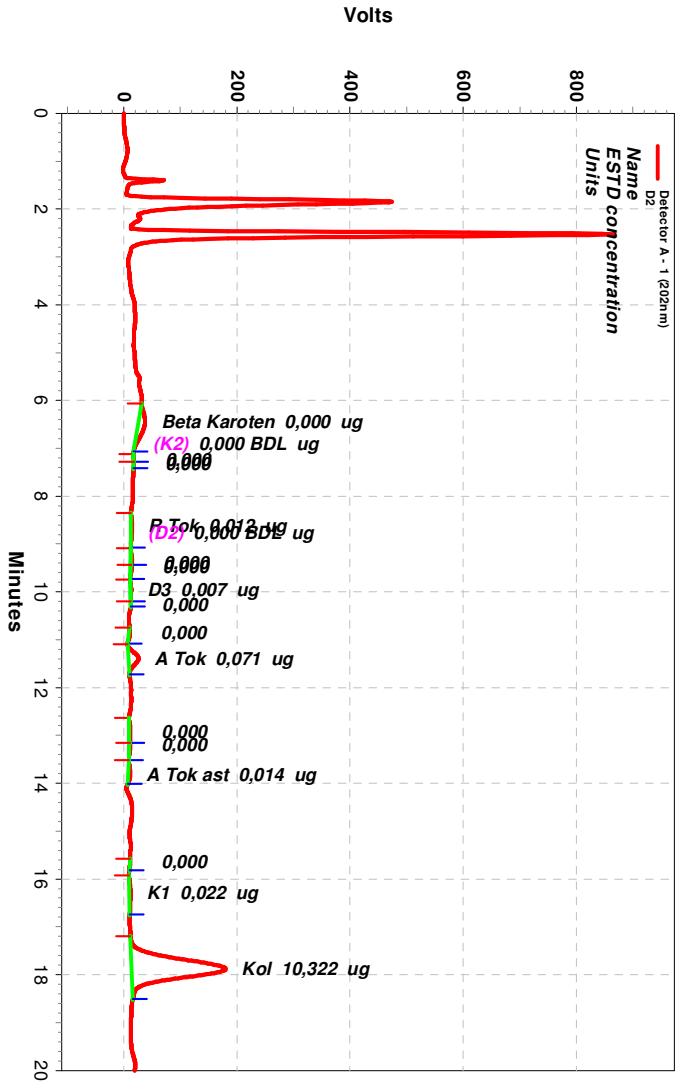
Şekil 18. Retinol ve Retinol Asetat'a ait HPLC Kromatogramı



Şekil 19. Karaciğer Dokusundaki Retinol'a (A vitamini) ait HPLC Kromatogramı



Şekil 20. Karaciğer Dokusundaki ADEK Vitaminleri ve Kolesterolle ait HPLC Kromatogramı



Şekil 21. Böbrek Dokusundaki ADEK Vitaminleri ve Kolesterolle ait HPLC Kromatogramı

### **2.3.2. Lipidlerin Ekstraksiyonu**

Doku örneklerinde lipidlerin ekstraksiyonu Hara ve Radin metoduna göre yapıldı [140]. Bunun için 1 g doku örneği 3:2 (v/v) oranında 5 ml hekzan izopropanol (HIP) karışımı içinde 30 sn süreyle homojenize edildi. Homojenizasyon kabı 2 ml HIP çözeltisi ile yıkandı ve santrifüj tüplerine alındı. Daha sonra 4500 rpm'de 10 dk süreyle santrifüj edilen doku örneklerinden üst supernatant kısım alınarak ağzı kapaklı deney tüplerine konuldu.

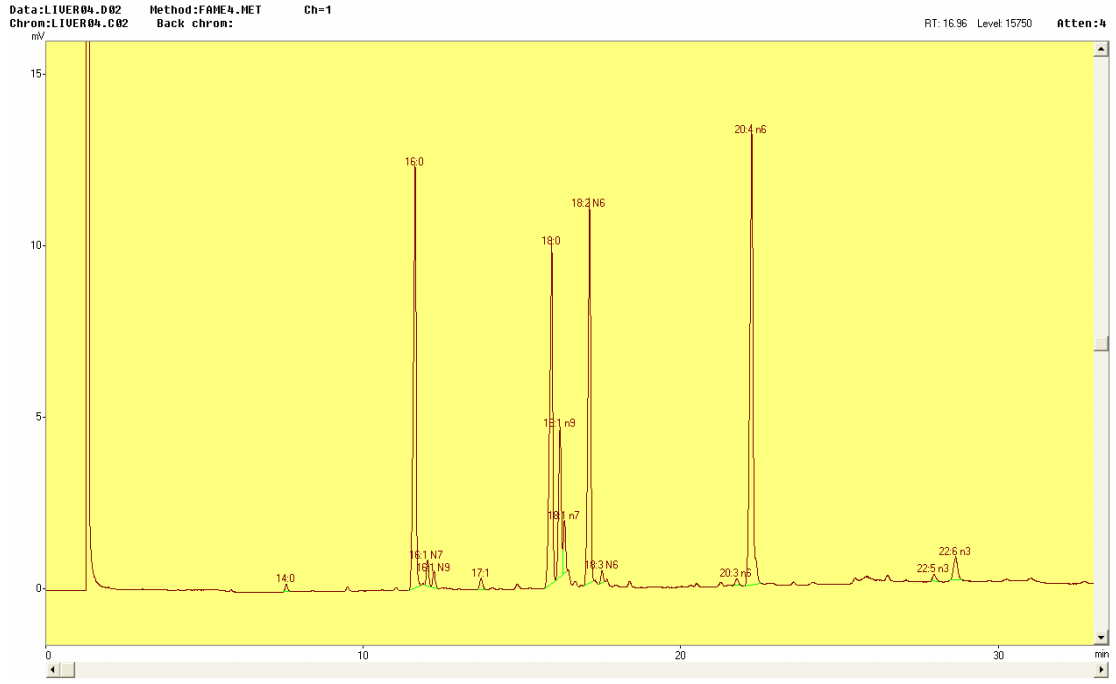
### **2.3.3 Yağ Asidi Metil Esterlerinin Hazırlanması**

Lipidler içinde bulunan yağ asitlerinin gaz kromatografik analizinin yapılabilmesi için metil esterleri gibi türevlerine dönüştürüldü [143]. Metil esteri türevlerini hazırlamak için hekzan/izopropanol fazı içindeki lipid ekstraktı 20 ml'lik deney tüplerine alındı. Üzerine 5 ml % 2'lik metanolik sülfirik asit ilave edildi, vorteks ile karıştırıldı. Karışım 55 C° lik etüvde 15 saat süre ile bırakıldı. Tüpler etüvden çıkarılarak oda sıcaklığına kadar soğutuldu ve 5 ml % 5 lik sodyum klorür ilave edilerek karıştırıldı. Oluşan yağ asidi metil esterleri 5 ml hekzan ile ekstrakte edildi ve hekzan fazı pipetle alınarak, 5 ml % 2 lik KHCO<sub>3</sub> ile muamele edildi ve fazların ayrılması için 10 saat bekletildi. Daha sonra metil esterlerini içeren karışımın, 45 C° de ve azot akımı altında çözücüsü uçuruldu, 1 ml hekzan ile çözülerek 2 ml'lik ağzı kapaklı otosampler vialleri içine alınarak gaz kromatografisinde analiz edildi.

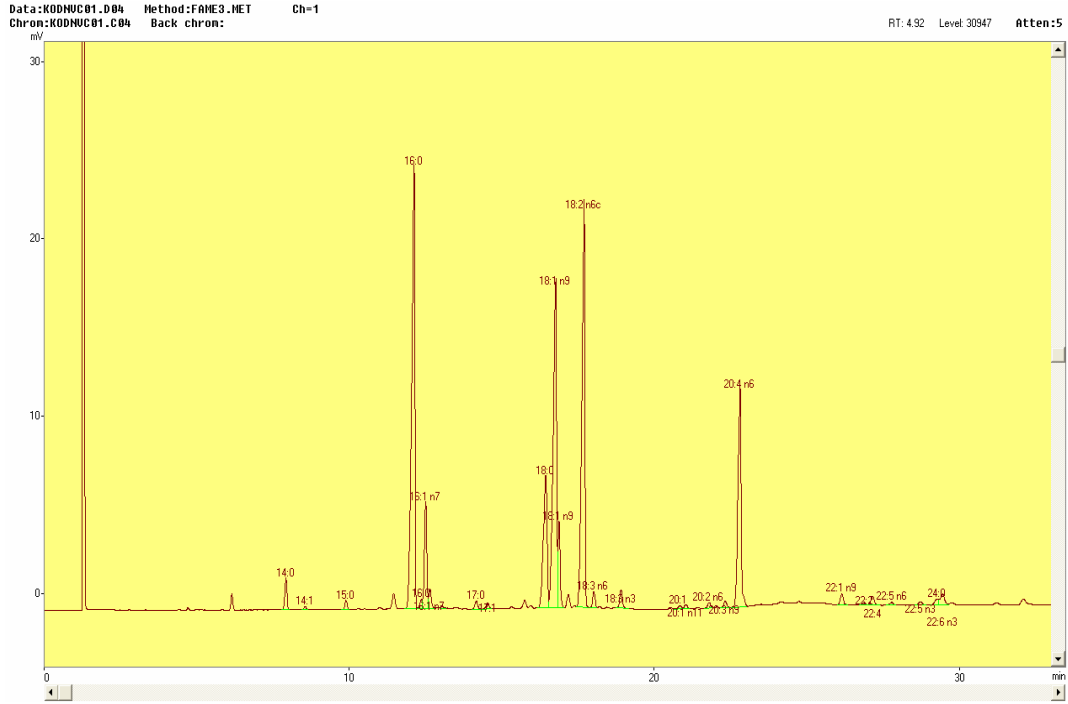
### **2.3.4. Yağ Asidi Metil Esterlerinin Gaz Kromatografik Analizi**

Lipid ekstraktı içindeki yağ asitleri metil esterlerine dönüştürüldükten sonra SHIMADZU GC 17 Ver. 3 gaz kromatografisi ile analiz edildi. Bu analiz için 25 m uzunluğunda, 0,25 µm iç çapında ve PERMABOND 25 mikron film kalınlığına sahip Machery-Nagel (Germany) kapiller kolon kullanıldı. Analiz sırasında kolon sıcaklığı 120- 220 °C arasında programlandı. Enjeksiyon sıcaklığı 240 °C ve dedektör sıcaklığı 280 °C olarak tutuldu. Kolon sıcaklık programı 120 °C'den 220 °C'ye kadar ayarlandı. Sıcaklık artışı 200 °C'ye kadar 5 °C /dk ve 200 °C'den 220 °C'ye kadar 4 °C /dk olarak belirlendi. 220 °C'de 8 dakika tutuldu ve toplam süre 35 dakika olarak belirlendi. Taşıyıcı gaz olarak azot gazı kullanıldı. Analiz sırasında örneklere ait yağ asidi metil esterlerinin analizinden önce, standart yağ asidi metil esterlerine ait karışımlar enjekte edilerek, her bir yağ asidinin alıkonma süreleri belirlendi. Bu işlemten sonra gerekli programlama yapılarak örneklere ait yağ asidi metil esterleri karışımlarının analizi yapıldı. Sonuçlar toplam yağ asitleri içinde her bir yağ asidi için % miktar olarak belirlendi. Hesaplamalar GC Solution 2.3 programı kullanılarak yapıldı.





**Şekil 24.** Karaciğer Dokusunda Yağ Asidi Metil Esterine ait GC Kromatogramı



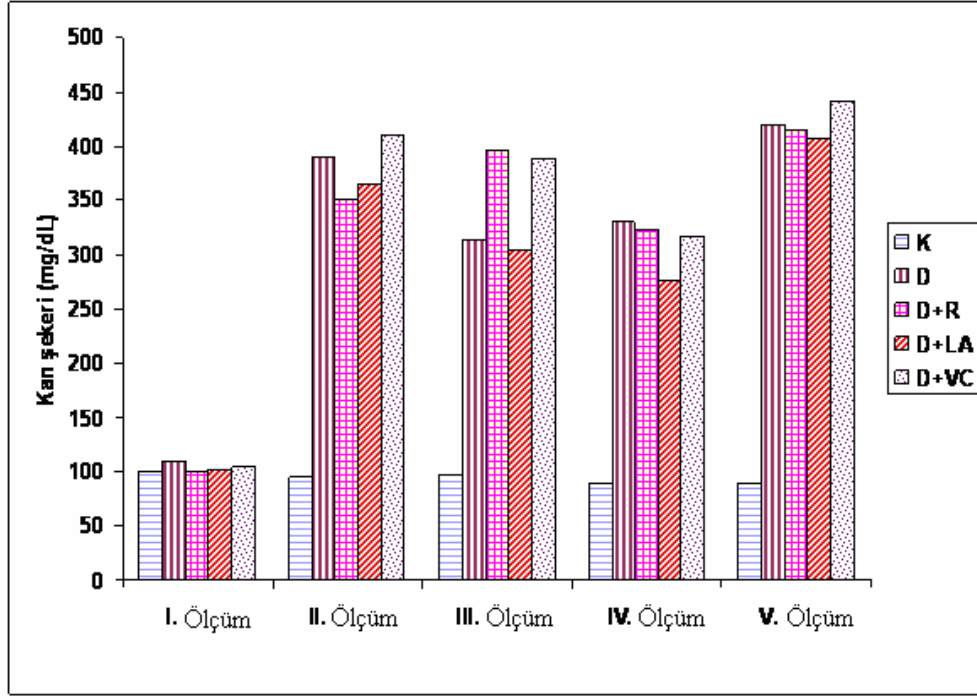
**Şekil 25.** Böbrek Dokusunda Yağ Asidi Metil Esterine ait GC Kromatogramı

## 2.7. İstatistiksel Analiz

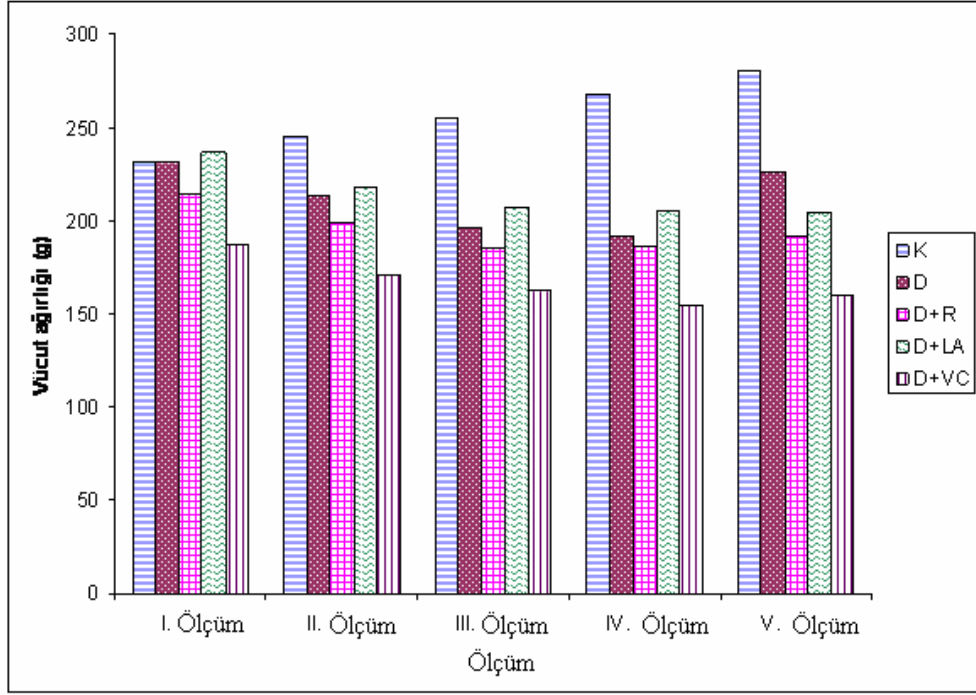
İstatistiksel değerlendirmeler (SPSS 12.0) paket programı kullanılarak yapıldı. Gruplar arasındaki karşılaştırmalar için tek yönlü ANOVA testi uygulandı ve LSD testi uygulaması ile gruplar arasındaki farklılıklar belirlendi. Sonuçlar ortalama  $\pm$  standart sapma olarak ifade edildi ve  $p < 0.05$  değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### 3. BULGULAR

Yapılan bu deneysel çalışmada STZ etkisine maruz bırakılan Wistar albino cinsi erkek sıçanların serum, eritrosit, karaciğer ve böbrek dokularında; kolesterol, ADEK vitaminleri ile yağ asidi düzeyleri üzerine Resveratrol,  $\alpha$ -Lipoik asit ve Vitamin C'nin etkisi araştırıldı.



Şekil 26. Deney süresince AKŞ değerlerinin değişimi (mg/dL)



**Şekil 27.** Deney süresince vücut ağırlıklarının değişimi (g)

### 3.1. Eritrositlerde ADEK Vitaminleri İle Kolesterol Düzeyleri

Eritrositlerde kontrol ve diyabet grubun göre  $\delta$  - tokoferol, D2, D3 vitaminlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak önemli bir farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ). Alfa tokoferol miktarının kontrole göre D+LA grubunda arttığı belirlendi. ( $p<0.01$ ). K1 vitaminin D+LA, D+R, ve D+VC gruplarında kontrol grubuna göre arttığı tespit edildi. ( $p<0.001$ ,  $p<0.05$ ,  $p<0.05$ ). Kolesterol miktarının kontrol ve diyabet'e göre D +LA ile D+VC grupların arttığı saptandı ( $p<0.01$ ,  $p<0.05$ ) (Tablo 2).

**Tablo 2.** Eritrositlerdeki Bazı Biyokimyasal Parametrelerin Değişimi

| Parametreler                  | Kontrol         | Diabet          | D+LA                         | D+R                          | D+VC                         |
|-------------------------------|-----------------|-----------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| $\delta$ -Tok ( $\mu$ /g)     | 0,41 $\pm$ 0,16 | 0,43 $\pm$ 0,19 | 0,78 $\pm$ 0,09              | 0,82 $\pm$ ,41               | 0,06 $\pm$ ,00               |
| D-2 ( $\mu$ /g)               | 1,01 $\pm$ 0,50 | 0,79 $\pm$ 0,28 | 0,56 $\pm$ 0,26              | 0,51 $\pm$ 0,23              | 0,82 $\pm$ 0,16              |
| D-3 ( $\mu$ /g)               | 1,35 $\pm$ 0,58 | 1,07 $\pm$ 0,45 | 1,06 $\pm$ 0,42              | 0,69 $\pm$ 0,39              | 0,25 $\pm$ 0,07              |
| $\alpha$ -Tok ( $\mu$ /g)     | 3,49 $\pm$ 0,46 | 4,16 $\pm$ 0,46 | 6,08 $\pm$ 1,99 <sup>b</sup> | 4,29 $\pm$ 1,24              | 3,72 $\pm$ 0,43              |
| $\alpha$ -Tok ast ( $\mu$ /g) | 0,12 $\pm$ 0,05 | 0,13 $\pm$ 0,05 | 0,66 $\pm$ ,08               | 0,32 $\pm$ 0,10              | 0,33 $\pm$ 0,04              |
| K-1 ( $\mu$ /g)               | 0,23 $\pm$ 0,13 | 0,38 $\pm$ 0,20 | 1,16 $\pm$ 0,33 <sup>c</sup> | 0,77 $\pm$ 0,16 <sup>a</sup> | 0,68 $\pm$ 0,11 <sup>a</sup> |
| Kol ( $\mu$ mol/g)            | 2,41 $\pm$ 0,08 | 2,37 $\pm$ 0,20 | 3,93 $\pm$ 0,21 <sup>b</sup> | 2,42 $\pm$ 0,51              | 2,98 $\pm$ 0,25 <sup>a</sup> |

a: p&lt;0.05

b: p&lt;0.01

c: p&lt;0.001

d: p&lt;0.0001

**3.2. Karaciğer Dokusunda ADEK Vitaminleri İle Kolesterol Düzeyleri**

$\delta$  -Tok miktarı, D ile D+R grubunda kontrol grubuna göre belirgin düzeyde azaldığı belirlendi (p<0.001, p<0.05).

$\alpha$ -tokoferol miktarının kontrole göre D+R’de arttığı (p< 0.05), diğer guruplarda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği tespit edildi (p>0.05). Diyabet grubua göre kıyaslandığında D+VC ve D+LA guruplarında  $\alpha$ -tokoferol miktarının azaldığı belirlendi. (p< 0.05).

**Tablo 3.** Karaciğer dokusundaki ADEK vitaminleri ile kolesterol miktarlarının değişimi ( $\mu$ g/g)

| Biyokimyasal parametreler     | K                | D                            | D+LA                          | D+R                           | D+VC                          |
|-------------------------------|------------------|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Retinol ( $\mu$ /g)           | 8,73 $\pm$ 2,56  | 18,17 $\pm$ 2,77             | 25,3 $\pm$ 11,11 <sup>a</sup> | 17,46 $\pm$ 3,32              | 22,97 $\pm$ 2,17 <sup>a</sup> |
| $\delta$ -Tok ( $\mu$ /g)     | 2,38 $\pm$ 0,73  | 0,43 $\pm$ 0,15 <sup>c</sup> | 1,81 $\pm$ 0,77               | 0,97 $\pm$ 0,71 <sup>a</sup>  | 2,92 $\pm$ 0,13               |
| D-2 ( $\mu$ /g)               | 3,29 $\pm$ 0,86  | 2,49 $\pm$ 0,93              | 3,03 $\pm$ 1,63               | 1,29 $\pm$ 0,38               | 2,59 $\pm$ 1,66               |
| D-3 ( $\mu$ /g)               | 2,56 $\pm$ 0,53  | 3,12 $\pm$ 0,76              | 0,27 $\pm$ 0,08               | 1,23 $\pm$ 0,19               | 1,22 $\pm$ 0,68               |
| $\alpha$ -Tok ( $\mu$ /g)     | 16,26 $\pm$ 1,33 | 19,59 $\pm$ 1,15             | 16,11 $\pm$ 1,24              | 20,22 $\pm$ 1,20 <sup>a</sup> | 15,67 $\pm$ 1,24              |
| $\alpha$ -Tok ast ( $\mu$ /g) | 1,89 $\pm$ 0,38  | 1,51 $\pm$ 0,31              | 1,79 $\pm$ 1,73               | 1,78 $\pm$ 0,78               | 1,68 $\pm$ 0,19               |
| K1 ( $\mu$ /g)                | 4,28 $\pm$ 0,68  | 1,72 $\pm$ 0,38 <sup>b</sup> | 1,06 $\pm$ 0,5 <sup>b</sup>   | 2,73 $\pm$ 0,47               | 1,41 $\pm$ 1,14 <sup>b</sup>  |
| Kol ( $\mu$ mol/g)            | 6,25 $\pm$ 0,88  | 8,05 $\pm$ 0,33 <sup>a</sup> | 5,49 $\pm$ 0,46               | 8,34 $\pm$ 0,35 <sup>b</sup>  | 6,99 $\pm$ 0,34               |

a p&lt; 0.05

b-p&lt;0.01

c-p&lt;0.001

d-p&lt;0.0001

$\alpha$ -tokoferol asetat'ın kontrole göre Diyabet, D+LA, D+R ve D+VC'de istatistiksel olarak bir farklılık içermediği belirlendi. ( $p>0.05$ ). Retinol miktarının kontrole göre D+LA, ve D+VC gruplarında arttığı tespit edildi. ( $p<0.05$ ). Vitamin K-1 miktarının kontrole D, D+LA, ve D +VC azaldığı belirlendi ( $p<0.01$ ). Karaciğer dokusunda kolesterol miktarının kontrol grubuna kıyasla D, D+R'de arttığı belirlendi ( $p<0.05$ ,  $p<0.01$ ) (Tablo 3).

### 3.3. Böbrek Dokusunda ADEK Vitaminleri ile Kolesterol Düzeyleri

Böbrek dokusunda kolesterol miktarının kontrol grubuna kıyasla bütün gruplarda artış belirlendi. ( $p<0.0001$ ). Buna rağmen D+LA ve D+R gruplarında diyabete göre kısmen azaldığı saptandı ( $p<0.05$ ).  $\alpha$ -tokoferol miktarı kontrole göre D, D+R ve D+VC gruplarında yüksek olduğu bulundu. ( $p<0.0001$ ,  $p<0.05$ ,  $p<0.0001$ ), diyabete göre karşılaştırıldığında D+LA ve D+R gruplarında  $\alpha$ -tokoferol miktarının azaldığı tespit edildi. ( $p<0.01$ ,  $p<0.05$ ). İstatistiksel olarak  $\alpha$ -tokoferol asetatın gruplar arasında farklılık göstermediği belirlendi ( $p>0.05$ ), fakat diyabet ile D+VC grubu karşılaştırıldığında, D+VC grubunda  $\alpha$ -Tok ast miktarının yüksek olduğu gözlemlendi ( $p<0.05$ ).

**Tablo 4.** Böbrek Dokusundaki ADEK Vitaminleri ile Kolesterol Düzeylerinin Değişimi ( $\mu\text{g/g}$ )

| Parametreler                         | K               | D                             | D+LA                         | D+R                           | D+VC                          |
|--------------------------------------|-----------------|-------------------------------|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Retiol ( $\mu\text{g/g}$ )           | 0,82 $\pm$ 0,26 | 1,77 $\pm$ 0,38               | 0,98 $\pm$ 0,14              | 1,33 $\pm$ 0,22               | 2,06 $\pm$ 0,68 <sup>a</sup>  |
| $\delta$ -Tok( $\mu\text{g/g}$ )     | 0,74 $\pm$ 0,32 | 4,88 $\pm$ 2,71               | 0,40 $\pm$ 0,11              | 0,75 $\pm$ 0,18               | 3,65 $\pm$ 1,11               |
| D-2( $\mu\text{g/g}$ )               | 4,85 $\pm$ 1,73 | 12,59 $\pm$ 4,88 <sup>a</sup> | 2,61 $\pm$ 0,44              | 3,56 $\pm$ 1,10               | 8,23 $\pm$ 3,23               |
| D-3( $\mu\text{g/g}$ )               | 3,26 $\pm$ 1,20 | 4,39 $\pm$ 1,52               | 0,85 $\pm$ 0,37              | 0,62 $\pm$ 0,23               | 0,55 $\pm$ 0,20               |
| $\alpha$ -Tok( $\mu\text{g/g}$ )     | 7,77 $\pm$ 1,17 | 15,84 $\pm$ 1,82 <sup>d</sup> | 9,48 $\pm$ 1,73              | 12,29 $\pm$ 1,29 <sup>a</sup> | 15,30 $\pm$ 1,16 <sup>d</sup> |
| $\alpha$ -Tok ast( $\mu\text{g/g}$ ) | 3,61 $\pm$ 0,61 | 2,21 $\pm$ 0,57               | 2,75 $\pm$ 0,69              | 3,61 $\pm$ 0,59               | 4,46 $\pm$ 0,45               |
| K1 ( $\mu\text{g/g}$ )               | 2,48 $\pm$ 0,38 | 2,79 $\pm$ 0,58               | 1,04 $\pm$ 0,85 <sup>a</sup> | 0,97 $\pm$ 0,11 <sup>a</sup>  | 0,64 $\pm$ 0,18 <sup>a</sup>  |
| Kol ( $\mu\text{mol/g}$ )            | 3.01 $\pm$ 0.35 | 8.93 $\pm$ 0,78 <sup>d</sup>  | 7,06 $\pm$ 1,11 <sup>d</sup> | 7.28 $\pm$ 0,73 <sup>d</sup>  | 9.58 $\pm$ 0,56 <sup>d</sup>  |

a-  $p<0.05$

b-  $p<0.01$

c-  $p<0.001$

d-  $p<0.0001$

D2 vitamini kontrole göre Diyabet gurubunda belirgin düzeyde yüksek bulundu ( $p<0.05$ ). D2 vitamininin diyabete göre kıyaslandığında, D+LA ve D+R gruplarında azaldığı saptandı

( $p<0.01$ ,  $p<0.05$ ). Retinol miktarının kontrole göre D+VC gruplarında arttığı tespit edildi ( $p<0.05$ ). K<sub>1</sub> vitamini miktarının kontrole göre diyabet hariç göre bütün gruplarda azaldığı belirlendi ( $p<0.05$ ). K<sub>1</sub> vitamini miktarının diyabet grubuna göre kıyaslandığında D+R, D+LA ve D+ VC gruplarında azaldığı saptandı ( $p<0.05$ ) (Tablo 4).

### 3.4. Eritrositlerdeki Yağ Asitleri Düzeyleri

Eritrositlerdeki palmitik asit (16:0) miktarında D, D+LA, D+R, ve D+ VC gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel bakımdan anlamlı bir farklılık olmadığı saptandı. ( $p>0.05$ ). D+VC ve D+LA gruplarında stearik asit (18:0) miktarının diyabet grubuna kıyasla arttığı saptandı ( $p<0.01$ ). Kontrol grubuna göre diyabet ve D+VC gruplarında oleik asit (18:1 n-9) miktarının yüksek olduğu ( $p<0.05$ ), (18:1 n-7) miktarının ise D, D+R ve D+VC gruplarında azaldığı saptandı ( $p<0.05$ ,  $p<0.0001$ , d- $p<0.01$ ). Linoleik asit (18:2 n-6), miktarının kontrol grubuna göre D, D+LA, D+R, ve D+VC miktarının arttığı belirlendi ( $p<0.001$ ,  $p<0.05$ ,  $p<0.01$ ,  $p<0.0001$ ). Araşidonik asit (20:4 n-6), miktarının kontrol grubuna göre D, D+LA, D+R, ve D+VC de azaldığı saptandı ( $p<0.001$ ,  $p<0.05$ ,  $p<0.01$ ,  $p<0.0001$ ). Dokosadienoik asit (22:2) miktarı düzeylerinde gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmedi ( $p>0.05$ ). Dokosatetraenoik asit (22:4) miktarının miktarının kontrol grubuna göre D+R, ve D+VC de azaldığı ( $p<0.001$ ,  $p<0.0001$ ), diyabete göre D+LA, D+R, ve D+VC miktarı düzeylerinde gruplar arasında ise anlamlı farklılık gözlenmedi ( $p>0.05$ ). Dokosapentaenoik asit (22:5 n-3) ve dokosaheksaenoik asit (22:6 n-3) düzeylerinde gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmedi ( $p>0.05$ ). Doymuş, doymamış ve N6 yağ yağ asidi düzeylerinde gruplar arası farklılık görülmedi, N3 düzeyinin D+VC gurubunda azaldığı tespit edildi. ( $p>0.05$ ,  $p<0.05$ ) (Tablo 5).

**Tablo 5.** Eritrositlerin Yağ Asidi Bileşimi (%)

| Yağ asitleri | K           | D                       | D+LA                    | D+R                     | D+VC                         |
|--------------|-------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------------|
| 16:0         | 27,36±10,27 | 26,60±0,45              | 26,90±0,51              | 26,42±0,49              | 27,30±0,37                   |
| 16:1, n-9    | 0,83±0,06   | 0,83±0,05               | 0,90±0,05               | 0,95±0,03               | 1,18±0,03                    |
| 17:0         | 1,03±0,06   | 0,87±0,06               | 0,85±0,05               | 0,65±0,05               | 0,97±0,02                    |
| 18:0         | 14,94±0,63  | 13,85±0,41              | 15,02±0,61              | 14,66±0,29              | 15,64±0,28                   |
| 18:1, n-9    | 7,53±0,32   | 10,34±1,05 <sup>a</sup> | 9,01±0,60               | 9,68±0,66               | 10,59±1,24 <sup>b</sup>      |
| 18:1, n-7    | 3,83±0,12   | 3,14±0,11 <sup>a</sup>  | 3,28±0,16               | 2,68±0,39 <sup>d</sup>  | 3,06±0,14 <sup>b</sup>       |
| 18:2, n-6    | 10,90±0,51  | 15,56±0,76 <sup>c</sup> | 14,39±1,02 <sup>a</sup> | 14,60±0,61 <sup>b</sup> | 16,74±1,33 <sup>d</sup>      |
| 20:4, n-6    | 26,02±0,49  | 21,73±0,79 <sup>c</sup> | 23,04±0,81 <sup>a</sup> | 22,57±0,78 <sup>b</sup> | 20,65±1,09 <sup>d</sup>      |
| 22:2         | 1,62±0,11   | 2,20±0,21               | 1,99±0,47               | 2,34±0,48               | 2,28±0,21                    |
| 22:4         | 3,15±0,20   | 2,56±0,13               | 2,69±0,18               | 2,07±0,39 <sup>c</sup>  | 1,94±0,09 <sup>d</sup>       |
| 22:5, n-3    | 1,64±0,07   | 1,56±0,39               | 1,48±0,39               | 2,16±0,35               | 1,53±0,04                    |
| 22:6, n-3    | 2,41±0,08   | 2,82±0,27               | 2,69±0,29               | 2,90±0,26               | 2,48±0,10                    |
| SFA          | 42,61±0,63  | 40,56±0,73              | 42,21±0,98              | 41,09±0,60              | 43,34±0,27                   |
| MUFA         | 11,54±0,31  | 13,83±1,04              | 12,44±0,61              | 13,09±1,09              | 13,73±0,92                   |
| PUFA         | 45,79±0,51  | 45,55±1,01              | 45,29±1,30              | 45,76±1,02              | 42,87±0,78                   |
| n-3          | 4,05±0,14   | 3,80±0,56               | 3,48±0,87               | 4,43±0,50               | <b>2,63±0,52<sup>a</sup></b> |
| n-6          | 37,12±0,42  | 37,29±0,61              | 37,57±0,85              | 37,17±1,12              | 37,39±0,47                   |

a- p&lt;0.05

b-p&lt;0.01

c-p&lt;0.001

d-p&lt;0.0001

**3.5. Karaciğer Yağ Asitleri Düzeyleri**

Karaciğer dokusundaki palmitik asit (16:0) miktarının kontrol gurubuna göre D ve D+VC gruplarında düşük olduğu saptandı ( $p<0.05$ ,  $p<0.0001$ ). Diyabete göre ise palmitik asit (16:0) miktarının D+LA'da arttığı ( $p<0.05$ ), D+VC'de ise azaldığı belirlendi ( $p<0.0001$ ). Palmitoleik asit (16:1 n-9) miktarlarının kontrol ve diyabete göre D+VC grubunda belirgin düzeyde arttığı belirlendi ( $p<0.0001$ ). Heptadekonoik asit (17:0) miktarının kontrole göre D grubu ve D+LA'de yüksek olduğu gözlemlendi ( $p<0.001$ ,  $p<0.0001$ ). Diyabete göre D+VC grubunda Heptadekonoik asit (17:0) miktarının azaldığı belirlendi ( $p<0.0001$ ).

**Tablo 6.** Karaciğer Yağ Asidi Düzeyleri (%)

| Yağ Asitleri | K          | D                       | D+LA                    | D+R                     | D+VC                     |
|--------------|------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|
| 14:0         | 0,23±0,04  | 0,11±0,08               | 0,45±0,01               | 0,27±0,02               | 0,20±0,01                |
| 15:0         | 0,19±0,01  | 0,26±0,01 <sup>c</sup>  | 0,33±0,01 <sup>d</sup>  | 0,24±0,01 <sup>b</sup>  | 0,22±0,09                |
| 16:0         | 17,21±0,44 | 15,58±0,22 <sup>a</sup> | 16,97±0,64              | 16,32±0,44              | 10,53±0,15 <sup>d</sup>  |
| 16:1, n-9    | 1,08±0,11  | 0,92±0,02               | 0,90±0,02               | 0,88±0,01               | 7,2±0,14 <sup>d</sup>    |
| 17:0         | 0,62±0,04  | 0,82±0,03 <sup>c</sup>  | 0,87±0,04 <sup>d</sup>  | 0,73±0,04               | 0,57±0,01                |
| 17:1         | 0,11±0,01  | 0,08±0,01               | 0,09±0,01               | 0,09±0,01               | 0,46±0,01                |
| 18:0         | 19,6±0,69  | 21,2±0,29               | 19,3±0,93               | 20,43±0,57              | 12,92±0,2 <sup>d</sup>   |
| 18:1, n-9    | 4,98±0,67  | 3,77±0,15               | 5,59±1,00               | 4,66±0,31               | 2,57±0,09 <sup>d</sup>   |
| 18:1, n-7    | 3,18±0,05  | 2,74±0,04               | 2,63±0,08               | 2,74±0,31               | 9,19±0,12                |
| 18:2, n-6    | 14,77±,56  | 17,44±,42 <sup>d</sup>  | 18,92±0,46 <sup>d</sup> | 18,52±0,35 <sup>d</sup> | 11,49±0,31 <sup>d</sup>  |
| 18:3, n-6    | 0,80±0,04  | 0,98±0,04               | 0,95±0,04               | 0,96±0,03               | 7,81±0,27 <sup>d</sup>   |
| 18:3,n-3     | 0,23±0,04  | 0,19±0,02               | 0,29±0,06               | 0,29±0,02               | 0,28±0,02                |
| 18:3         | 0,27±0,10  | 0,17±0,03               | 0,16±0,01               | 0,16±0,01               | 0,80±0,46                |
| 20:2, n-6    | 0,28±0,01  | 0,53±0,03 <sup>d</sup>  | 0,51±0,03 <sup>d</sup>  | 0,63±0,04 <sup>d</sup>  | 0,40±0,01 <sup>a</sup>   |
| 20:3, n-9    | 0,18±0,01  | 0,21±0,04               | 0,18±0,01               | 0,21±0,04               | 0,19±0,02                |
| 20:3, n-6    | 0,35±0,05  | 0,83±0,02 <sup>c</sup>  | 0,76±0,04 <sup>b</sup>  | 0,95±0,05 <sup>d</sup>  | 0,83±0,16 <sup>c</sup>   |
| 20:4, n-6    | 27,65±0,96 | 22,53±0,46 <sup>d</sup> | 20,61±0,59 <sup>d</sup> | 21,29±0,34 <sup>d</sup> | 13,09±0,32 <sup>d</sup>  |
| 20:5, n-3    | 0,14±0,01  | 0,18±0,01               | 0,18±0,01               | 0,30±0,05 <sup>d</sup>  | 0,21±0,04                |
| 22:2         | 0,72±0,06  | 0,69±0,04               | 0,39±0,03               | 0,45±0,04               | 2,26±0,28 <sup>d</sup>   |
| 22:4         | 0,49±0,01  | 0,61±0,03 <sup>c</sup>  | 0,49±0,02               | 0,69±0,03 <sup>d</sup>  | 0,35±0,01 <sup>d</sup>   |
| 22:5, n-6    | 0,27±0,02  | 0,35±0,04               | 0,24±0,02               | 0,28±0,01               | 0,35±0,03                |
| 22:5, n-3    | 0,81±0,03  | 1,52±0,09 <sup>d</sup>  | 1,24±0,10 <sup>b</sup>  | 1,23±0,06 <sup>b</sup>  | 1,15±0,11 <sup>a</sup>   |
| 22:6, n-3    | 4,33±0,22  | 7,32±0,48 <sup>d</sup>  | 6,96±0,64 <sup>d</sup>  | 7,23±0,74 <sup>d</sup>  | 8,02±0,22 <sup>d</sup>   |
| 24:1         | 0,15±0,01  | 0,18±0,01               | 0,26±0,06               | 0,23±0,01               | 0,57 ± 0,05 <sup>d</sup> |
| SFA          | 37.85±0.31 | 34.12±3.79              | 37.53±0.46              | 37.78±0.42              | 24.18±0.33 <sup>d</sup>  |
| MUFA         | 9.66±0.82  | 6.27±0.79 <sup>a</sup>  | 8.36±1.26               | 6.56±0.72 <sup>a</sup>  | 20.05±0.26 <sup>d</sup>  |
| PUFA         | 51.02±0.70 | 47.98±5.33              | 51.78±0.99              | 52.74±0.55              | 46.40±0.39               |
| n-3          | 5.65±0.23  | 8.39±1.05 <sup>b</sup>  | 8.73±0.66 <sup>b</sup>  | 8.93±0.70 <sup>b</sup>  | 9.79±0.33 <sup>d</sup>   |
| n-6          | 44.14±0.59 | 38.41±4.28 <sup>a</sup> | 42.02±0.38              | 42.61±0.40              | 33.98±0.38 <sup>c</sup>  |

a- p&lt;0.05

b-p&lt;0.01

c-p&lt;0.001

d-p&lt;0.0001

Stearik asit (18:0) miktarının kontrole göre D+VC de düşük olduğu belirlendi ( $p<0.0001$ ). Diyabete göre ise de stearik asit (18:0) miktarının D+VC grubunda azaldığı saptandı ( $p<0.0001$ ). Oleik asit (18:1 n-9) miktarının ise kontrole göre D+VC grubunda düşük olduğu belirlendi ( $p<0.0001$ ). Diyabete göre ise oleik asit'in (18:1 n-9) miktarının D +LA grubunda düşük olduğu belirlendi ( $p<0.05$ ).

Linoleik asit (18:2 n-6) miktarının kontrole göre D, D+LA ve D+R gruplarında arttığı, D+VC'de azaldığı belirlendi ( $p<0.0001$ ). Diyabete göre de linoleik asit (18:2 n-6) miktarı D+LA grubunda yüksek olduğu, D+VC de düşük olduğu belirlendi ( $p<0.05$ ,  $p<0.0001$ ). Kontrol ve diyabete göre 18:3 n- 6 miktarının D+VC'de arttığı belirlendi ( $p<0.0001$ ). Alfa-linolenik (18:3 n-3) asit miktarının ise kontrol grubuna göre gruplar arasında istatistiksel bakımdan farklılık göstermediği, diyabete göre ise de D+R ve D+VC de arttığı belirlendi ( $p>0.05$ ,  $p<0.05$ ). 20:2 n- 6 miktarlarının kontrol grubuna göre D, D+LA, D+R ve D+ VC gruplarında arttığı belirlendi ( $p<0.0001$ ,  $p<0.0001$ ,  $p<0.0001$ ,  $p<0.01$ ). Diyabete göre ise 20:2 n- 6 yağ asidi miktarının D+R'de arttığı, D+ VC'de ise azaldığı belirlendi ( $p<0.05$ ,  $p<0.001$ ) (Tablo 6).

Kontrol gurubuna göre eikosatrienoik asit (20:3 n-6) düzeylerinin D, D+LA, D+R, ve D+VC guruplarının tümünde arttığı gözlemlendi ( $p<0.001$ ,  $p<0.01$ ,  $p<0.0001$ ,  $p<0.001$ ). Diyabete göre D+LA, D+R, ve D+VC gurupları arasında istatistik bakımdan farklılık yoktu ( $p>0.05$ ). Araşidonik asit (20:4 n-6) miktarının D, D+LA, D+R ve D+VC guruplarının tümünde kontrol grubuna göre azaldığı belirlendi ( $p<0.0001$ ). Diyabete göre ise araşidonik asit (20:4 n-6) miktarının D+VC gurubunda azaldığı saptandı ( $p<0.0001$ ).

Kontrol gurubuna göre eikosapentaenoik asit (20:5 n-3) miktarının D+R grubunda arttığı belirlendi ( $p<0,0001$ ). Diyabete göre ise de eikosapentaenoik asit (20:5 n-3) miktarının D+R gurubunda arttığı gözlemlendi ( $p<0.01$ ). Dokosadienoik asit (22:2) miktarının kontrole ve diyabete göre sadece D+VC grubunda arttığı, diğer guruplar arasında istatistik bakımdan bir farklılık göstermediği saptandı ( $p<0.0001$ ,  $p>0.05$ )

Dokosatetraenoik asit (22:4) miktarının kontrole göre D, D+R, guruplarında arttığı ve D+VC grubunda azaldığı saptandı ( $p<0.001$ ,  $p<0.0001$ ). Dokosatetraenoik asit miktarının diyabete göre ise D+LA ve D+VC 'nin azaldığı, D+R düzeylerinin arttığı belirlendi ( $p<0.01$ ,  $p<0.05$ , ( $p<0,0001$ ). Kontrol gurubuna göre dokosapentaenoik asit (22:5 n-6,) düzeylerinin gruplar arasında istatistiksel olarak bir farklılık göstermediği tespit edildi ( $p>0.05$ ). Diyabete göre ise D+LA düzeyinde azalma olduğu belirlendi ( $p<0.05$ ). Kontrol gurubuna göre dokosapentaenoik asit (22:5 n-3)

düzeyinin D, D+LA, D+R, ve D+VC tüm gruplarda arttığı belirlendi ( $p<0.0001$ ,  $p<0.01$ ,  $p<0.01$   $p<0.05$ ). Diyabete göre ise, D+LA, D+R, ve D+VC dokosapentaenoik asit düzeylerinin azaldığı belirlendi ( $p<0.05$ ,  $p<0.05$ ,  $p<0.01$ ).

Dokosaheksaenoik asit (22:6 n-3) düzeyinin ise D, D+LA, D+R ve D+ VC gruplarının tümünde arttığı belirlendi ( $p<0.0001$ ). Kontrol ve diyabet'e göre (24:1) yağ asidi düzeyinin D+VC grubunda arttığı tespit edildi ( $p<0.0001$ ). SFA düzeyinin kontrole ve diyabete göre D+VC grubunda azaldığı ( $p<0.0001$ ), MUFA düzeyinin kontrole göre D ve D+R gruplarında azaldığı ( $p<0.05$ ), D+VC grubunda ise arttığı belirlendi ( $p<0.0001$ ). Kontrol grubuna göre PUFA düzeylerinin gruplar arasında istatistiksel olarak bir farklılık göstermediği tespit edildi ( $p>0.05$ ). Kontrole göre N3 düzeyinin D, D+LA, D+R, D+VC gruplarında arttığı gözlemlendi ( $p<0.01$ ,  $p<0.01$ ,  $p<0.01$ ,  $p<0.0001$ ). N6 düzeyinin kontrole göre D ve D+VC gruplarında azaldığı belirlendi (Tablo 6).

### 3.6. Böbrek Yağ Asitleri Düzeyleri

Böbrek dokusunda palmitik asit (16:0) ve (16:1 n-7) miktarının D, D+LA, D+R, ve D+ VC gruplarının tümünün kontrol grubuna göre azaldığı ( $p<0.0001$ ), palmitik asit (16:0) miktarının D+LA, ve D+R gruplarında diyabete göre arttığı tespit edildi ( $p<0.01$ ,  $p<0.05$ ). Heptadekonoik asit (17:0) ve Stearik asit (18:0) miktarının kontrole göre D, D+LA, D+R ve D+ VC gruplarının tümünde arttığı tespit edildi ( $p<0.0001$ ). Oleik asit (18:1, n 9) miktarının kontrole göre Diyabet, D+ $\alpha$ -LA, D+R, ve D+VC gruplarının tümünde azaldığı belirlendi ( $p<0.0001$ ). Linoleik asit (18:2 n-6), gama linolenik asit (18:3 n-6) ve eikosadienoik asit (20:2 n-6) miktarlarının D, D+ $\alpha$ -LA, D+R, ve D+ VC gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel bakımdan anlamlı bir farklılık olmadığı saptandı ( $p>0.05$ ).

Eikosatrienoik asit (20:3 n-9) ve araşidonik asit (20:4 n-6) miktarının D, D+LA, D+R ve D+VC gruplarının tümünde kontrol grubuna göre arttığı tespit edildi ( $p<0.0001$ ). Ayrıca dokosadienoik asit (22:2) miktarının D, D+LA gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel bakımdan anlamlı bir farklılık göstermediği ( $p>0.05$ ), D+R, ve D+ VC gruplarında ise kontrol grubuna göre azaldığı saptandı ( $p<0.05$ ). Dokosatetraenoik asit (22:4) miktarının kontrole göre D, D+LA, D+R, ve D+ VC gruplarının tümünün arttığı tespit edildi ( $p<0.0001$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.0001$ ,  $p<0.0001$ ) (Tablo 7).

Dokosapentaenoik asit (22:5, n 3) miktarının kontrole göre D ve D+VC gruplarında arttığı diğer gruplarda istatistik olarak anlamlı bir farklılık olmadığı tespit edildi ( $p<0.001$ ,  $p>0.05$ ).

Dokosaheksaenoikasit (22:6, n 3) miktarının kontrole göre D, D+LA, D+R ve D+VC gruplarının tümünde arttığı tespit edildi ( $p<0,0001$ ).

**Tablo 7. Böbrek Dokusunun Yağ Asidi Bileşimi (%)**

| Yağ asitleri | K          | D                       | D+LA                    | D+R                     | D+VC                    |
|--------------|------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 14:0         | 1,36±0,12  | 0,49±0,07               | 0,88±0,25               | 1,13±0,08               | 0,98±0,25               |
| 15:0         | 0,32±0,02  | 0,34±0,01               | 0,33±0,03               | 0,22±0,01               | 0,26±0,02               |
| 16:0         | 25,73±0,64 | 17,94±0,36 <sup>d</sup> | 20,22±0,92 <sup>d</sup> | 19,88±0,69 <sup>d</sup> | 18,46±0,44 <sup>d</sup> |
| 16:1, n-7    | 5,69±0,43  | 0,91±0,08 <sup>d</sup>  | 1,82±0,86 <sup>d</sup>  | 0,93±0,05 <sup>d</sup>  | 0,88±0,03 <sup>d</sup>  |
| 17:0         | 0,32±0,01  | 0,63±0,03 <sup>d</sup>  | 0,59±0,05 <sup>d</sup>  | 0,58±0,06 <sup>d</sup>  | 0,73±0,01 <sup>d</sup>  |
| 18:0         | 7,06±0,48  | 15,32±0,84 <sup>d</sup> | 14,30±1,58 <sup>d</sup> | 14,14±1,03 <sup>d</sup> | 16,47±0,43 <sup>d</sup> |
| 18:1, n-9    | 20,79±0,94 | 10,65±1,34 <sup>d</sup> | 12,78±2,31 <sup>d</sup> | 12,31±1,49 <sup>d</sup> | 8,76±0,19 <sup>d</sup>  |
| 18:1, n-7    | 2,78±0,12  | 3,09±0,32               | 3,09±0,32               | 3,09±0,10               | 2,81±0,05               |
| 18:2, n-6    | 19,20±1,51 | 19,38±0,83              | 19,23±0,34              | 20,30±0,96              | 19,41±0,44              |
| 18:3, n-6    | 0,91±0,10  | 0,83±0,03               | 0,77±0,03               | 0,89±0,04               | 0,92±0,02               |
| 18:3, n-3    | 0,86±0,08  | 0,53±0,09               | 0,74±0,21               | 0,58±0,10               | 0,46±0,01               |
| 20:2, n-6    | 0,32±0,02  | 0,79±0,10               | 0,63±0,09               | 1,82±1,02 <sup>a</sup>  | 0,85±0,04               |
| 20:3, n-9    | 0,33±0,03  | 0,88±0,05 <sup>d</sup>  | 0,76±0,11 <sup>d</sup>  | 0,88±0,08 <sup>d</sup>  | 0,99±0,05 <sup>d</sup>  |
| 20:4, n-6    | 8,68±1,10  | 23,59±1,56 <sup>d</sup> | 20,77±2,64 <sup>d</sup> | 21,08±1,98 <sup>d</sup> | 24,57±0,61 <sup>d</sup> |
| 22:2         | 0,68±0,10  | 0,53±0,03               | 0,49±0,02               | 0,45±0,03               | 0,43±0,01               |
| 22:4         | 0,32±0,05  | 1,01±0,07 <sup>d</sup>  | 0,85±0,12 <sup>d</sup>  | 0,99±0,15 <sup>d</sup>  | 1,07±0,09 <sup>d</sup>  |
| 22:5, n-3    | 0,17±0,01  | 0,60±0,09 <sup>c</sup>  | 0,37±0,10               | 0,38±0,11               | 0,60±0,11 <sup>c</sup>  |
| 22:6, n-3    | 0,94±0,06  | 2,88±0,32 <sup>d</sup>  | 2,29±0,37 <sup>d</sup>  | 2,45±0,29 <sup>d</sup>  | 3,25±0,19 <sup>d</sup>  |
| 24:0         | 0,11±0,01  | 0,53±0,06               | 0,31±0,15               | 0,75±0,07               | 0,66±0,07               |
| SFA          | 31,04±3,96 | 34,39±0,87              | 31,21±4,48              | 34,81±0,49              | 35,92±0,74              |
| MUFA         | 24,26±3,86 | 11,64±1,40 <sup>d</sup> | 13,65±3,69 <sup>b</sup> | 16,39±1,54 <sup>a</sup> | 12,49±0,20 <sup>d</sup> |
| PUFA         | 29,38±3,80 | 50,32±1,41 <sup>d</sup> | 40,04±6,22 <sup>a</sup> | 48,97±0,89 <sup>d</sup> | 51,50±0,70 <sup>d</sup> |
| n-3          | 1,38±0,20  | 3,46±0,37 <sup>d</sup>  | 2,34±0,40 <sup>a</sup>  | 2,81±0,20 <sup>b</sup>  | 3,53±0,30 <sup>d</sup>  |
| n-6          | 26,81±3,47 | 44,55±1,09 <sup>d</sup> | 36,06±5,58 <sup>a</sup> | 43,99±0,55 <sup>d</sup> | 45,79±0,48 <sup>d</sup> |

a-  $p<0.05$

b-  $p<0.01$

c-  $p<0.001$

d-  $p<0.0001$

MUFA düzeylerinin kontrole göre D, D+LA, D+R, D+VC gruplarında azaldığı belirlenmiştir. ( $p<0.0001$ ,  $p<0.01$ ,  $p<0.05$ ,  $p<0.0001$ ). PUFA düzeyinin kontrole göre D, D+LA, D+R, D+VC gruplarında arttığı belirlenmiştir ( $p<0.0001$ ,  $p<0.05$ ,  $p<0.0001$ ,  $p<0.0001$ ). Doymuş yağ asidi düzeylerinde gruplar arası farklılık görülmedi ( $p>0.05$ ). N3 düzeyinin kontrole göre D,

D+LA, D+R, D+VC guruplarında arttığı belirlenmiştir ( $p<0,0001$ ,  $p<0.05$ ,  $p<0.01$ ,  $p<0,0001$ ). Diyabet göre N3 düzeyinin D+LA gurubunda azaldığı belirlendi (  $p<0.05$ ). N6 düzeyinin kontrole göre D, D+LA, D+R, D+VC guruplarında arttığı belirlenmiştir ( $p<0,0001$ ,  $p<0.05$ ,  $p<0,0001$ ,  $p<0,0001$ ). Diyabet göre N6 düzeyinin D+LA gurubunda azaldığı belirlendi (  $p<0.05$ ) (Tablo 7).

#### 4. TARTIŞMA VE SONUÇ

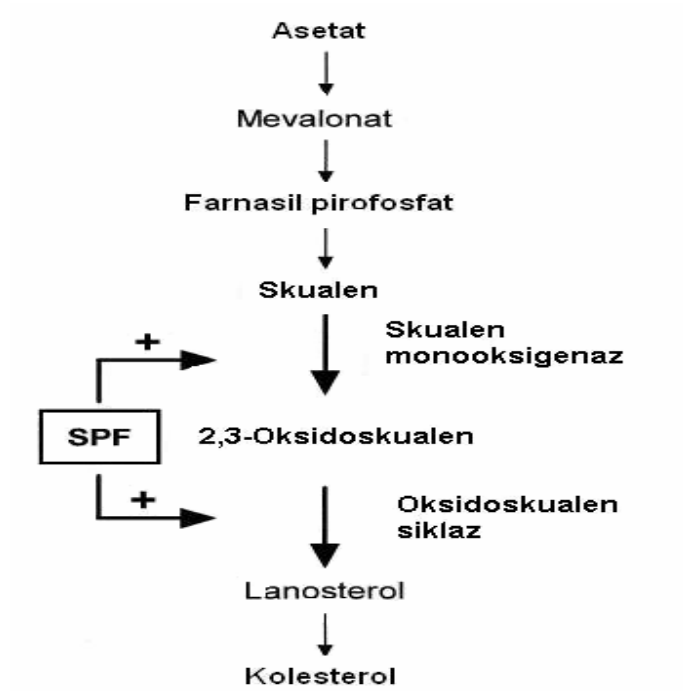
Diyabet başlangıçta yalnızca karbohidrat metabolizması bozukluğu ile ortaya çıkmasına rağmen, sonraki dönemlerde amino asit, protein, lipid metabolizması ile organizmanın antioksidan savunma sistemi bozulur. İnsan hayatını çok üst düzeyde etkilediği için diyabetle ilgili sınırsız çalışma vardır. Bunların çoğunluğu da antioksidan moleküllerin uygulamasıyla ilgilidir. Farklı konsantrasyon ve farklı şartlarda yapılsa da birbirini destekleyen ve desteklemeyen sonuçlara rastlanmaktadır. Fakat burada vurgulanan sonuç insülin uygulamadan yapılan antioksidan uygulamaların moleküler düzeyde etkili olmadığıdır.

Çalışmamızda insüline ihtiyaç duyulan tip-1 diyabet modelinde, eritrositler, karaciğer ve böbrek dokuları üzerine üç farklı antioksidan molekülün ADEK vitaminleri, kolesterol ve yağ asidi profillerine olan etkisi incelendi (Tablo 2-4).

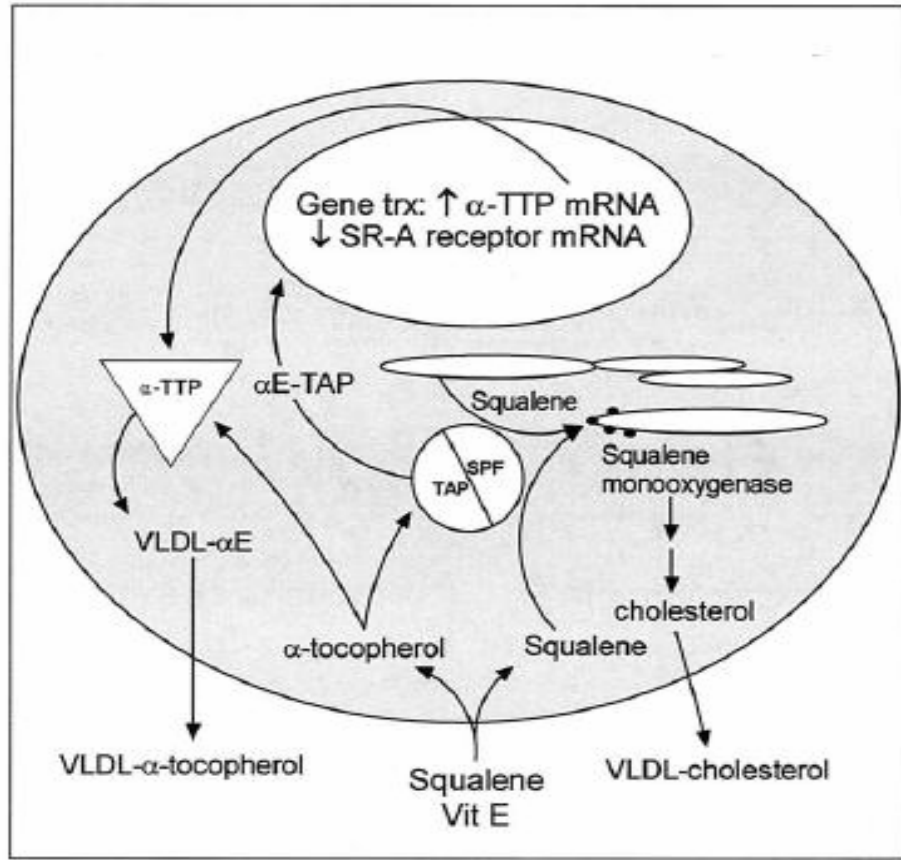
Bulgularımızda, eritrositlerde, kontrol grubu ile diğer gruplar kıyaslandığında ADEK vitaminleri ve kolesterol değerlerinin kontrol grubuna yakın ya da kontrol grubundan daha yüksek düzeyde oldukları bulunmuştur. Diyabet grubu ile D+LA grubu karşılaştırıldığında bazı değerlerin istatistiksel açıdan önemli olduğu görülmektedir (Tablo 2). Bu sonuçların lipoik asidin hem metabolik hem de antioksidan etkisinden kaynaklandığını düşünüyoruz. Özellikle, lipoik asit verilen diyabet grubunda vitamin E ve kolesterol düzeyinin yüksek olması, glukozun hücre içine girişinin düzenli olduğunun bir göstergesi olabilir.

Yapılan çalışmalarda LA'nın glukoz metabolizması üzerinde çok önemli bir etkiye sahip olduğu ileri sürülmüş ve diyabetlerde glukoz alınımlı ve kullanımını kolaylaştırdığı belirtilmiştir [144]. Ayrıca LA'nın glukoz kullanımı ve taşınmasını kolaylaştırdığı değişik deney hayvanlarında gösterilmiştir [145]. Bulgularımızda, deney süresince ölçülen AKŞ sonuçlarında III. ve IV. haftalarda D+LA grubunda kısmende olsa bir azalış gözlenmiştir (Şekil 26). Bu sonucun LA'nın etkisiyle olduğu düşünülebilir.

Yapılan çalışmalarda  $\alpha$ -tokoferol bağlayıcı protein (TAP) yapının kolesterol biyosentezinde ilk oksidatif enzim olan skualen monooksigenaz üzerinde etkili olduğu ileri sürülmüştür (Şekil 29). TAP'in  $\alpha$ -tokoferolü yüksek affiniteyle bağladığı halde diğer izomerlere karşı düşük affiniteye sahip olduğu saptanmıştır [146].



**Şekil 28.** Kolesterol sentezi ve SPF tarafından düzenlenmesi [146].



**Şekil 29.** (Karaciğer hücrelerinde kolesterol sentezi ve SPF, TAP ile VE'nin rol aldığı yerler) [146].

$\alpha$ -tokoferol, protein kinaz C ve antioksidan aktivitesine bağlı mekanizmalar vasıtasıyla kolesterol süpürücü reseptörler olan SR-A ve CD36 reseptörlerinin ekspresyonunu azalttığı vurgulanmıştır.  $\alpha$ -tokoferolün burada transkripsiyondan sorumlu olarak rol oynadığı ileri sürülmüştür.  $\alpha$ -tokoferol benzer olarak  $\alpha$ -tokoferol taşıyıcı protein ( $\alpha$ TTP)'in ekspresyonunu da arttırarak hücre içinde kendi lehinde önemli bir rol oynamış olur. Bu bulgular Vitamin E ile kolesterol sentezinin düzenlenmesi arasında önemli bir ilişkinin olduğunu gösterir. Vitamin E'nin bu etkisi antioksidan etkisinden bağımsız olarak kabul edilmektedir [147]. Karaciğerde D+R gurubunda, böbrekde D ile D+R gruplarında, vitamin E düzeyi ile kolesterol düzeyinin artışı arasında da bir ilişki bulunmuştur. Bulgularımız Stroter ve ark.'nın [147] yapmış olduğu çalışma sonuçlarıyla paralellik göstermektedir. (Tablo 3).

Eritrositlerde D+VC grubunda kolesterol miktarının kontrol grubuna göre kısmen arttığı gözlenmiştir (Tablo 2). Bu sonucunda hiperglisemiye karşı vitamin C'nin etkisiyle oluştuğu düşünülebilir. Yapılan bir çalışmada VC'nin kolesterol düşürücü etkiye sahip olduğu ve diyabetik komplikasyonlara neden olan poliyol yolu ile protein glikasyonunu önlediği ileri sürülmüştür [148]. Sağlıklı ratlarla yapılan çalışmada kontrol grubuna göre VC verilen grubun beyin ve karaciğer dokularında kolesterol düzeyinde azalma saptanmıştır, fakat aynı sonuç kas dokusunda gözlenmemiştir. Bu çalışmada VC uygulaması içme suyuna ilave edilerek verilmiştir. Uygulama farklı olsa da bireysel olarak uygulanan VC'nin kolesterol üzerinde düşürücü etkiye sahip olduğunu söyleyebiliriz [149].

Ancak bulgularımızda, hiperglisemiden en fazla etkilenen dokulardan biri olan böbrek dokusunda kolesterol miktarının kontrol grubuna göre belirgin düzeyde artması VC'nin çokta etkili olmadığını gösterir. Böbrek dokusu diyabet olayından en fazla etkilenen ve diyabetik sürecin sonunda nefropatiyle sonuçlandığı dokudur [150].

Diyabetik komplikasyonlar ile ilgili yapılan klinik çalışmalarda; VC ve VE'nin kardiovasküler hastalıkların tedavisinde ve ölümlerin önlenmesinde yeterli olmadığı ileri sürülmüştür [151]. Ayrıca, yüksek oranda VE alınmasının ölümleri artırdığı saptanmıştır [152]. Sonuç olarak, VC ve VE'nin yalnızca oksidatif stresin biyolojik markerlerini düşürmede yetersiz olmadıklarını [153,154], aynı zamanda prooksidan etki gösterdikleri ileri sürülmüştür [155,156]. Ayrıca VE düzeyinin normal düzeylerden yüksek olması, yorgunluk, kas güçsüzlüğü, kan lipidlerinde yükselme, kanama vakalarının olması, görmede bulanıklık, dudaklarda çatlaklar ve cinsel organ işlevlerinde azalma gibi olaylarla ilgili olduğu belirtilmiştir. Bu metabolik olayların birçoğu diyabetik komplikasyonlarla ilişkilidir.

Bizim bulgularımızda da elde ettiğimiz kolesterol ile VE arasındaki ilişki ve VC uygulaması sonucundaki kolesterol miktarının yüksekliği gibi bazı diyabet kriterlerinin kontrol grubundan farklı olması yukarıdaki araştırmacıların sonuçlarını desteklemekte ve dolaylı da olsa uygunluk göstermektedir.

Böbrek dokusunda D-2 düzeyinin kontrol grubuna göre diyabet grubunda arttığı gözlenmiştir (Tablo 4). D vitamin düzeyinin artmasının aşırı susama, idrar çıkışında artma, güçsüzlük, sinirlilik, kan basıncında yükselme, böbrek işlevlerinde bozulma ve idrarla protein kaybı gibi olaylarla ilgili olduğu ileri sürülmektedir [157]. Yukarıda ileri sürülen belirtilerin hemen hepsi diyabetle ilgili klinik olaylardır. Bulgularımızda elde edilen böbrek dokusu vitamin D düzeylerinin bu olaylarla paralellik gösterdiği gözlenmektedir. Bulgularımızda verilen kan şekeri düzeyindeki

değişmeler ve vücut ağırlığı ile ilgili sonuçlar belirtilen olaylarla uyumluluk göstermektedir (Şekil 26,27).

Retinol düzeyi karaciğer ve böbrek dokularında gruplar arasında incelendiğinde, özellikle karaciğer dokusunda kontrol grubuna göre D+LA ve D+VC gruplarında artış gösterdiği gözlenmiştir (Tablo 4–5). Aynı şekilde böbrek dokusunda da D+VC grubunda artış saptanmıştır (Tablo 5). İlk başlangıçta bu sonucun sürpriz ya da tanımlanamaz düzeyde olduğu görülse de, yapılan araştırma sonuçları incelendiğinde kontrolsüz diyabetin biyomarkerlarından biri olduğu söylenebilir.

Retinol, görmede önemli rol oynar [157]. Yapılan çalışmalarda, özellikle zayıf kontrol edilen diyabetlerin dokularındaki ve dolaşımdaki retinol taşıyıcı proteinlerin düzeylerinin etkilendiği gösterilmiştir. STZ ile diyabet oluşturulan ratların plazmalarındaki azalışa bağlı olarak karaciğer dokularındaki retinol konsantrasyonunun kontrol grubu ratlarına göre arttığı saptanmıştır [158-160]. STZ ile diyabet oluşturulan ratlar gibi Tip-I diyabetik hastaların da serum retinol konsantrasyonu yüksek bulunmuştur. Ancak insüline bağımlı olmayan diyabetlerde plazma vitamin A düzeyinin etkilendiği ileri sürülmüştür [157].

Çalışmamızda K-1 vitamini değerlerinin karaciğer dokusunda kontrol grubuna göre azaldığı ve böbrek dokusunda ise kontrol ve diyabet dışındaki gruplarda azaldığı saptandı. Buna karşılık eritrositlerin antioksidan verilen diyabet gruplarında kontrol ve diyabet grubuna göre belirgin bir artış gözlemlendi (Tablo 4).

K vitamini, karaciğerde kan koagülasyonu ve antikoagülasyon faktörlerinin aktivasyonunda (karboksilasyon) dengeyi sağlamak için gereklidir. Bununla birlikte K vitamini kemik ve vasküler dokular gibi karaciğer dışındaki dokularda proteinlere bağlı olarak bulunur. K-1 vitamininin asıl kaynağı yeşil bitkiler ve K-2 vitamin kaynağı ise et ve fermente besin maddeleridir. K vitamini alınınının sağlıklı beslenme ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Aortda kalsified lezyonlu postmenapozal bayanlarda vitamin K alınımları azalır. Koroner kalp hastalığıyla ilişkili çalışma yapılan populasyonlarda hastalığın K-1 ve K-2 vitamin alınınının azalmasıyla ilişkili olduğu belirtilmiştir. Buna rağmen vitamin K düzeyinin birçok hastalıkla ilişkisi henüz tam olarak aydınlatılmış değildir [161].

Dokuların yağ asidi bileşimi incelendiğinde, farklı sonuçlar göze çarpmaktadır. Eritrositlerin yağ asidi bileşimi incelendiğinde, palmitik ve palmitoleik asitin gruplar arasında değişmediği görülmektedir (Tablo 6). Palmitik asit (16:0) yağ asidi biyosentezinde son üründür. Yani yağ asidi sentetaz enziminin ürünüdür. Bu hücrelerde kısa süre içerisinde yağ asidi değişimi gözlemek oldukça zordur. Çünkü mammalia grubu canlılarda eritrositler kan dolaşımına geçtikten

sonra nükleuslarını ve organellerini kaybederler ve bu kısımlar daha fazla oksijen bağlanması için hemoglobin molekülü tarafından doldurulur. Bundan dolayı eritositlerde 120 günlük hayat süreci içerisinde hiçbir sentez olayı gerçekleşmemektedir. Kan dolaşımında oksijen taşıma görevini üstlendiklerinden ve sürekli olarak serbest radikallerle karşılaştıklarından oksidatif stresin en fazla yaşandığı ve meydana geldiği hücreler olarak bilinirler. Sentez olayı gerçekleşmediği için kısa süre içinde membran yapısındaki yağ asidi değişimi hakkında yorum yapılamayacağı ileri sürülmektedir.

Karaciğerde palmitoleik asit (16:1 n7) miktarının D+VC grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur ve D+VC grubundaki artışın kontrol grubuna göre çok yüksek olduğu görülmektedir. karaciğer dokusu farklı bir yapıya sahiptir. Yağ asidi biyosentezi dahil bütün sentez olaylarının yürütüldüğü merkezi bir organdır. Karaciğer dokusundaki bu artışının VC'nin etkisinden ileri geldiği şeklinde açıklanabilir.

Palmitoleik asit (16:1 n7), dokularda palmitik asitin (16:0) substrat olarak kullanıldığı stearoil CoA desaturaz ( $\Delta^9$  desaturaz, SCD) enzimi tarafından sentezlenir. Pamitoleat simgesinden de görüleceği gibi tek çift bağ taşır ve ayrıca endojen olarak sentezlenen yağ asitleri içinde yer alır.

SCD enzimi hücrenin biyokimyası açısından büyük önem taşımaktadır. Yapılan çalışmalarda stearoil CoA desaturaz (SCD) enziminin memelilerin birçok dokusunda bulunduğu saptanmıştır. Ayrıca fare ve sıçan dokularında bulunduğu ve ayrıca SCD, SCD-1, ve SCD-2 olmak üzere değişik izozimleri olduğu tespit edilmiştir [137,162,163].

SCD, palmitik asit (16:0) ve stearik asiti (18:0) substrat olarak kullanır. Bu yağ asitlerden palmitoleik asit (16:1, n-9 ve n-7) ve oleik asit (18:1, n-9 ve n-7) gibi yağ asitlerinin oluşumu gerçekleşir. SCD enzimi endoplazmik retikulum membranına bağlı bir enzim olduğu için bu olayların gerçekleşmesi endoplazmik retikulumda meydana gelir. [137,162,163]. Doymuş yapıda olan palmitik asit ve stearik asitin doymamış formu olan tek-çift bağlı palmitoleik ve oleik asit formuna dönüştürülmesi hücredeki denge için çok önemlidir. Palmitoleat (16: 1 n-7) ve oleat (18:1  $\Delta^9$ ) hücredeki fosfolipidler ve depo lipidlerinde bulunan yağ asitlerinin büyük bir kısmını meydana getirir. Bu durum membranlardaki akışkanlık için oldukça önemlidir. Doymuş ve tek çift bağlı doymamış yağ asitleri arasındaki oran veya dengenin doğrudan membran akışkanlığı ve fiziksel özelliklerini etkilediği ve bu yağ asitlerinin oranlarındaki değişimlerin diyabet, obezite, hipertansiyon, kanser, nörolojik, vasküler ve kalp hastalıklarının ortaya çıkışını tetiklediği belirtilmiştir. SCD enzim aktivitesinin düzenlenmesi hücrenin fonksiyonları açısından önemlidir ve bu enzimin aktivitesi hormonal, gelişme çağı ve çevresel faktöre duyarlıdır. Aynı zamanda diyetik faktörlerle bu enzim aktivitesi etkilenir [137,162,163].

Shin ve ark. [164], STZ ile diyabet oluşturulan ratların eritrosit membranlarında linoleik ve stearik asitlerin yüksek, palmitik palmitoleik ve araşidonik asitlerin düşük oranda bulunduğunu belirtmişlerdir. Bulgularımızda linoleik asit (18:2 n6) ve araşidonik düzeylerinin Shin ve ark.'nın sonuçlarıyla paralellik gösterdiği gözlenmektedir.

Sürekli insülin tedavisine maruz bırakılan diyabetlerin karaciğer lipidlerinde linoleik, palmitik ve dokosaheksaenoik asitlerin oranlarında kontrol grubuna göre değişik oranlarda yükselme ve araşidonik ve oleik asitlerde azalma olduğunu ileri sürmüşlerdir [164]. SCD stearik asiti substrat olarak kullanarak oleik asiti sentezler [134]. Bulgularımızda, oleik asit değerleri (18:1 n9), eritrosit lipidlerinde, kontrol grubuna göre D ve D+VC gruplarındada yükseldiği halde (Tablo 5), karaciğer lipidlerinde kontrol grubuna göre farklılık gözlenmiştir (Tablo 6). Karaciğer dokusunda, palmitik asit miktarı, kontrol grubuna göre diyabet ve D+VC gruplarında azaldığı halde, D+LA ve D+R gruplarında kontrol grubu değerine benzerlik göstermiştir (Tablo 6). D+LA grubundaki yükselişin nedeninin LA'nın glukoz metabolizması ve dolayısıyla yağ asidi biyosentezi üzerindeki etkisinden kaynaklandığı söyleyebiliriz.

LA'nın glukoz metabolizması üzerinde çok önemli etkiye sahip olduğu ileri sürülmüş ve iki hafta süreyle verilen diyabetlerde glukoz alınınının ve glukoz kullanımının normal seviyeye getirildiği ve sonuçta oksijen kullanımının normal düzeyde olduğu saptanmıştır [144]. Tabii olarak bulunan bir bileşik olan LA'nın, glukoz kullanımı ve taşınmasını kolaylaştırdığı farklı deney ve hayvan modellerinde gösterilmiştir [165].

Normal şartlar altında LA'in vücutta, besinlerden kimyasal enerjinin olduğu (ATP) metabolizmadan sorumlu çok sayıdaki hayati enzimlerin yapısında kofaktör olarak enzim komplekslerinin aktif bölgelerinde ise koenzim olarak etkili olduğu ifade edilmiştir. LA'in glukozdan kimyasal enerjiye dönüşüm metabolizmasını kolaylaştırdığı belirtilmiştir [166]. LA'in mitokondri dehidrogenaz reaksiyonlarında önemli bir rol oynadığı ve güçlü bir antioksidan olduğu ifade edilmiştir [115].

Cheul Kim ve Ntambi [162]; membran lipidlerindeki yağ asidi doymamışlık derecesinin membran akışkanlığı ile ilgili olduğunu ifade etmişler ve bu özelliğin diyabet, obezite, hipertansiyon, kanser, nörolojik ve kalp hastalıklarında bozulduğunu belirtmişlerdir. SCD, yağ asidi substratlarının 9. ve 10. C atomları arasına cis konumunda bir çift bağ girişi sağlayan, tek çift bağlı doymamış yağ asitlerinin sentezinde sınırlayıcı ve aktive edici anahtar bir enzim olduğu ifade edilmiştir. Bu enzimin tercih ettiği substratlar palmitik ve stearik asit olup, palmitatdan, palmitoleat ve stearattan oleat oluşumunu katalize etkisini belirtmişlerdir.

Ntambi ve Nyazaki [137]; Steroil CoA desaturaz enziminin başlıca olarak oleik asidin sentezini sağlayan merkezi bir lipojenik enzim olduğunu belirtmişlerdir. Attie ve ark. [167] Oleat (18:1) ve palmitoleat (16:1) biyosentezi için gerekli olan SCD'nin insan dokularından da yüksek seviyelerde eksprese etmişlerdir.

Rimoldi ve ark. [168] Tip 1 diyabet hem de Tip II diyabetik ratlarda, karbohidrat ve lipid metabolizması üzerinde araştırma yapmışlar ve karaciğer dokusunda, delta 9, delta 6 ve delta 5 desaturaz enzimlerinin insülin ve diğer faktörlerle ilgisini araştırmışlardır. Kontrol grubundaki hayvanlarla karşılaştırıldığında delta Steroil CoA desaturaz enziminin mRNA miktarı ile aktivitesinin yüksek olduğunu belirlemişlerdir. Buna karşılık Delta 6 ve Delta 5 desaturaz enzimlerinde mRNA miktarı ve aktivitelerinde değişim gözlenmemiştir. Bunun sonucu olarak da 18:1, n-9 oranı, 18:1/18:0 ve 16:1/16:0 şeklinde belirgin düzeyde artmış, fakat 20:4 n6 oranı değişmemiştir. Bu araştırmacılar bu etkilerin şekerin yükselmesinden ileri geldiğini ileri sürmüşler ve bu sonuçların bütün desaturazların aktivitesinin azaldığı tip I diyabetle ters olduğunu belirtmişlerdir.

Ntambi [169] hücrel membranların lipid kompozisyonunun membran alışkanlığını muhafaza etmek için düzenlendiğini ifade etmiştir. Bu olayda rol alan enzimin membrana bağlı ve doymuş yağ asitlerinden monoenoik yağ asitlerin hücrel sentezini sağlayan steroil CoA desaturaz enzimi olduğu belirtilmiştir. Doymuş yağ asidi ve monoeloik yağ asidi oranının membran akışkanlığına önemli katkı sağladığını ifade etmişlerdir. Bu oranın değişmesi sonucu, kardiovasküler hastalıklar, obezite insüline bağlı olmayan diyabet hastalığı, hipertansiyon, nörolojik hastalıklar, immun bozukluklar ve kanser gibi hastalıkları içine alan çeşitli hastalıkların ortaya çıkışını sağladığı ileri sürülmüştür.

SCD enzim aktivitesinin düzenlenmesi bu açıdan önemli fizyolojik olaydır, bu enzimin aktivitesi diyetik faktörler, hormon dengesizliği, gelişme olayı, sıcaklık değişimi, metaller, alkol, peroksizomal proliferasyon ve fenolik bileşiklere karşı duyarlıdır.

Mimouni ve Pierre Poisson [170]; İnsüline bağımlı diyabet hale getirilen dişi BB albino sıçanlarının karaciğer dokusundaki Delta <sup>9</sup>, Delta <sup>6</sup> ve Delta <sup>5</sup> desaturaz enzimlerinin aktivitelerini incelemişler ve bu desaturaz enzim aktivitelerinin diyabet süresince inhibe edildiğini ifade etmişlerdir. Çeşitli insülin uygulaması sonucu yapılan denemelerde  $\Delta 9$  desaturaz aktivitesinin, Delta 6 ve Delta 5 desaturaz enzimlerinden daha fazla etkilendiğini ortaya koymuşlardır. Günde iki defa

10 IU/kg insülin uygulamasının iki günlük bir sürede, hipoglisemik periyod süresince  $\Delta 9$ ,  $\Delta 6$  ve  $\Delta 5$  desaturaz aktivitelerinin kontrol grubu seviyesine ulaştığını ileri sürmüşlerdir.

Bronnera ve ark. [171]; Diabetlerde delta <sup>9</sup>, delta <sup>6</sup> ve delta <sup>5</sup> yağ asidi desaturaz enzimlerinin aktivitesinin azaldığını belirlemişlerdir. Bunun sonucunda araşidonik asit miktarı azalmış linoleik asit miktarı artmıştır, fakat beklenmedik bir şekilde karaciğer mikrozomal lipidlerinin farklı fosfolipidlerinde dokosaheksaenoik asidin miktarının arttığı ifade edilmiştir.

Huang ve ark. [172]; STZ ile diyabet hale getirilen diyabetik albino sıçanların doku fosfolipidlerindeki yağ asidi kompozisyonunu çalışmışlardır. Kas, karaciğer, plazma, eritrositler ve kalp dokularındaki linoleik de dihomogamma-linoleik asitlerin oranları artarken araşidonik asit miktarının azaldığını saptamışlardır.

Chorvathova ve Ondreicka [173]; STZ ile diyabet oluşturulan sıçanların dokularındaki yağ asidi değişimini incelemişlerdir. Bu araştırmacılar serum, karaciğer, adipoz doku ve renal korteksdeki yağ asidi spektrumu içinde diyabetin değişimlere yol açtığını bulmuşlardır. Diyabet oluşturduktan sonra 7 gün içinde doymuş yağ asitlerinin oranı artarken, poienoik yağ asitlerinin oranı azalmıştır. Karaciğer ve adipoz dokuda palmitik asit miktarı artarken, stearik asit miktarı renal korteks ve serumda yüksek bulunmuştur. Monoenoik yağ asitlerden palmitoleik asit oranı adipoz doku ve serumda, oleik asidin oranının renal korteks, karaciğer ve kas dokusunda azaldığını belirlemişlerdir. Linoleik asit miktarı serumda ve diğer doku örneklerinde azaldığı halde, araşidonik asit oranı renal korteks, karaciğer ve kas dokularında azaldığı saptanmıştır. Bu araştırmacılar elde ettikleri sonuçlara göre diyabet oluşumunun karaciğer ve adipoz doku kadar renal korteks ve kas dokusundaki yağ asidi bileşiminde değişime yol açtığını belirtmişlerdir.

STZ ile diyabetik hale getirilen ve uygulama boyunca insülin verilen diyabetlerin, karaciğer ve böbrek dokusunun yağ asidi bileşimi içinde 18:1 n9 miktarının diyabet ve antioksidan madde uygulanan gruplarda yükseldiği belirlenmiştir [174]. Bu yağ asidindeki yükselişin günlük olarak düzenli bir şekilde insülin ilavesi yapılmasından kaynakladığı söylenebilir. İyi kontrol edilen ve düzenli insülin uygulaması yapılan albino sıçanların dokularında SCD aktivitesinin artırıldığı aşikârdır.

Bizim bulgularımızda ise böbrek dokusunda 18:1 miktarının kontrol grubuna göre belirgin düzeyde azaldığı, ayrıca karaciğer dokusunda ise diyabet ve D+VC gruplarında azaldığı gözlenmektedir (Tablo 7). Biz çalışmamızda diyabet oluşumundan sonra deney süresince insülin kullanmadık ancak antioksidan takviyesinde bulunduk. Ancak sonuç göstermektedir ki, insülin

takviyesi olmadan antioksidan uygulamasının özellikle böbrek dokusundaki SCD enzim aktivitesi üzerinde etkisi olmamaktadır. Karaciğer dokusunda ise 18:1 miktarının D+LA ve D+R gruplarında kontrol grubu değerlerinde bulunması bu antioksidanlara bağlanabilir. STZ ile diyabet oluşturulan ve günlük olarak insülin takviyesi ve gün aşırı da antioksidan takviyesi yapılan sıçanların karaciğer ve kas dokularında diyabet grubu dahil antioksidan+diyabet oluşturulan gruplarda 18:1 miktarında azalma görülmemiş ve hatta kontrol grubuna göre kısmen yükselmeler gözlenmiştir [149,175]. Bu çalışmanın sonuçlarının aksine STZ ile diyabet oluşturulmuş ve insülin verilmeden antioksidan takviyesi yapılmış bir çalışmada karaciğer, kalp ve böbrek dokularının yağ asidi bileşimi içinde hem 16:1 n7 ve hem de 18:1 n9 miktarlarının kontrol grubuna göre diyabet ve diyabet +antioksidan verilen gruplarda azaldığı belirlenmiştir [176]. Başka bir çalışmanın sonucu yukarıdaki çalışma sonuçlarını doğrulamaktadır [121]. Yapılan çalışma sonuçlarından şöyle bir sonuca gidilmektedir. “İnsülin gerektiren Tip-I diyabetlerde (IDDM) insülin takviyesi yapılmadan verilen ya da uygulanan maddelerin etkinlikleri moleküler düzeyde gerçekleşmemektedir”.

Dokularda bulunan linoleik asit (18:2, n6), linolenik asit (18:3 n3) araşidonik asit (20:4 n6), dokosapentanoik asit (20:5 n3) ve dokosaheksanoik (22:6 n3) asitler esansiyel yağ asitleridir. Bu yağ asitlein içinde yer aldığı metabolizmaya esansiyel yağ asidi metabolizması adı verilir. Bu yağ asitlerden 18:2 ve 18:3 yağ asitleri Mammalia grubu canlılarda  $\Delta^{12}$  ve  $\Delta^{15}$  desatüراز enzimleri bulunmadığından diyetle alınmak zorundadırlar. Ancak bu yağ asitleri diyetle alındıktan sonra 20:3, 20:4, 22:5 ve 22:6 gibi uzun zincirli ve çok çift bağlı yağ asitlerine dönüşebilmesi için  $\Delta^6$  ve  $\Delta^5$  desatüراز enzimlerinin yer aldığı  $\Delta^6$  desatürasyon yolunda daha ileri uzun zincirli ve doymamış yağ asitlerine dönüştürülür. Delta 6 desatürasyon yolu ve bu yolda bulunan enzimlerin aktiviteleri insülin hormonu etkisi altındadır.

Bulgularımızda, eritrositler ve karaciğer dokusunda araşidonik asit (20:4, n6) miktarının kontrol grubuna göre diyabet ve diğer antioksidan verilen diyabetik gruplarda azaldığı gözlenmiştir. Bu azalış D+VC grubunda daha bariz bir şekilde gözlenmektedir (Tablo 6-7). Böbrek dokusunda ise kontrol grubuna göre çok belirgin düzeyde bir yükselme belirlenmiştir (Tablo 8). Karaciğer dokusu sonuçlarına bakıldığında bu sonucun insülin yetersizliğinden kaynakladığını söyleyebiliriz. Çünkü diyabet grubu dahil diğer gruplarda da azalma saptanmıştır. Ayrıca D+VC grubunda çok bariz düzeyde azalış gözlenmektedir. 18:2 n6 sonuçlarına göre D, D+LA ve D+R gruplarındaki sonucun 20:4 n6 sonuçlarıyla uyumlu olduğu görülür. 18:2 miktarındaki artmaya bağlı olarak 20:4 miktarında azalma gözlenir. Bu normal bir sonuçtur. Ancak D+VC grubunda hem 18:2 mikraındaki azalış hem de 20:4 miktarındaki azalış sürpriz bir sonuç olarak ortaya çıkmaktadır. Diğer

gruplardaki sonucu insülin yetersizliğine ve D+VC grubundaki sonucu ise SCD,  $\Delta^6$  ve  $\Delta^5$  desaturaz enzimleri arasındaki etkileşime bağlayabiliriz.

Shin ve ark. [164]; Hem Deneysel hem de insan diyabet hastalarının bir çok dokularında yağ asidi kompozisyonundaki değişimlerini incelemişlerdir. Bu araştırmacılar, yağ asidi desaturasyonunda anahtar bir enzim olan  $\Delta^6$  desaturaz aktivitesinin karaciğerde azaldığı belirtmişlerdir. Bu araştırmacılar karaciğer ve eritrosit dokularındaki yağ asidi kompozisyonu değişimini ve  $\Delta^6$  desaturaz aktivitesini kısa süreli insülin uygulamasından sonra incelemişler ve Diyabetik albino sıçanlar, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında karaciğer mikrozomlarında linolenik, palmitik ve dokosaheksaenoik asitlerin yüksek, araşidonik ve oleik asitlerin düşük olduğunu saptamışlardır. Bu değişimler insülin uygulamasıyla kısmen ters etki göstermiştir. Eritrosit membranlarında linoleik ve stearik asitler yüksek ve palmitik, palmitoleik ve araşidonik asitlerin diyabetlerde düşük olduğu saptanmıştır. Bu araştırmacılar insülin uygulaması sonucu karaciğer mikrozomlarındaki  $\Delta^6$  desaturaz enzim aktivitesinin önemli düzeyde arttığını tespit etmişlerdir.

Brenner [177]; 18:2 yağ asitlerinden diğer yağ asitlerinin biyosentezlerinin hayvansal dokularda diyetik ve hormonal faktörler tarafından uyarıldığını ifade etmiştir. Bu biyosentezde görev alan enzimler  $\Delta^6$  ve  $\Delta^5$  desaturazlar olup, bu iki enzimin yalnızca insülin hormonu tarafından aktive edildiği belirtilmiştir. Deneysel tip I diyabetlerde azalan  $\Delta^6$  desaturaz aktivitesi, insülin tarafından gen ekspresyonu ve mRNA'sının uyarılmasıyla düzeltilmiştir.  $\Delta^6$  ve  $\Delta^5$  desaturaz enzimlerinin diyabetlerde aktivitesinin azalması, beyin haricinde bütün dokularda araşidonik asit miktarının azalması ve linoleik asit miktarının artmasıyla doğru orantılı ve ilişkili olduğu saptanmıştır. Deneysel insüline bağımlı olmayan diyabetlerde,  $\Delta^6$  ve  $\Delta^5$  desaturazlar üzerindeki etki açık değildir. Glukagon, adrenalin glukokortikoidler, mineralokortikoidler, oestriol, oestradiol, testostere ve ACTH gibi hormonlar  $\Delta^6$  ve  $\Delta^5$  desaturaz enzimlerinin aktivitesini azaltırken, progesteron, kortekolon ve pregnanediol hormonlarının bunlar üzerinde inaktif edici özelliğe sahip olduğu ileri sürülmüştür .

Lin ve ark. [178]; STZ ile diyabet oluşturulan ve 8 haftalık uygulama sonunda, beyin ve siatik sinirlerde gliserolipidlerin yağ asidi bileşimi ile karaciğer ve böbrek gliserolipidlerdeki yağ asidi değişimlerini incelemişler. Diyabetik hayvanların viskeral dokularının fosfolipidlerinde, 20:4 miktarı belirgin düzeyde azalırken, 18:2 ve dokosaheksaenoik (22:6 n3) miktarının arttığı saptanmıştır. Bu araştırmacılar yaptıkları çalışma sonunda, beyin ve sinir fosfolipidlerinin yağ asidi kompozisyonunun diyabetik hayvanlarda genellikle dirençli olduğunu ifade etmişlerdir (222).

Dong ve ark. [179]; STZ ile diyabet hale getirilen albino sıçanların değişik dokularından araşidonik asit seviyesinin azaldığını belirlemiştir. Bununla beraber diyabet hastalarından alınan plateletlerdeki araşidonik asit miktarının değişken olduğu belirlenmiştir. Bu araştırmacılar 2-3 haftalık diyabetik sıçanlardan aldıkları, plazma ve kırmızı kan hücresi lipidlerindeki yağ asidi kompozisyonunda değişme olduğu halde, platelet ve aort fosfolipidlerinde değişim gözlememiştir. 6 hafta süreyle tutulan diabetlerin plateletlerinde, linoleik, dihome-gamma linoleik, dokosapentaenoik (22:5) ve dokosaheksaenoik asitlerin arttığı, oleik, araşidonik ve dokosatetraenoik asitlerin azaldığı saptanmıştır. Aortta, 18:2, eikosapentaenoik asit (20:5 n3) ve 22:6 miktarı artarken, 20:4, 22:4 ve 22:5 gibi yağ asitlerinin miktarının azaldığı belirlenmiştir. Bu araştırmacılar elde ettikleri sonuçlardan, kısa dönemli diyabetin plazma ve kan hücresi lipidlerinde değişime yol açtığı halde, platelet ve aort fosfolipidlerinde değişime neden olmadığını ifade etmişler, fakat uzun dönemli diyabetlerde bu dokuların yağ asidi bileşiminde değişim olduğunu vurgulamışlardır.

Bulgularımızda, 20:4 miktarının böbrek dokusunun yağ asidi bileşimi içinde kontrol grubuna göre diyabet ve diğer gruplarda yüksek olduğu saptanmıştır (Tablo 8). Bu sonuç beklenen bir sonuç değildir. Araşidonik asit miktarının artışı dokularda başta eikosenoit metabolizmasındaki anormalliklerle ilgili olduğu söylenebilir.

Araşidonik asit hücre sitoplazmasına ya hücrenin membranlarından fosfolipaz A<sub>2</sub> enziminin aktivitesiyle serbest bırakılır ya da kan dolaşımından hücreler tarafından alınır. Hücre içindeki serbest halde bulunan araşidonik asit, muhtemelen üç metabolik yola gönderilir. Bunlardan birincisi hücre dışına diffüze edilir. İkincisi hücre membran fosfolipidlerine tekrar inkorporate edilir ve üçüncüsü de metabolize edilerek başka moleküllerinin meydana gelmesini sağlar.

Araşidonik asidin metabolize edilmesinde üç farklı enzim aktif olarak kullanılır. Bunlardan siklooksigenaz enziminin aktivitesiyle prostoglandinler ve tromboksanların meydana gelmesi sağlanır, lipoksigenaz enziminin aktivitesiyle lökotrienler ve hidroksitetraenoik asitler ve epoksigenaz enziminin aktivitesiyle de epoksitler meydana gelir [180].

Hücre içindeki serbest araşidonik asit miktarı aşırı miktarda arttığı zaman, hücre için Ca<sup>++</sup> iyonlarının artışına neden olduğu ve hücrede sitotoksik etkiye sahip olduğu ifade edilmiştir [176].Yukarıdaki metabolik olaylardan anlaşıldığı gibi araşidonik asit fizyolojik etkisi önemli olan bir yağ asididir. Özellikle, böbrek dokusunda bu yağ asidinin artışını diyabetik komplikasyonlardan nefropatinin oluşumuna bağlayabiliriz.

Bulgularımız incelendiğinde, araşidonik asit gibi diğer uzun zincirli yağ asidi olan dokosaheksaenoik asidin de karaciğer ve böbrek dokularının yağ asidi bileşimi içinde yüksek olduğu bulunmuştur (Tablo 7-8). Normal olarak, özellikle insüline bağımlı olan diyabetlerde bu yağ asidinin azalması beklenir. Ancak bizim sonuçlarımızda yüksek bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda, diyabetlerde azalması beklenen 22:6'nın arttığı gözlenmiştir [121].

Hem araşidonik asit hem de dokosaheksaenoik asidin sentezini sağlayan  $\Delta^6$  ve  $\Delta^5$  desaturaz enzim sistemlerinin aktiviteleri ve mRNA'larının sentezi insüline bağımlı olmasına rağmen [173]. İncelenen birçok dokuda miktarlarının kontrol grubuna göre artması sürpriz sonuçlar olarak karşımıza çıkmaktadır. STZ ile diyabet oluşturulan albino sıçanların çeşitli dokularıyla yapılan birçok araştırmada özellikle dokosaheksaenoik asidin (22:6 n3), diyabet grubunda miktarının arttığı saptanmıştır [173]. Bulgularımızın bu araştırmacıların sonuçlarıyla paralel olduğu görülmektedir. Ancak araştırmacılar, özellikle de dokosaheksaenoik gibi yağ asitindeki kontrol grubuna göre artışın, anormal yağ asidi metabolizmasının bir sonucu olduğunu ileri sürmüşlerdir.

STZ ile diyabet oluşturulmuş ve günlük olarak insülin takviyesi yapılan ratların farklı dokularında araşidonik asit ve dokosaheksaenoik asit ile ilgili böyle bir sürpriz sonuca rastlanmamıştır [149,175]. Bunun nedeninin insülin verilen deney hayvanlarında antioksidan moleküllerin daha etkin kullanıldığının bir sonucu olarak gözlenir.

İncelediğimiz dokulardan elde edilen sonuçlar, insüline mutlak olarak ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir. Yapılan çalışmalarda, antioksidan verilerek uygulanan tedavinin tek başına diyabetik hayvanların ölçülen parametreleri üzerinde etkili olmadığı, bununla birlikte insülin ile birlikte uygulanan antioksidanların kan basıncı, plazma MDA düzeyi idrarla atılan protein miktarı üzerinde düzenleyici olduğu ileri sürülmüştür [181]. Tek başına insülin uygulamasının da kan basıncı ve plazma MDA düzeyleri üzerinde yeterince etkili olmadığı belirtilmiştir. Bizim hem ADEK ve kolesterol hem de yağ asidi düzeyleri ile ilgili elde ettiğimiz sonuçlar Koo ve arkadaşlarının sonuçlarını desteklemektedir [181].

Çalışmalarımız sonucunda diyabetik komplikasyonların tedavisinde antioksidan karakterli değişik diyetetiklerin uygulanmasının; İnsülin uygulanmasıyla glukoz düzeylerinin normal seviyelerde stabil tutulmadığı sürece istenilen düzeyde faydalı ekiye sahip olmayacağını söyleyebiliriz. İnsülin yokluğu ile karakterize edilen Tip-1 diyabetiklerde, eksojen insülin uygulanmasıyla glukoz düzeyleri dengelenmediği takdirde hiçbir antioksidan karakterli maddenin diyabetik komplikasyonlar açısından etkili ve tavsiye edilebilir nitelikte olduğu söylenemez. Ancak

eksojen insülin uygulamasıyla birlikte antioksidan karakterli diyetiklerin bir takım diyabetik komplikasyonların önlenmesinde kullanılabileceği söylenebilir.

## 5. KAYNAKLAR

1. Efrat S., 2008, Beta-cell replacement for insulin-dependent diabetes mellitus, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 60(2):114-123.
2. Barbosa N.B.V., Rocha J.B.T., Soares J.C.M., Wondracek D.C., Gonçalves J.F., Schetinger M.R.C., Nogueira C.W., 2008, *Food and Chemical Toxicology*, 46(1):186-194.
3. Roche E., Reig JA, Campos A., Paredes B., Isaac J.R., Lim S., Calne RY., and Soria B., 2005, Insulin-secreting cells derived from stem cells: Clinical perspectives, hopes and hopes, *Transplant Immunology*, 15(2):113-129.
4. Işıldak M., Güven G.S., Gürlek A., 2004, Metabolik sendrom ve insülin direnci, *Hacettepe Tıp Dergisi* 35: 96-99
5. Botero D., Wolfsdorf J.I., 2005, Diabetes Mellitus in Children and Adolescents, *Archives of Medical Research* 36: 281–290.
6. Liebl A., 2002, Challenges in optimal metabolic control of diabetes, *Diabetes Metab. Res. Rev.*, 18: 36–S41.
7. Demirkazık A., Gültürk S., 2006, Diyabetin İskelet Kası Üzerine Etkileri, C.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi 28 (4): 133-135.
8. Evans JL., 2007, Antioxidants: Do they have a role in the treatment of insulin resistance? *Indian J Med Res* 125:355-372.
9. Kocabalkan F., Baykal Y., Bulucu F., 1999, Yaşın İnsülin Direnci ve Sekrasyonuna Etkisi, *Geriatrici*, 2 (3): 132-136.
10. Keleş M., Türkeli M., 2005, İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü ve Kanseri, *Tıp araştırmaları Dergisi*, 3 (2): 39-43.
11. Chan, JM., Rimm, EB., Colditz, GA., Stampfer, MJ., Willet, WC., 1994, Obesity fat distribution and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men, *Diabetes Care*, 7: 961-9.
12. Agius, R.L., 1988, Biochemistry of diabetes. *Biochem. J.*, 250: 625-640
13. Onat T, Emerk K, Sözmey EY., 2002 İnsan Biyokimyası, Palme yayıncılık Ankara, 248-257.
14. Packer L., Kraemer K., and Rimbach G., 2001, Molecular aspects of lipoic acid in the prevention of diabetes, complications, *Nutrition*, 17(10): 888-895

15. Srivastava, S. K., Ansari, N. H., Hair, G. A., Das, B., 1984, Aldose and aldehyde reductases in human tissues. *Biochim Biophys Acta*. 800[3]:220-7.
16. Das, B., Srivastava, S. K., 1985, Activation of aldose reductase from human tissues. *Diabetes*. 34(11): 1145-51
17. Vincent A.M., Russel JW, LOW P. and Feldman E.L., 2004, Oxidative Stress in the Pathogenesis of Diabetic Neuropathy, *Endocrine Reviews* 25(4):612–628
18. Friend J., Snip R.C., Kiorpes T.C., and Thoft R.A., 1980, Insulin sensitivity and sorbitol production of the normal rabbit corneal epithelium in vitro *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*, 8.
19. Ekmektzoglou K.A., Zografos G.C, 2006, A concomitant review of the effects of diabetes mellitus and hypothyroidism in wound healing, *World J Gastroenterol*, 12(17): 2721-2729
20. Obrosova IG., 2005, Increased Sorbitol Pathway Activity Generates Oxidative Stress in Tissue Sites for Diabetic Complications *Antioxidants & Redox Signaling*, 7, (11-12): 1543-1552.
21. Yaney, G. C., Corkey, B. E., 2003, Fatty acid metabolism and insulin secretion in pancreatic beta cells. *Diabetologia*, 46 :1297–1312
22. Jain S.K., McVie R., 1999, Hyperketonemia Can Increase Lipid Peroxidation and Lower Glutathione Levels in Human Erythrocytes In Vitro and in Type 1 Diabetic Patients, *Diabetes*, 48
23. Şen S, Üstündağ S., Yalçın Ö, 2002, Deneysel Diyabetik Nefropatide Enalapril ve L-Karnitin Etkileri *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi / Official Journal of the Turkish Society of Nephrology*, 11(4):223-229
24. Horrobin, D. F., 1989, Essential fatty acids and complications of diabetes mellitus. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 289-93
25. Tvřzicka, E., Vecka, M., Stankova, B., Zak, A., 2002, Analysis of fatty acids in plasma lipoproteins by gas chromatography flame ionisation detection Quantitative aspects. *Anal Chimica Acta* 465:337-350
26. Hasselbaink D.M., Glatz J.F.C., Luken J.J.F.P., Roemen T.H.M. and VAN DER VUSSE G.J., 2003, Ketone bodies disturb fatty acid handling in isolated cardiomyocytes derived from control and diabetic rats *Biochem. J.* 371, 753–760.
27. Cengiz M., Cengiz S., (2000) , Tip 2 diyabetli hastalarda C vitamini uygulamasının eritrosit glutatyon ve HBA<sub>1</sub>C düzeyleri üzerine etkisi, *Cerrahpaşa tıp dergisi*, 31 (4)

28. Akkuş İ., 1995, Antioksidan savunma sistemleri. Ed: Akkuş İ., Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri, s.42–45, Mimoza Yayınları Konya.
29. Altıntaş S ,2006, Kahramanmaraş'ta Bazı İş Kollarında Çalışan Boya İşçilerinde Plazma Ve Eritrosit Membranı Sialik Asit, Glutasyon, Plazma Nitrik Oksit Ve Lipid Peroksidasyonu Düzeylerin Değerlendirilmesi, Yüksek Lisans, S. Ü. Fen Bilimleri, ŞUBAT, 2006
30. Genestra M., 2007, Oxy radicals, redox-sensitive signalling cascades and antioxidants, *Cellular Signalling*, 19, 1807–1819
31. Kargın F., Fidancı, U.R. 2001. Böbrek hastalıklı köpeklerde antioksidatif metabolizma. *Türk J Vet Anim Sci*, 25:607-613.
32. Kyselova P., Zourek M., Rusavy Z., Trefil L., Racek J., 2002, Hyperinsulinemia and Oxidative Stress, *Physiol. Res.* 51: 591-595,
33. Demirhan E., Eriman, E.Ö., İçağasıoğlu A., Haliloğlu S., 2007, Tip 1 Diabetes Mellitus'lu Hastaların Kemik Mineral Yoğunluğu Sağlıklı Kontrollerinkinden Farklı mı?. *Osteoporoz Dünyasından*, 13:28-32
34. Kumar A., Kaundal R.K., Iyer S., Sharma S.S., 2007, Effects of resveratrol on nerve functions, oxidative stress and DNA fragmentation in experimental diabetic neuropathy, *Life Sciences*, 80(13):1236-1244.
35. Galaris D., Evangelou A., 2002, The role of oxidative stress in mechanisms of metal-induced carcinogenesis *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 42(1):93-103.
36. Bellenger, J., Comte, C., Bellenger, S., Merlin, J.F., Tessier, C., Poisson, J.P., Narce, M., 2003, Regulation of PUFA biosynthesis during hypertension associated with type I and II diabetes, *Ocl-Oleagineux Corps Gras Lipides*, (104), 321-327
37. Loeckie, L., De Zwart, John, H.N., Meerman, Jan N.M., Commandeur, and Nico P.E. Vermeulen, 1999, Biomarkers of Free Radical Damage Applications in experimental Animal and in Humans, *Free Radical Biology & Medicine*, 26: 1/2, 202–26
38. Podda, M., Weber, C., Traber, G. M., Packer, L., 1996, Simultaneous determination of tissue tocopherols, tocotrienols, ubiquinol, and ubiquinone. *J. Lipid Research*, 37: 893-901.
39. Halliwell B., Chirico S., 1993, Lipid peroxidation: Its mechanism, measurement and significance, *Am J Clin Nutr* 57(5): 715–24.
40. Yılmaz, Ö., Çelik, S., Çay M., Nazıroğlu M., 1997, Protective role of intraperitoneally administered vitamin E and selenium on the levels of total lipid, total cholesterol and fatty acid composition of muscle and liver tissues in rats. *J Cell Biochem* 64, 233-24

41. Yılmaz, Ö., Çelik, S., Dilsiz, N., 1997, Influence of intraperitoneally and dietary administered vitamin E and selenium on the lipid composition in reproductive organs of male animals. *Biol Chem* 378, 425 –30.
42. Yılmaz, Ö., Çelik, S., Çay, M., Nazıroğlu, M., Dilsiz, N., 1997, The effects of dietary vitamin E and selenium and their combination on the fatty acids of erythrocytes, bone marrow, and spleen tissue lipids of lambs. *Cell Biochem & Funct* 15, 1.7.
43. Machlin, L. J. and Bendich, A., 1987, Free radical tissue damage: protective role of antioxidant nutrients. *FASEB J.*, 1: 441 – 445.
44. Kostner, G. M., Oettl, K., Jauhiainen, M., Enholm, C. and et al., 1995, Human plasma phospholipid transfer protein accelerates exchange/transfer of alpha-tocopherol between lipoproteins and cells. *Biochem J.* 305: 659 – 667.
45. Lykkesfeldt, J., Haegen, T. M., Vinarsky, V., Ames, B. N., 1998, Age-associated decline in ascorbic acid concentration, recycling, and biosynthesis in rat hepatocytes – reversal with R – alpha – lipoic acid supplementation. *The FASEB J.* 12: 1183 – 1189.
46. Biewenga, G. P.; Haenen, G. R.; Bast, A. (1997) The pharmacology of the antioxidant lipoic acid. *Gen Pharmacol*, 29(3), 315-31
47. Suzuki, YJ; Tsuchiya, M; Packer, L. [1991] Thioctic acid and dihydrolipoic acid are novel antioxidants which interact with reactive oxygen species. *Free Radic Res Commun*, 17 [2], 155.
48. Tsao, C.S., 1997, An overview of ascorbic acid chemistry and biochemistry. In: Packer L, Fuch J, eds. *Vitamin C in health and disease*. New York Marcel Dekker Inc. 25-58
49. Masella, R., Benedetto, R.D., Vari, R., Filesi, C., and Giovannini, C., 2005, Novel mechanisms of natural antioxidant compounds in biological systems: involvement of glutathione and glutathione-related enzymes, *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 16(10):577-586.
50. Lee, D.M., Hoffman W.H., Carl, G.F., Khichi, M., Philip, E., Cornwell, P.E., 2002, Lipid peroxidation and antioxidant vitamins prior to, during, and after correction of diabetic ketoacidosis, *Journal of Diabetes and Its Complications* 16:294–300.
51. Gökpınar, Ş., Koray, T., Akçiçek, E., Göksan, T., Durmaz, Y., 2006, Algal Antioksidanlar. *E.U. Journal of Fisheries & Aquatic Sciences*, 23(1/1): 85-89.
52. Arrigo, A.P., 1999 Gene expression and the thiol redox state *Free Radical Biology and Medicine*, 27(9-10): 936-944
53. Çimen, M.Y.B., 2008, Free radical metabolism in human erythrocytes, *Clinica Chimica Acta* 390(1-2):1-11

54. Mates, J.M., Pérez-Gómez, C., and Núñez De Castro, I., 1999, Antioxidant enzymes and human diseases, *Clinical Biochemistry*, 32(8): 595-603.
55. Signorelli, P., and Ghidoni, R., 2005, Resveratrol as an anticancer nutrient: molecular basis, open questions and promises, *The Journal of Nutritional Biochemistry* 16(8):449-466
56. Burns, J., Yokota, T., Ashihara, H., Lean, M.E., Crozier, A., 2002, Plant foods and herbal sources of resveratrol. *J Agric Food Chem.*,50(11):3337-3340.
57. Rimando, A.M., Kalt, W., Magee, J.B., Dewey, J., Ballington, J.R., 2004, Resveratrol, pterostilbene and piceatannol in vaccinium berries. *J Agric Food Chem.*, 52(15):4713-4719.
58. Creasey, L.L., Coffee, M., 1988, Phytoalexin production potential of grape berries, *J.Am. Soc Hortic Sci.*, 113(2):230-234.
59. Romero-Perez ,A.I., Ibern-Gomez, M., Lamuela-Raventos, R.M., de La Torre-Boronat MC., 1999, Piceid, the major resveratrol derivative in grape juices. *J Agric Food Chem.*, 47(4):1533-1536.
60. Serazetdinova, L., Oldach, K.H., Lörz, H., 2004, Expression of transgenic stilbene synthases in wheat causes the accumulation of unknown stilbene derivatives with antifungal activity. *Journal of Plant Physiology* 1-18.
61. Koes, R.E., Quattrocchio, F., Mol, J.N.M., 1994, The flavonoid biosynthetic pathway in plants: function and evolution. *BioEssays*, 16: 123-132.
62. Dixon, R.A., Paiva, N.L., Stress-induced phenylpropanoid metabolism. *Plant Cell* 1995; 7: 1085-1097. Serazetdinova L, Oldach KH, Lörz H. Expression of transgenic stilbene synthases in wheat causes the accumulation of unknown stilbene derivatives with antifungal activity. *Journal of Plant Physiology* 2004; 1-18.
63. Pazourek, J., Gajdosova, D., Spanila, M., Farkova, M., Novotna, K., Havel, J., 2005, Analysis of polyphenols in wines: correlation between total polyphenolic content and antioxidant potential from photometric measurements prediction of cultivars and vintage from capillary zone electrophoresis fingerprints using artificial neural network. *Journal of Chromatography A*, 1081: 48-54
64. Walle, T., Hsieh, F., Delegge, M.H., Oatis, J.E. Jr., Walle, U.K., 2004, High absorption but very low bioavailability of oral resveratrol in humans. *Drug Metab Dispos.*, 32(12):1377-1382.
65. Goldberg, D.M., Yan, J., Soleas, G.J., 2003, Absorption of three wine-related polyphenols in three different matrices by healthy subjects. *Clin Biochem.*, 36(1):79-87.

66. Meng, X., Maliakal, P., Lu, H., Lee, M.J., Yang, C.S., 2004, Urinary and plasma levels of resveratrol and quercetin in humans, mice, and rats after ingestion of pure compounds and grape juice. *J Agric Food Chem.*, 52(4):935-942.
67. El-Mowafy, AM., Alkhalaf, M., 2003, Resveratrol activates adenylyl-cyclase in human breast cancer cells: a novel, estrogen receptor-independent cytostatic mechanism *Carcinogenesis*, 24(5): 869-873.
68. Atten, M.J., Atar, B.M., Milson, T., Holian, O., 2001, Resveratrol-induced inactivation of human gastric adenocarcinoma cells through a protein kinase C-mediated mechanism, *Biochemical Pharmacology*, 62:1423–1432
69. Woo, J.H., Lim, J.H., Kim, Y.H., Suh, S.I., Min do, S., Chang, J.S, Lee, Y.H., Park, J.W., and Kwon, T.K., 2004, Resveratrol inhibits phorbol myristate acetate-induced matrix metalloproteinase-9 expression by inhibiting JNK and PKC delta signal transduction, *Oncogene* 23: 1845–1853
70. Shin, N.H., Ry. S.Y., Choi. E.J., Kang, S.H., Chang, I.M., Min. R.K., and Youngsoo Kim, Y., 1998, Oxyresveratrol as the Potent Inhibitor on Dopa Oxidase Activity of Mushroom Tyrosinase, *Biochemical and Biophysical Research Communications* 243: 801–803
71. Jang, M., and Pezzuto, J.M., 1998, Effects of resveratrol on 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate-induced oxidative events and gene expression in mouse skin, *Cancer Letters* 134: 81-89
72. Miller, N.J., Rice-Evans, C.A., Antioxidant activity of resveratrol in red wine [Letter]. 1995, *Clin. Chem.*, 12:1789.
73. Hung, L.M., Su, M.J. and Chen, J.K., 2004, Resveratrol protects myocardial ischemia-reperfusion injury through both NO-dependent and NO-independent mechanisms, *Free Radic. Biol. Med.*, 36: 774–781.
74. Bradamante, S., Barenghi, L., Piccinini, F., Berteli, A.A., De Jonge, R., Beemster, P. and De Jong, J.W., 2003, Resveratrol provides late-phase cardioprotection by means of a nitric oxide-and adenosine-mediated mechanism, *Eur. J. Pharmacol.* 465 (2003), pp. 115–123.
75. Das, S., Alagappan, V.K.T., Bagchi, D., Sharma, H.S., Maulik, N., and Das, D.K., 2005, Coordinated induction of iNOS-VEGF-KDR-eNOS after resveratrol consumption. A potential mechanism for resveratrol preconditioning of the heart, *Vasc. Pharmacol.*, 42:281–289.

76. Liew, M.A., Stagg, K.T., Leod, M., and Collins, P., 2005, The red wine polyphenol, resveratrol, exerts acute direct actions on guinea-pig ventricular myocytes, *Eur. J. Pharmacol.* 519:1–8.
77. Stojanovic, S., Sprinz, H., Brede, O., 2001, Efficiency and mechanism of the antioxidant action of trans-resveratrol and its analogues in the radical liposome oxidation. *Arch Biochem Biophys.*, 391(1):79-89.
78. Bradamante, S., Barengi, L., Villa, A., 2004, Cardiovascular protective effects of resveratrol. *Cardiovasc Drug Rev.*, 22(3):169-188.
79. Brito, P., Almeida, L.M., Dinis, T.C.P., 2002, The Interaction of Resveratrol with Ferrylmyoglobin and Peroxynitrite; Protection Against LDL Oxidation, *Free Radical Research*, 36 (6):621–631.
80. Kim, H.J., Chang, E.J., 1990, Antioxidative activity of resveratrol and its derivatives isolated from seeds of *Paenonia lactiflora*, *Biosci. Biotechnol Biochem.* 66(9): 1990–93.
81. Nigdikar, S.V., Williams, .R., Griffin, B.A., 1998, Consumption of red wine polyphenols reduces the susceptibility of low-density lipoproteins to oxidation *in vivo*, *Am.J. Clin Nutr.* 68: 258-65.
82. Bentzon, J.F., Skovenborg, E., Hansen, C., et al., 2001, Red wine does not reduce mature atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice, *Circulation.* 103: 1681–87.
83. Chopra, M., Fitzsimons P.E.E., Strain J.J., et al. 2000, Nonalcoholic red wine extract and quercetin inhibit LDL oxidation without affecting plasma antioxidant vitamin and carotenoid concentrations, *Clin. Chem.* 46(8): 1162–70.
84. Sharpe, P.C., McGrath, L.T., 1995, Effects of red wine consumptions on lipoprotein(a) and other risk factors for atherosclerosis, *Q.J.M.*, 88: 101-108.
85. Laden, B.P., Porter, T.D., 2001, Resveratrol inhibits human squalene monooxygenase, *Nutrition Res.* 21: 747–53.
86. Belguendouz, L., Fremont, L., Gozzelino, M.T., 1998, Interaction of trans resveratrol with plasma lipoproteins, *Biochem Pharmacology* 55(6): 811-16.
87. Chanvitagapongs, S., Draesynska-Lwiak, B., Sun, A.Y., 1997, Amelioration of oxidative stress by antioxidants and resveratrol in PC12 cells, *Neuro Report.* 8: 1499–502.
88. Holmes-McNary, M., and Baldwin, A.S.Jr., 2000, Chemopreventive properties of trans-resveratrol are associated with inhibition of activation of the I $\kappa$ B kinase, *Cancer Res.*, 60: 3477–3483..

89. Tsai, S.H., Lin-Shiau S.Y., and Lin, J.K., 1999, Suppression of nitric oxide synthase and the down-regulation of the activation of NFkappaB in macrophages by resveratrol, *Br. J. Pharmacol.* 126:. 673–680.
90. Kim, J.K., Fillmore, J.J., Chen, Y., Moore, I., Lee J., Yuan, M., Li Z.W., Karin, M., Perret, P., Shoelson S.E., and Shulman G.I., 2001, Prevention of fat-induced insulin resistance by salicylate, *J. Clin. Invest.*, 108(3): 437–446.
91. Cai, D., Yuan, M., Frantz D.F., Melendez P.A., Hansen L., Lee J., and Shoelson S.E., 2005, Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK-beta and NF-kappaB, *Nat. Med.*, 11:183–190.
92. Slater, S.J., Seiz, J.L., Cook, A.C., Stagliano, B.A., and Buzas, C.J., 2003, Inhibition of protein kinase C by resveratrol, *Biochim. Biophys. Acta* 20: 59–69.
93. Leiro, J., Alvarez, E., Garcia, D., and Orallo, F., 2002, Resveratrol modulates rat macrophage functions, *Int. Immunopharmacol.* 2: 767–774.
94. Kim, J.K., Fillmore, J.J., Sunshine, M.J., Albrecht, B., Higashimori, T., Kim, D.W., Liu, Z.X., Soos, T.J., Cline, G.W., O'Brien, W.R., Littman, D.R. and Shulman, G.I., 2004, PKC-theta knockout mice are protected from fat-induced insulin resistance, *J. Clin. Invest.* 114: 823–827.
95. Puljak, L., Pagliassotti, M.J., Wei, Y., Qadri, I., Parameswara, V., Eser V., Fitz, J.G. and Kilic, G., 2005, Inhibition of cellular responses to insulin in a rat liver cell line. A role for PKC in insulin resistance, *J. Physiol.* 563: 471–482.
96. Ahmad, A., Syed, F.A., Singh, S., Hadi, S.M., 2005, Prooxidant activity of resveratrol in the presence of copper ions: Mutagenicity in plasmid DNA, *Toxicology Letters*, 159: 1–12.
97. Burkitt, M.J., Milne, L., 1996, Hydroxyl radical formation Cu (II)-Trolox mixtures: insights into the pro-oxidant properties of  $\alpha$ -tocopherol, *FEBS Letters*, 379: 51–54.
98. Podmore, I.D., Griffiths ,H.R., Herbert, K.E., Mistry, N., Mistry P., Lunec J., 1998, Vitamin C exhibits pro-oxidant properties, *Nature*, 398, 559.
99. Win, W., Cao, Z., Peng, X., Trush, M.A., Li Y., 2002, Different effects of genistein and resveratrol on oxidative DNA damage *in vitro*, *Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 513: 113–20.
100. Galati, G. Sabzevari, O. Wilson, J.X. O'Brien, P.J., 2002, Prooxidant activity and cellular effects of the phenoxyl radicals of dietary flavonoids and other polyphenolics, *Toxicology* 177, 91-104.

101. Tamba, M., Simone, G., Quintiliani, M., 1986, Interactions of thiyl free radicals with oxygen: a pulse radiolysis study, *Int J Radiat* 50: 595–600.
102. Chan, W.H., 2005, Effect of resveratrol on high glucose-induced stress in human leukemia K562 cells, *J. Cell. Biochem.* 94: 1267–1279.
103. Su, H.C., Hung L.M. and Chen, J.K., 2006, Resveratrol, a red wine antioxidant, possesses an insulin-like effect in streptozotocin-induced diabetic rats, *Am. J. Physiol: Endocrinol. Metab.* 290:1339–1346.
104. Ramkumar, K.M., Rajaguru, P., Latha, M., Ananthan, R., 2008, Effect of *Gymnema montanum* leaves on red blood cell resistance to oxidative stress in experimental diabetes, *Cell Biology and toxicology*, 24 (3): 233- 241
105. Aribal-Kocaturk, P., Kavas, GO., Buyukkagnici, DI., 2007, Pretreatment effect of resveratrol on streptozotocin-induced diabetes in rats, *Biological Trace Element Research*, 118(3): 244-249.
106. Aribal-Kocaturk, P., Kavas, GO., Resveratrol effects on streptozotocin-induced diabetes, 2007, *Trace Element and Electrolytes*, 24(2) :112-116
107. Chen, W.P., Chi, T.C., Chuang, L.M., Su, M.J., 2007, Resveratrol enhances insulin secretion by blocking K-ATP and K-V channels of beta cells, *European Journal of Pharmacology*, 568 (1-3): 269-277
108. Chi, T.C., Chen, WP., Chi, T.L., Kuo, T.F., Lee, S.S., Cheng, J.T., Su, M.J.f., 2007, Phosphatidylinositol-3-kinase is involved in the antihyperglycemic effect induced by resveratrol in streptozotocin-induced diabetic rats, *Life Sciences*, 80(18): 1713-1720
109. Su, H.C., Hung, LM., Chen, JK., 2006, Resveratrol, a red wine antioxidant, possesses an insulin-like effect in streptozotocin-induced diabetic rats, *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 290(6):E1339-E1346
110. Carreau, J.P., 1979, Biosynthesis of lipoic via unsaturated fatty acids. *Meth. Enzymol.* 62:152–158.
111. Coleman, M.D., Eason, R.C. and Bailey, C.J., 2001, The therapeutic use of lipoic acid in diabetes: a current perspective, *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 10(4):167-172.
112. Srinivasa, RD., Srinivas, P., Balasubrahmanyam, D., Iqbal, J., 2007, Synthesis of an oxalipoic acid *Tetrahedron Letters*, 48(26): 4533-4534
113. Atmaca, G., 2003, Sarmısagın ve Tiol içeren Bazı Bileşiklerin Antioksidatif Etkileri, *Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 20(1–3): 54-60.

114. Satoh, S., Toyo'oka T., Fukushima T. and Inagaki S., 2007, Simultaneous determination of  $\alpha$ -lipoic acid and its reduced form by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection, *Journal of Chromatography B.*, 854: 109–115
115. Packer, L., Witt, E.H. and Tritschler, H.J., 1995 Alpha-lipoic acid as a biological antioxidant *Free Radical Biology and Medicine*, 19(2): 227-250
116. Jones, W., Li, X., Qu, Z.C., Perriott, L., Whitesell, R.R., May, J.M., 2002, Uptake, recycling and antioxidant actions of  $\alpha$ -lipoic acid in endothelial cells, *Free Radic Biol Med.* 33: 83–93.
117. Çakatay, U., 2006, Pro-oxidant actions of  $\alpha$ -lipoic acid and dihydrolipoic acid, *Medical Hypotheses*, Volume 66, Issue 1, , Pages 110-117.
118. Rooney, J.P.K., 2007, The role of thiols, dithiols, nutritional factors and interacting ligands in the toxicology of mercury , *Toxicology*, 234(3): 145-156.
119. Evans, J., Goldfine, I.D., 2000,  $\alpha$ -lipoic acid: a multifunctional antioxidant that improves insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Technology&Therapeutics.* 2: 401–13.
120. Ptaffly, J.R., 2001, Lipoic acid : The antioxidant chameleon.
121. Güvenç, M. İnsülin Uygulanmayan Tip I Diabetik Albino Sıçanların Beyin, Kas, Testis ve Akciğer Dokularındaki Araşidonik Asit (20:4, n-6) ve Dokosaheksaenoik asit (22:6, n-3) Miktarlarının Değişimi Üzerinde Alfa Lipoik Asit ile Vitamin C'nin Etkileri, Yüksek Lisans, F. Ü. Fen Bilimleri, Temmuz, 2004
122. Ho, Y.S., Lai, C.S., Liu, H., Ho, S.Y., Tai, C., Pan, M.H., Wang, Y.J., 2007, Dihydrolipoic acid inhibits skin tumor promotion through anti-inflammation and anti-oxidation, *Biochemical Pharmacology*, 73: 1786–95.
123. Maritim, A.C., Sanders, R.A., Watkins, III J. B., 2003, Effects of  $\alpha$ -lipoic acid on biomarkers of oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats, *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 14(5): 288-294.
124. Maitra, I., Serbinova, E., Trischler, H., Packer, L., 1995, *Free Radical Biology and Medicine*, 18(4): 823-829.
125. Athar, H.R., Khan, A., Ashraf, M., 2008, Exogenously applied ascorbic acid alleviates salt-induced oxidative stress in wheat, *Environmental and Experimental Botany*, 63(1-3): 224-231.
126. Nostro, L.P.Ş., 1997, Supramolecular aggregates from vitamin C derivatives: structure and properties. *Internet J. Sci. Biol. Chem.*

127. Carr, A. C., and Frei, B., 1999, Toward a new recommended dietary allowance for vitamin C based on antioxidant and health effects in humans. *Amç. J. Clin. Nutr.* 66 (6), 1086-1107.
128. Shahidi, S., Komaki. A., Mahmoodi. M., Atrvash. N., Ghodrati. M., 2008, Ascorbic acid supplementation could affect passive avoidance learning and memory in rat, *Brain Research Bulletin*, 76(1-2): 109-113.
129. Melo, E.A., Lima, V.L.A.G., Maciel, M.I.S., 2006, Polyphenol, Ascorbic Acid and Total Carotenoid Contents in Common Fruits and Vegetables, *Braz. J. Food Technol.*, 9(29): 89-94
130. Xu, S., Hu, J., Tan, H. and Zhang, S., 2008, Effects of genotype and environment on vitamin C content and its heterosis in towel gourd fruits, *Journal of the Science of Food and Agriculture* 88: 290–293.
131. Stephaine, D.W., Jones, P.J.H., 2001, Alcohol, red wine and cardiovascular diseases, *J Nutr* 131: 1401–404.
132. Ramirez, J., and Flowers, N.C., M.D. 1980, Leukocyte ascorbic acid and its relationship to coronary artery disease in man , *The American Journal of Clinical Nutrition* 33: 2079-2087.
133. Leclerc, P.C., Proulx C.D., Arguin, G., Bélanger, S., Gobeil, Jr.F., Escher, E., Leduc, R., And Guillemette, G., 2008, Ascorbic Acid Decreases the Binding Affinity of the AT1 Receptor for Angiotensin I *American Journal of Hypertansion*, 21: 1.
134. Nas, S., Gokalp, Y.H., Unsal, M., 2001, Bitkisel yağ teknolojisi.Pamukkale üniversitesi mimarlık fakültesi matbaası, 322.
135. Karaca, E., Aytac, S., 2007, Yağ bitkilerinde yağ asitleri kompozisyonu üzerine etki eden faktörler, *OMÜ Zir. Fak. Dergisi*, 22(1): 123–31.
136. Murray, R.K., Granner D.K., Mayes P.A., Rodwell., 1996, Harper’ın Biyokimyası. Çevirenler: Nurten Dikmeli ve Tuncay Özgünen, Ankara Barış Kitabevi (24. baskı).
137. Ntambi, J.M., Miyazaki, M., 2004, Regulation of stearyl-CoA desaturases and role in metabolism, *Progress in Lipid Research*, 43: 91–94.
138. Brenner, R. R. 2000, Effect of experimental diabetes on the fatty acids composition, molecular species Of phosphatidylcholin and physical properties of hepatic microsomal membranes. *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids* (633) 167-176.
139. Fang YZ, Yang S, Wu GY., 2002, Free radicals, antioxidants, and nutrition, *Nutr*, 18(10); 872-879.
140. Hara, A. Radin, N.S., 1978, Lipid extraction of tissues with a low-toxicity solvent, *Analitical Biochemistry* 90, 420-26.

141. Bragagnolo, N., Rodriguez-Amaya, D.B., 2003, Comparison of the cholesterol content of Brazilian chicken and quail eggs, *J Food Comp Anal* 16, 2, 147-53.
142. Katsanidis, E., Addis, P.B., 1999, Novel HPLC analysis of tocopherols and cholesterol in tissue, *Free Radic Biol Med* 27, 11-12, 1137-40.
143. Christie, W.W., 1992, Gas chromatography and lipids, The Oil Pres Glaskow, 302.
144. Strodtter, D., Lehmann, E., Lehmann, U., Tritschler, H. J., Bretzel, R. G., Federlin, K., 1995, The influence of triotic acid on metabolism of function of diabetic heart. *Diabetes Res Clin pract.* 29 [1]: 19-26
145. Jacop, S., Ruus, P., Herman, R., Tritschler, H. J., Marker, E., et al., 1999, Oral administration of RAC-alpha-lipoic acid modulates insulin sensitivity in patients with type-2 diabetes mellitus: a placebo-controlled pilot trial. *Free Radical Biol Med* 27: [3-4], 309-314.
146. Porter, T.D., 2003, Supernatant protein factor and tocopherol-associated protein: an unexpected link between cholesterol synthesis and vitamin E, *The Journal of Nutritional Biochemistry* 14, 3-6.
147. Stocker, A. Baumann, U., 2003, Supernatant protein factor in complex with RRR- $\alpha$ -tocopherylquinone: a link between oxidized vitamin E and cholesterol biosynthesis, *J. Mol. Biol.* 332, 759-765.
148. Onishi, RC, Jos'e Z, Costa, V.M., Oliveira, M.A., Fortes, Z.B., 2004, Ascorbic acid supplementation restores defective leukocyte-endothelial interaction in alloxan-diabetic rats. *Diabetes Metab Res Rev.* 19: 60–68.
149. Erşan Y. 2003, Tip-I diabetli albino sıçanların karaciğer, kas ve beyin dokularındaki bazı biyokimyasal değişimler üzerinde belirli antioksidanların düzenleyici etkileri. F. Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü, (Y Linans Tezi), Elazığ
150. Sahin, K., Onderci, M., Tuzcu, M, Ustundag, B., Cikime, G.,Ozercan, İ.H., Sriramojug, V., Juturuh, V., Komorowski, J.R., 2007 Effect of chromium on carbohydrate and lipid metabolism in a rat model of type 2 diabetes mellitus: the fat-fed, streptozotocin-treated rat, *Metabolism Clinical and Experimental* 56 1233–1240.
151. Lonn, E., Yusuf, S., Hoogwerf, B., Pogue, J. Yi, Q., Zinman, B., Bosch, J., Dagenais, G., Mann, J. F., Gerstein, H. C., Study, H., Study, M.-H., 2002, Effects of vitamin E on cardiovascular and microvascular outcomes in high-risk patients with diabetes: results of the Hope study and Micro-Hope substudy. *Diabetes Care* 25:1919–1927;

152. Miller, E. R., III; Pastor-Barriuso, R.; Dalal, D.; Riemersma, R. A.; Appel, L. J.; Guallar, E., 2005, Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann. Intern. Med.* 142:37–46.
153. Reilly, M., Delanty, N., Lawson J., FitzGerald G., 1996, Modulation of oxidant stress in vivo in chronic cigarette smokers. *Circulation* 94:19–25.
154. Meagher, E., Barry, O., Burke, A., Lucey, M., Lawson, J., Rokach, J., FitzGerald, G., 1999, Alcohol-induced generation of lipid peroxidation products in humans. *J. Clin. Invest.* 104:805–813.
155. McGregor, G., 2004, Vitamin C contributes to inflammation via radical generating mechanisms: a cautionary note. *Med. Hypotheses* 62: 641– 642
156. Upston, J., Terentis, A., Morris K., Keaney, J.J., Stocker R., 2002, Oxidized lipid accumulates in the presence of alpha-tocopherol in atherosclerosis. *Biochem. J.* 363(Pt. 3):753–760;
157. Basu, T.K., Basualdo, C., 1997, Vitamin A homeostasis and diabetes mellitus, *Nutrition*, 13(9): 804 – 806.
158. Marshall, S.M., Alberti, K.G.M.M., 1989, Comprision of the prevalence and associated features of abnormal albumin exretion in insülin-dependent and non-inssulin dependent diabetes. *QJ Med.* 70: 61-71.
159. Damsgaard, E.M., Morgensen, C.E., 1986, Microalbuminuria in elderly hyperglycaemic patients and controls. *Diabetic Med* 3: 430-435,
160. Tutoek P. J., Ritter S. J., Smith J. E., Basu T. K., 1996, Streptozotocin-induced diabetes low-ers retinol-binding protein and transthyretin concentrations in rats, *British journal of nutrition*, 76(6): 891-897.
161. Maas, A., van der Schouw, Y., Beijerinck, D., Deurenberg, J., Mali, W., Grobbee, D., van der Graaf, Y., 2007, Vitamin K intake and calcifications in breast arteries, *56(3): 273-279*.
162. Cheul Kim Y., Nitambi M. 1999, Regulation of Stearoyl-CoA Desaturase Genes; Role in cellular Metabolism and Preadipocyte Differentiation. *Biochemical and Biophysical Reserch Communications* 266; 1-4
163. Douillet, L. J. and et al., 1993, High dosege vitamin E effect on oxidative status and serum lipids distribution in streptozotocin-induced diabeticrats. *Biochem. Med and Met. Biol.*, (50: 265-276 13)

164. Shin, CS., Lee, MK., Park, KS, Kim, SY, Cho, BY, Lee, HK, Koh, CS, Min, HK 1995, Insulin restores fatty acid composition earlier in liver microsomes than erythrocyte membranes in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes Res Clin pract*, 29 (2): 93-98.
165. Jacob, S., Ruus, P., Herman, R., Tritschler, H. J., Maerker, E., Renn, W., Augustin, H. J., Dietze, G. J. and Rett, K. 1999, Oral administration of RAC-alpha-lipoic acid modulates insulin sensitivity in patients with type-2 diabetes mellitus: a placebo-controlled pilot trial. *Free Radical Biol. and Med.*, 27: 309-314.
166. Jayanthi, S.A.U., Jayanthi, G.A.U., Varalakshmi, P.T.I., 1991, Effect of DL alpha-lipoic acid on some carbohydrate metabolizing enzymes in stone forming rats. *Biochem. Int.*, 25(1):123-36.
167. Attie, A.D., Krauss, R.M., Gray-Keller, MP., Brownlie, A., Miyazaki, M., Kastelein, JJ., Lusis AJ., Stalenhoef, AFH., Stoehr, JP., Hayden, MR., Ntambi Jm., 2002, Relation between Stearoyl CoA desaturase activity and plasma triglycerides in human and mouse hypertriglyceridemia, *Journal of lipid research*, (4311), 1899- 1907.
168. Rimoldi, OJ., Montanaro, MA., Igal, RA., Montenegro, S., Tarres, MÇ., Mastinez, SM., Brenner, RR., 2003, Hepatic delta 9, Delta 6 and delta 5 desaturation in non-insulin-dependent diabetes mellitus rats. *Lipids* (38 8), 827-832
169. Ntambi, JM., 1999, Regulations of Stearoyl-CoA desaturase by polyunsaturated fatty acids and cholesterol, *Journal of lipid research*, (409), 1549-1558.
170. Mimouni, V., PoisonJP., 1992, Altered desaturase activities and fatty acids composition in liver microsomes of spontaneously diabetic wistar BB rat., *biochimica et Biophysica Acta BBA*), *Lipida and lipid metabolism*, 1123, volume, 3, page, 296-302
171. Bronnera, M., Bernasconi, A., and H. A. Garda Abstract, 2000, Effect of experimental on the fatty acid, orostaglandins, Leukotrienes And Essential Fatty Acids, 63(3) 167-176.
172. Huang, Sw., Taylor, G., Basid, A., 1984, The effect of pertussis accine on the insulin-dependent diabetes induced by streptozotocin, In *Mice Pediatric Research* (18 2): 221-226.
173. Chorvathova, V., Ondreicka, R., 1983, The fatty acid composition of the tissues of streptozotocin-diabetic rats, *Physiol Bohemoslov* 325, 466-75.
174. Faas, Fh., Dang Aq., Kemp, K., Norman, J., Carter, Wj., 1988, Red Blood-Cell and Plasma Fatty-Acid Composition In Diabetes-Mellitus. *Metabolism-Clinical And Experimental* (37 8): 711-713.

175. Yıldırım, M., 2002, DL- Alfa-Lipoik asit, L-Askorbik asit -6- palmitat ve balık yağının streptozoto-cin uygulanan ratların serum ve doku lipidleri üzerindeki etkileri, Yüksek Lisans, Fırat Üniversitesi, Fen Bilimleri, Eylül, 2002.
176. Karakuş, E., 2004, İnsülin uygulanmayan Tip-I diabetik albino sıçanların karaciğer ve böbrek dokularındaki glutatyon ve esansiyel yağ asitleri üzerinde lutein, melatonin ve vitamin E'nin etkilerinin karşılaştırılması, Yüksek Lisans, F. Ü. Fen Bilimleri, Temmuz, 2004
177. Brenner, R.R., 2003, Hormonal modulation of  $\Delta 6$  and  $\Delta 5$  desaturase: case of diabetes, Prostaglandins, kotrienes Leukotrienes and Essential Fatty Acids (68:151-162. 48).
178. Lin, J.t., Bradley. We., 1985, Penile neuropathy in insulin-dependent diabetes mellitus Journal Of Urology (133 2): 213-215.
179. Dong, AQ, Faas, F.H., Lee, J.A., Carter. W.J., 1988, Altered fatty acid composition in the plasma, platelets, and aorta of the streptozotocin-induced diabetic rat. (3711); 1065-72.
180. Pompeia, T.L., and Curi, R., 2003 Arachidonic acid cytotoxicity: can arachidonic acid be a physiological mediator of cell death? Cell Biochem Funct 21: 97-104.
181. Koo, J.R., Ni ZM, Oviesi, F., Vaziri, N.D., 2002, Antioxidant therapy potentiates anti-hypertensive action of insulin in diabetic rats. Clin & Experimental Hypertension 24 (5), 333-344.

## EK TABLOLAR

**Ek Tablo: 1 Eritrositlerde HPLC ve GC analizlerinin istatistiksel olarak değeriendirilmesi**

| Parametreler | GRUPLAR<br>(I) | GRUPLAR<br>(J) | Anlam Farkı<br>(I-J) | Std. Hata | Anlamlılık  |
|--------------|----------------|----------------|----------------------|-----------|-------------|
| RTOK         | kontrol        | diabetes       | -1,8143E-02          | ,2576     | ,944        |
|              |                | LAD            | -,3679               | ,2681     | ,184        |
|              |                | RAD            | -,4029               | ,3021     | ,196        |
|              |                | VCD            | ,3571                | ,3864     | ,365        |
|              | diabetes       | kontrol        | 1,814E-02            | ,2576     | ,944        |
|              |                | LAD            | -,3497               | ,2681     | ,206        |
|              |                | RAD            | -,3847               | ,3021     | ,216        |
|              |                | VCD            | ,3753                | ,3864     | ,342        |
| D2           | kontrol        | diabetes       | ,2175                | ,5086     | ,671        |
|              |                | LAD            | ,4465                | ,4735     | ,352        |
|              |                | RAD            | ,4942                | ,4485     | ,278        |
|              |                | VCD            | ,1858                | ,3791     | ,627        |
|              | diabetes       | kontrol        | -,2175               | ,5086     | ,671        |
|              |                | LAD            | ,2290                | ,5571     | ,683        |
|              |                | RAD            | ,2767                | ,5361     | ,609        |
|              |                | VCD            | -3,1667E-02          | ,4795     | ,948        |
| D3           | kontrol        | diabetes       | ,2803                | ,5795     | ,632        |
|              |                | LAD            | ,2939                | ,6060     | ,631        |
|              |                | RAD            | ,6672                | ,6060     | ,279        |
|              |                | VCD            | 1,1072(*)            | ,6060     | <b>,077</b> |
|              | diabetes       | kontrol        | -,2803               | ,5795     | ,632        |
|              |                | LAD            | 1,357E-02            | ,6397     | ,983        |
|              |                | RAD            | ,3869                | ,6397     | ,549        |
|              |                | VCD            | ,8269                | ,6397     | ,205        |
| ATOK         | kontrol        | diabetes       | -,6685               | 1,1740    | ,572        |
|              |                | LAD            | -2,5827(*)           | 1,2780    | <b>,049</b> |
|              |                | RAD            | -,7910               | 1,1740    | ,504        |
|              |                | VCD            | -,2252               | 1,0597    | ,833        |
|              | diabetes       | kontrol        | ,6685                | 1,1740    | ,572        |
|              |                | LAD            | -1,9142              | 1,3366    | ,159        |
|              |                | RAD            | -,1225               | 1,2375    | ,922        |
|              |                | VCD            | ,4433                | 1,1296    | ,697        |
| K1           | kontrol        | diabetes       | -,1464               | ,2416     | ,548        |
|              |                | LAD            | -,9294(*)            | ,2603     | <b>,001</b> |
|              |                | RAD            | -,5357(*)            | ,2105     | <b>,015</b> |
|              |                | VCD            | -,4463(*)            | ,1947     | <b>,028</b> |
|              | diabetes       | kontrol        | ,1464                | ,2416     | ,548        |
|              |                | LAD            | -,7830(*)            | ,2905     | <b>,010</b> |
|              |                | RAD            | -,3893               | ,2469     | ,123        |
|              |                | VCD            | -,2998               | ,2336     | ,207        |
| KOL          | kontrol        | diabetes       | 15,6525              | 189,7657  | ,935        |
|              |                | LAD            | -586,4000(*)         | 206,5907  | <b>,007</b> |
|              |                | RAD            | -4,9375              | 189,7657  | ,979        |
|              |                | VCD            | -221,1333            | 171,2960  | ,203        |
|              | diabetes       | kontrol        | -15,6525             | 189,7657  | ,935        |
|              |                | LAD            | -602,0525(*)         | 216,0578  | <b>,008</b> |

|         |          |          |             |          |             |
|---------|----------|----------|-------------|----------|-------------|
| FA160   | kontrol  | RAD      | -20,5900    | 200,0306 | ,918        |
|         |          | VCD      | -236,7858   | 182,6021 | ,201        |
|         |          | diabetes | ,7620       | ,5785    | ,194        |
|         |          | LAD      | ,4553       | ,6298    | ,473        |
|         |          | RAD      | ,9395       | ,5785    | ,111        |
|         | diabetes | VCD      | 6,200E-02   | ,5222    | ,906        |
|         |          | kontrol  | -,7620      | ,5785    | ,194        |
|         |          | LAD      | -,3067      | ,6587    | ,644        |
|         |          | RAD      | ,1775       | ,6098    | ,772        |
|         |          | VCD      | -,7000      | ,5567    | ,215        |
| FA180   | kontrol  | diabetes | 1,0825      | ,6315    | ,093        |
|         |          | LAD      | -8,5000E-02 | ,6875    | ,902        |
|         |          | RAD      | ,2713       | ,6315    | ,670        |
|         |          | VCD      | -,7025      | ,5700    | ,224        |
|         | diabetes | kontrol  | -1,0825     | ,6315    | ,093        |
|         |          | LAD      | -1,1675     | ,7190    | ,111        |
|         |          | RAD      | -,8112      | ,6656    | ,229        |
|         |          | VCD      | -1,7850(*)  | ,6076    | <b>,005</b> |
|         | FA181N9  | diabetes | -2,8043(*)  | 1,3423   | <b>,042</b> |
|         |          | LAD      | -1,4730     | 1,4613   | ,319        |
|         |          | RAD      | -2,1493     | 1,3423   | ,116        |
|         |          | VCD      | -3,0530(*)  | 1,2116   | <b>,015</b> |
|         |          | kontrol  | 2,8043(*)   | 1,3423   | <b>,042</b> |
| FA181N7 | kontrol  | LAD      | 1,3313      | 1,5282   | ,388        |
|         |          | RAD      | ,6550       | 1,4149   | ,646        |
|         |          | VCD      | -,2487      | 1,2916   | ,848        |
|         |          | diabetes | ,6882       | ,2779    | <b>,017</b> |
|         |          | LAD      | ,5520       | ,3026    | ,075        |
|         | diabetes | RAD      | 1,1495(*)   | ,2779    | <b>,000</b> |
|         |          | VCD      | ,7750(*)    | ,2620    | <b>,005</b> |
|         |          | kontrol  | -,6882(*)   | ,2779    | <b>,017</b> |
|         |          | LAD      | -,1362      | ,3164    | ,669        |
|         |          | RAD      | ,4613       | ,2930    | ,123        |
| FA182N6 | kontrol  | VCD      | 8,675E-02   | ,2779    | ,756        |
|         |          | diabetes | -4,6605(*)  | 1,3630   | <b>,001</b> |
|         |          | LAD      | -3,4913(*)  | 1,4838   | <b>,023</b> |
|         |          | RAD      | -3,7005(*)  | 1,3630   | <b>,009</b> |
|         |          | VCD      | -5,8405(*)  | 1,2303   | <b>,000</b> |
|         | diabetes | kontrol  | 4,6605(*)   | 1,3630   | <b>,001</b> |
|         |          | LAD      | 1,1692      | 1,5518   | ,455        |
|         |          | RAD      | ,9600       | 1,4367   | ,507        |
|         |          | VCD      | -1,1800     | 1,3115   | ,373        |
|         | FA204N6  | diabetes | 4,2967(*)   | 1,2135   | <b>,001</b> |
|         |          | LAD      | 2,9847(*)   | 1,3211   | <b>,029</b> |
|         |          | RAD      | 3,4567(*)   | 1,2135   | <b>,007</b> |
|         |          | VCD      | 5,3755(*)   | 1,0954   | <b>,000</b> |
|         |          | kontrol  | -4,2967(*)  | 1,2135   | <b>,001</b> |
| FA222   | kontrol  | LAD      | -1,3121     | 1,3816   | ,347        |
|         |          | RAD      | -,8400      | 1,2792   | ,515        |
|         |          | VCD      | 1,0787      | 1,1677   | ,360        |
|         |          | diabetes | -,5825      | ,4237    | ,176        |
|         |          | LAD      | -,3704      | ,4596    | ,425        |
|         |          | RAD      | -,7200      | ,4237    | ,097        |
|         |          | VCD      | -,6582      | ,4110    | ,117        |

|         |          |          |          |             |        |             |
|---------|----------|----------|----------|-------------|--------|-------------|
| FA224   | diabetes | kontrol  |          | ,5825       | ,4237  | ,176        |
|         |          |          | LAD      | ,2121       | ,4709  | ,655        |
|         |          |          | RAD      | -,1375      | ,4360  | ,754        |
|         |          |          | VCD      | -7,5694E-02 | ,4237  | ,859        |
|         | kontrol  | diabetes |          | ,5877       | ,2920  | ,051        |
|         |          |          | LAD      | ,4600       | ,3245  | ,165        |
|         |          |          | RAD      | 1,0791(*)   | ,2920  | <b>,001</b> |
|         |          |          | VCD      | 1,2106(*)   | ,2920  | <b>,000</b> |
| FA225N3 | diabetes | kontrol  |          | -,5877      | ,2920  | ,051        |
|         |          |          | LAD      | -,1277      | ,3470  | ,715        |
|         |          |          | RAD      | ,4914       | ,3167  | ,129        |
|         |          |          | VCD      | ,6229       | ,3167  | ,057        |
|         | kontrol  | diabetes |          | 7,500E-02   | ,3038  | ,807        |
|         |          |          | LAD      | ,1550       | ,3038  | ,614        |
|         |          |          | RAD      | -,5223      | ,3652  | ,165        |
|         |          |          | VCD      | ,1060       | ,2865  | ,714        |
| FA226N3 | diabetes | kontrol  |          | -7,5000E-02 | ,3038  | ,807        |
|         |          |          | LAD      | 8,000E-02   | ,3508  | ,821        |
|         |          |          | RAD      | -,5973      | ,4051  | ,153        |
|         |          |          | VCD      | 3,100E-02   | ,3359  | ,927        |
|         | kontrol  | diabetes |          | -,4115      | ,2577  | ,118        |
|         |          |          | LAD      | -,2740      | ,2976  | ,363        |
|         |          |          | RAD      | -,4915      | ,2577  | ,064        |
|         |          |          | VCD      | -7,2889E-02 | ,2496  | ,772        |
| SFA     | diabetes | kontrol  |          | ,4115       | ,2577  | ,118        |
|         |          |          | LAD      | ,1375       | ,3097  | ,659        |
|         |          |          | RAD      | -8,0000E-02 | ,2716  | ,770        |
|         |          |          | VCD      | ,3386       | ,2640  | ,207        |
|         | kontrol  | diabetes |          | 2,0448      | 1,2599 | ,111        |
|         |          |          | LAD      | ,3943       | 1,3716 | ,775        |
|         |          |          | RAD      | 1,5198      | 1,2599 | ,234        |
|         |          |          | VCD      | -,7373      | 1,1373 | ,520        |
| MUFA    | diabetes | kontrol  |          | -2,0448     | 1,2599 | ,111        |
|         |          |          | LAD      | -1,6504     | 1,4345 | ,256        |
|         |          |          | RAD      | -,5250      | 1,3281 | ,694        |
|         |          |          | VCD      | -2,7821(*)  | 1,2124 | <b>,026</b> |
|         | kontrol  | diabetes |          | -2,2915     | 1,7391 | ,194        |
|         |          |          | LAD      | -,9040      | 1,8933 | ,635        |
|         |          |          | RAD      | -1,5552     | 1,7391 | ,376        |
|         |          |          | VCD      | -2,1915     | 1,5698 | ,169        |
| PUFA    | diabetes | kontrol  |          | 2,2915      | 1,7391 | ,194        |
|         |          |          | LAD      | 1,3875      | 1,9801 | ,487        |
|         |          |          | RAD      | ,7362       | 1,8332 | ,690        |
|         |          |          | VCD      | ,1000       | 1,6735 | ,953        |
|         | kontrol  | diabetes |          | ,2461       | 1,2622 | ,846        |
|         |          |          | LAD      | ,5086       | 1,3741 | ,713        |
|         |          |          | RAD      | 3,485E-02   | 1,2622 | ,978        |
|         |          |          | VCD      | 2,9236(*)   | 1,1393 | <b>,014</b> |
| N3      | diabetes | kontrol  |          | -,2461      | 1,2622 | ,846        |
|         |          |          | LAD      | ,2625       | 1,4371 | ,856        |
|         |          |          | RAD      | -,2113      | 1,3305 | ,875        |
|         |          |          | VCD      | 2,6775(*)   | 1,2145 | <b>,033</b> |
|         |          |          | diabetes | ,2507       | ,7377  | ,735        |
|         |          |          | LAD      | ,5770       | ,8031  | ,476        |

|    |          |          |             |        |             |
|----|----------|----------|-------------|--------|-------------|
| N6 | diabetes | RAD      | -,3730      | ,7377  | ,616        |
|    |          | VCD      | 1,4228(*)   | ,6659  | <b>,038</b> |
|    |          | kontrol  | -,2507      | ,7377  | ,735        |
|    |          | LAD      | ,3262       | ,8399  | ,699        |
|    | kontrol  | RAD      | -,6237      | ,7776  | ,427        |
|    |          | VCD      | 1,1721      | ,7099  | ,106        |
|    |          | diabetes | -,1678      | ,9514  | ,861        |
|    |          | LAD      | -,4440      | 1,0358 | ,670        |
|    | diabetes | RAD      | -4,7750E-02 | ,9514  | ,960        |
|    |          | VCD      | -,2690      | ,8588  | ,756        |
|    |          | kontrol  | ,1678       | ,9514  | ,861        |
|    |          | LAD      | -,2762      | 1,0833 | ,800        |
|    |          | RAD      | ,1200       | 1,0029 | ,905        |
|    |          | VCD      | -,1013      | ,9155  | ,912        |

**Ek Tablo:2 Karaciğerde HPLC ve GC analizlerinin istatistiksel olarak değerlendirmesi**

| Parametreler | GRUPLAR<br>(I) | GRUPLAR<br>(J) | Anlam Farkı<br>(I-J) | Std. Hata | Anlamlılı<br>k |
|--------------|----------------|----------------|----------------------|-----------|----------------|
| ATOK         | kontrol        | diabetes       | -3,3278              | 1,8088    | ,073           |
|              |                | LAD            | ,1496                | 1,8644    | ,936           |
|              |                | RAD            | -3,9652(*)           | 1,9337    | <b>,047</b>    |
|              |                | VCD            | ,5889                | 1,8088    | ,746           |
|              | diabetes       | kontrol        | 3,3278               | 1,8088    | ,073           |
|              |                | LAD            | 3,4774               | 1,8644    | ,069           |
|              |                | RAD            | -,6375               | 1,9337    | ,743           |
|              |                | VCD            | 3,9167(*)            | 1,8088    | <b>,036</b>    |
| ATOKAST      | kontrol        | diabetes       | ,3783                | 3,9981    | ,925           |
|              |                | LAD            | -7,3038              | 4,1465    | ,086           |
|              |                | RAD            | ,1048                | 4,1465    | ,980           |
|              |                | VCD            | ,2089                | 3,8787    | ,957           |
|              | diabetes       | kontrol        | -,3783               | 3,9981    | ,925           |
|              |                | LAD            | -7,6821              | 4,2584    | ,079           |
|              |                | RAD            | -,2736               | 4,2584    | ,949           |
|              |                | VCD            | -,1694               | 3,9981    | ,966           |
| K1           | kontrol        | diabetes       | 2,5609(*)            | ,8589     | <b>,007</b>    |
|              |                | LAD            | 3,2204(*)            | 1,1236    | <b>,009</b>    |
|              |                | RAD            | 1,5538               | 1,3120    | ,249           |
|              |                | VCD            | 2,8738(*)            | ,9461     | <b>,006</b>    |
|              | diabetes       | kontrol        | -2,5609(*)           | ,8589     | <b>,007</b>    |
|              |                | LAD            | ,6595                | 1,1452    | ,571           |
|              |                | RAD            | -1,0071              | 1,3306    | ,457           |
|              |                | VCD            | ,3129                | ,9718     | ,751           |
| KOL          | kontrol        | diabetes       | -693,4189(*)         | 268,0334  | <b>,013</b>    |

|         |          |          |                |           |             |
|---------|----------|----------|----------------|-----------|-------------|
| RETINOL | diabetes | LAD      | 293,3949       | 276,2825  | ,294        |
|         |          | RAD      | -807,9746(*)   | 286,5397  | <b>,007</b> |
|         |          | VCD      | -284,8767      | 268,0334  | ,294        |
|         |          | kontrol  | 693,4189(*)    | 268,0334  | <b>,013</b> |
|         |          | LAD      | 986,8137(*)    | 276,2825  | <b>,001</b> |
|         |          | RAD      | -114,5557      | 286,5397  | ,691        |
|         |          | VCD      | 408,5422       | 268,0334  | ,135        |
|         | kontrol  | diabetes | -9,4389        | 6,8559    | ,176        |
|         |          | LAD      | -16,5732(*)    | 7,0669    | <b>,024</b> |
|         |          | RAD      | -8,7273        | 7,3292    | ,240        |
|         |          | VCD      | -14,2389(*)    | 6,8559    | <b>,044</b> |
|         |          | diabetes | 9,4389         | 6,8559    | ,176        |
|         |          | LAD      | -7,1343        | 7,0669    | ,318        |
|         |          | RAD      | ,7116          | 7,3292    | ,923        |
|         |          | VCD      | -4,8000        | 6,8559    | ,488        |
| FA150   | kontrol  | diabetes | -6,8889E-02(*) | 1,829E-02 | <b>,001</b> |
|         |          | LAD      | -,1401(*)      | 1,885E-02 | <b>,000</b> |
|         |          | RAD      | -5,7460E-02(*) | 1,955E-02 | <b>,005</b> |
|         |          | VCD      | -3,0139E-02    | 1,885E-02 | ,118        |
|         | diabetes | kontrol  | 6,889E-02(*)   | 1,829E-02 | <b>,001</b> |
|         |          | LAD      | -7,1250E-02(*) | 1,885E-02 | <b>,001</b> |
|         |          | RAD      | 1,143E-02      | 1,955E-02 | ,562        |
|         |          | VCD      | 3,875E-02(*)   | 1,885E-02 | <b>,046</b> |
| FA160   | kontrol  | diabetes | 1,6378(*)      | ,7703     | <b>,039</b> |
|         |          | LAD      | ,2453          | ,7940     | ,759        |
|         |          | RAD      | ,8978          | ,8235     | ,281        |
|         |          | VCD      | 6,6811(*)      | ,7206     | <b>,000</b> |
|         | diabetes | kontrol  | -1,6378(*)     | ,7703     | <b>,039</b> |
|         |          | LAD      | -1,3925        | ,7940     | ,086        |
|         |          | RAD      | -,7400         | ,8235     | ,374        |
|         |          | VCD      | 5,0433(*)      | ,7206     | <b>,000</b> |
| FA161N9 | kontrol  | diabetes | ,1578          | ,3906     | ,688        |
|         |          | LAD      | ,1787          | ,4026     | ,659        |
|         |          | RAD      | ,2000          | ,4176     | ,634        |
|         |          | VCD      | -6,1225(*)     | ,3654     | <b>,000</b> |
|         | diabetes | kontrol  | -,1578         | ,3906     | ,688        |
|         |          | LAD      | 2,097E-02      | ,4026     | ,959        |
|         |          | RAD      | 4,222E-02      | ,4176     | ,920        |
|         |          | VCD      | -6,2803(*)     | ,3654     | <b>,000</b> |
| FA170   | kontrol  | diabetes | -,2033(*)      | 5,778E-02 | <b>,001</b> |
|         |          | LAD      | -,2482(*)      | 5,956E-02 | <b>,000</b> |
|         |          | RAD      | -,1130         | 6,177E-02 | ,074        |
|         |          | VCD      | 4,639E-02      | 5,405E-02 | ,395        |
|         | diabetes | kontrol  | ,2033(*)       | 5,778E-02 | <b>,001</b> |
|         |          | LAD      | -4,4861E-02    | 5,956E-02 | ,455        |
|         |          | RAD      | 9,032E-02      | 6,177E-02 | ,151        |
|         |          | VCD      | ,2497(*)       | 5,405E-02 | <b>,000</b> |
| FA180   | kontrol  | diabetes | -1,6022        | ,8736     | ,073        |
|         |          | LAD      | ,3007          | ,9005     | ,740        |
|         |          | RAD      | -,8327         | ,9340     | ,377        |
|         |          | VCD      | 6,6836(*)      | ,8172     | <b>,000</b> |
|         | diabetes | kontrol  | 1,6022         | ,8736     | ,073        |
|         |          | LAD      | 1,9029(*)      | ,9005     | <b>,040</b> |
|         |          | RAD      | ,7695          | ,9340     | ,414        |

|         |          |          |                |           |             |
|---------|----------|----------|----------------|-----------|-------------|
| FA181N9 | kontrol  | VCD      | 8,2858(*)      | ,8172     | <b>,000</b> |
|         |          | diabetes | 1,2078         | ,7199     | ,100        |
|         |          | LAD      | -,6163         | ,7420     | ,411        |
|         |          | RAD      | ,3143          | ,7696     | ,685        |
|         | diabetes | VCD      | 2,4017(*)      | ,6734     | <b>,001</b> |
|         |          | kontrol  | -1,2078        | ,7199     | ,100        |
|         |          | LAD      | -1,8240(*)     | ,7420     | <b>,018</b> |
|         |          | RAD      | -,8935         | ,7696     | ,252        |
| FA182N6 | kontrol  | VCD      | 1,1939         | ,6734     | ,083        |
|         |          | diabetes | -2,6678(*)     | ,6721     | <b>,000</b> |
|         |          | LAD      | -4,1554(*)     | ,6928     | <b>,000</b> |
|         |          | RAD      | -3,7495(*)     | ,7185     | <b>,000</b> |
|         | diabetes | VCD      | 3,2825(*)      | ,6287     | <b>,000</b> |
|         |          | kontrol  | 2,6678(*)      | ,6721     | <b>,000</b> |
|         |          | LAD      | -1,4876(*)     | ,6928     | <b>,037</b> |
|         |          | RAD      | -1,0817        | ,7185     | ,139        |
| FA183N6 | kontrol  | VCD      | 5,9503(*)      | ,6287     | <b>,000</b> |
|         |          | diabetes | -,1844         | ,4756     | ,700        |
|         |          | LAD      | -,1517         | ,4903     | ,758        |
|         |          | RAD      | -,1652         | ,5085     | ,747        |
|         | diabetes | VCD      | -7,0108(*)     | ,4449     | <b>,000</b> |
|         |          | kontrol  | ,1844          | ,4756     | ,700        |
|         |          | LAD      | 3,278E-02      | ,4903     | ,947        |
|         |          | RAD      | 1,921E-02      | ,5085     | ,970        |
| FA183N3 | kontrol  | VCD      | -6,8264(*)     | ,4449     | <b>,000</b> |
|         |          | diabetes | 3,571E-02      | 5,264E-02 | ,502        |
|         |          | LAD      | -6,8750E-02    | 5,086E-02 | ,185        |
|         |          | RAD      | -6,2000E-02    | 5,798E-02 | ,292        |
|         | diabetes | VCD      | -5,6000E-02    | 4,825E-02 | ,253        |
|         |          | kontrol  | -3,5714E-02    | 5,264E-02 | ,502        |
|         |          | LAD      | -,1045         | 5,264E-02 | ,055        |
|         |          | RAD      | -9,7714E-02    | 5,956E-02 | ,109        |
| FA202N6 | kontrol  | VCD      | -9,1714E-02    | 5,012E-02 | ,075        |
|         |          | diabetes | -,2444(*)      | 3,939E-02 | <b>,000</b> |
|         |          | LAD      | -,2211(*)      | 4,060E-02 | <b>,000</b> |
|         |          | RAD      | -,3425(*)      | 4,211E-02 | <b>,000</b> |
|         | diabetes | VCD      | -,1178(*)      | 3,684E-02 | <b>,003</b> |
|         |          | kontrol  | ,2444(*)       | 3,939E-02 | <b>,000</b> |
|         |          | LAD      | 2,333E-02      | 4,060E-02 | ,568        |
|         |          | RAD      | -9,8095E-02(*) | 4,211E-02 | <b>,024</b> |
| FA203N6 | kontrol  | VCD      | ,1267(*)       | 3,684E-02 | <b>,001</b> |
|         |          | diabetes | -,4811(*)      | ,1422     | <b>,001</b> |
|         |          | LAD      | -,4107(*)      | ,1465     | <b>,007</b> |
|         |          | RAD      | -,5973(*)      | ,1520     | <b>,000</b> |
|         | diabetes | VCD      | -,4753(*)      | ,1330     | <b>,001</b> |
|         |          | kontrol  | ,4811(*)       | ,1422     | <b>,001</b> |
|         |          | LAD      | 7,042E-02      | ,1465     | ,633        |
|         |          | RAD      | -,1162         | ,1520     | ,449        |
| FA204N6 | kontrol  | VCD      | 5,833E-03      | ,1330     | ,965        |
|         |          | diabetes | 5,1233(*)      | ,9408     | <b>,000</b> |
|         |          | LAD      | 7,0381(*)      | ,9697     | <b>,000</b> |
|         |          | RAD      | 6,3584(*)      | 1,0057    | <b>,000</b> |
|         | diabetes | VCD      | 14,5631(*)     | ,8800     | <b>,000</b> |
|         |          | kontrol  | -5,1233(*)     | ,9408     | <b>,000</b> |

|         |          |          |                |             |             |             |      |
|---------|----------|----------|----------------|-------------|-------------|-------------|------|
| FA205N3 | kontrol  | LAD      | 1,9147         | ,9697       | ,054        |             |      |
|         |          | RAD      | 1,2351         | 1,0057      | ,226        |             |      |
|         |          | VCD      | 9,4397(*)      | ,8800       | <b>,000</b> |             |      |
|         |          | diabetes | -4,3333E-02    | 3,431E-02   | ,214        |             |      |
|         |          | LAD      | -4,3194E-02    | 3,537E-02   | ,230        |             |      |
|         |          | RAD      | -,1561(*)      | 3,836E-02   | <b>,000</b> |             |      |
|         | diabetes | VCD      | -6,7778E-02    | 3,836E-02   | ,085        |             |      |
|         |          | kontrol  | 4,333E-02      | 3,431E-02   | ,214        |             |      |
|         |          | LAD      | 1,389E-04      | 3,537E-02   | ,997        |             |      |
|         |          | RAD      | -,1128(*)      | 3,836E-02   | <b>,006</b> |             |      |
|         |          | VCD      | -2,4444E-02    | 3,836E-02   | ,528        |             |      |
|         |          | diabetes | 3,333E-02      | ,2410       | ,891        |             |      |
| FA222   | kontrol  | LAD      | ,3342          | ,2484       | ,185        |             |      |
|         |          | RAD      | ,2767          | ,2577       | ,289        |             |      |
|         |          | VCD      | -1,5375(*)     | ,2255       | <b>,000</b> |             |      |
|         |          | diabetes | kontrol        | -3,3333E-02 | ,2410       | ,891        |      |
|         |          | LAD      | ,3008          | ,2484       | ,232        |             |      |
|         |          | RAD      | ,2433          | ,2577       | ,350        |             |      |
|         | diabetes | VCD      | -1,5708(*)     | ,2255       | <b>,000</b> |             |      |
|         |          | kontrol  | diabetes       | -,1133(*)   | 3,415E-02   | <b>,002</b> |      |
|         |          | LAD      | 4,167E-03      | 3,520E-02   | ,906        |             |      |
|         |          | RAD      | -,1933(*)      | 3,651E-02   | <b>,000</b> |             |      |
|         |          | VCD      | ,1412(*)       | 3,256E-02   | <b>,000</b> |             |      |
|         |          | diabetes | kontrol        | ,1133(*)    | 3,415E-02   | <b>,002</b> |      |
| FA224   | kontrol  | LAD      | ,1175(*)       | 3,520E-02   | <b>,002</b> |             |      |
|         |          | RAD      | -8,0000E-02(*) | 3,651E-02   | <b>,034</b> |             |      |
|         |          | VCD      | ,2545(*)       | 3,256E-02   | <b>,000</b> |             |      |
|         |          | diabetes | kontrol        | diabetes    | -8,1111E-02 | 4,706E-02   | ,092 |
|         |          | LAD      | 2,236E-02      | 4,851E-02   | ,647        |             |      |
|         |          | RAD      | -8,8889E-03    | 5,262E-02   | ,867        |             |      |
|         | diabetes | VCD      | -7,9722E-02    | 4,402E-02   | ,077        |             |      |
|         |          | kontrol  | 8,111E-02      | 4,706E-02   | ,092        |             |      |
|         |          | LAD      | ,1035(*)       | 4,851E-02   | <b>,039</b> |             |      |
|         |          | RAD      | 7,222E-02      | 5,262E-02   | ,177        |             |      |
|         |          | VCD      | 1,389E-03      | 4,402E-02   | ,975        |             |      |
|         |          | kontrol  | diabetes       | -,7122(*)   | ,1354       | <b>,000</b> |      |
| FA225N6 | kontrol  | LAD      | -,4258(*)      | ,1396       | <b>,004</b> |             |      |
|         |          | RAD      | -,4162(*)      | ,1447       | <b>,006</b> |             |      |
|         |          | VCD      | -,3342(*)      | ,1267       | <b>,011</b> |             |      |
|         |          | diabetes | kontrol        | ,7122(*)    | ,1354       | <b>,000</b> |      |
|         |          | LAD      | ,2864(*)       | ,1396       | <b>,046</b> |             |      |
|         |          | RAD      | ,2960(*)       | ,1447       | <b>,047</b> |             |      |
|         | diabetes | VCD      | ,3781(*)       | ,1267       | <b>,005</b> |             |      |
|         |          | kontrol  | diabetes       | -2,9922(*)  | ,6556       | <b>,000</b> |      |
|         |          | LAD      | -2,6321(*)     | ,6758       | <b>,000</b> |             |      |
|         |          | RAD      | -2,8933(*)     | ,7009       | <b>,000</b> |             |      |
|         |          | VCD      | -3,6917(*)     | ,6133       | <b>,000</b> |             |      |
|         |          | diabetes | kontrol        | 2,9922(*)   | ,6556       | <b>,000</b> |      |
| FA225N3 | kontrol  | LAD      | ,3601          | ,6758       | ,597        |             |      |
|         |          | RAD      | 9,889E-02      | ,7009       | ,888        |             |      |
|         |          | VCD      | -,6994         | ,6133       | ,260        |             |      |
|         |          | diabetes | kontrol        | diabetes    | -3,2083E-02 | 6,747E-02   | ,637 |
|         |          | LAD      | -,1038         | 7,122E-02   | ,154        |             |      |
|         |          | RAD      | -7,8036E-02    | 6,466E-02   | ,235        |             |      |

|      |          |          |             |              |             |
|------|----------|----------|-------------|--------------|-------------|
|      |          | VCD      | -,4154      | 5,703E-02(*) | <b>,000</b> |
|      | diabetes | kontrol  | 3,208E-02   | 6,747E-02    | ,637        |
|      |          | LAD      | -7,1667E-02 | 7,565E-02    | ,350        |
|      |          | RAD      | -4,5952E-02 | 6,951E-02    | ,513        |
|      |          | VCD      | -,3833      | 6,247E-02(*) | <b>,000</b> |
| SFA  | kontrol  | diabetes | 3,7281      | 2,6029       | ,159        |
|      |          | LAD      | ,3136       | 2,7527       | ,910        |
|      |          | RAD      | ,0683       | 2,8549       | ,981        |
|      |          | VCD      | 13,6669     | 2,4981(*)    | <b>,000</b> |
|      | diabetes | kontrol  | -3,7281     | 2,6029       | ,159        |
|      |          | LAD      | -3,4145     | 2,6872       | ,210        |
|      |          | RAD      | -3,6599     | 2,7918       | ,196        |
|      |          | VCD      | 9,9388      | 2,4257(*)    | <b>,000</b> |
| MUFA | kontrol  | diabetes | 3,3821      | 1,3052(*)    | <b>,013</b> |
|      |          | LAD      | 1,2949      | 1,3803       | ,353        |
|      |          | RAD      | 3,0983      | 1,4316(*)    | <b>,036</b> |
|      |          | VCD      | -10,3956    | 1,2526(*)    | <b>,000</b> |
|      | diabetes | kontrol  | -3,3821     | 1,3052(*)    | <b>,013</b> |
| PUFA | kontrol  | diabetes | 3,0397      | 3,5543       | ,397        |
|      |          | LAD      | -,7621      | 3,7589       | ,840        |
|      |          | RAD      | -1,7176     | 3,8985       | ,662        |
|      |          | VCD      | 4,6250      | 3,4112       | ,182        |
|      | diabetes | kontrol  | -3,0397     | 3,5543       | ,397        |
|      |          | LAD      | -3,8017     | 3,6694       | ,306        |
|      |          | RAD      | -4,7573     | 3,8122       | ,218        |
|      |          | VCD      | 1,5853      | 3,3123       | ,634        |
| N3   | kontrol  | diabetes | -2,7434     | ,9066(*)     | <b>,004</b> |
|      |          | LAD      | -3,0832     | ,9587(*)     | <b>,002</b> |
|      |          | RAD      | -3,2744     | ,9943(*)     | <b>,002</b> |
|      |          | VCD      | -4,1378     | ,8700(*)     | <b>,000</b> |
|      | diabetes | kontrol  | 2,7434      | ,9066(*)     | <b>,004</b> |
|      |          | LAD      | -,3398      | ,9359        | ,718        |
|      |          | RAD      | -,5310      | ,9723        | ,588        |
|      |          | VCD      | -1,3943     | ,8448        | ,106        |
| N6   | kontrol  | diabetes | 5,7328      | 2,8400(*)    | <b>,049</b> |
|      |          | LAD      | 2,1215      | 3,0035       | ,484        |
|      |          | RAD      | 1,5349      | 3,1150       | ,625        |
|      |          | VCD      | 10,1619     | 2,7256(*)    | <b>,001</b> |
|      | diabetes | kontrol  | -5,7328     | 2,8400(*)    | <b>,049</b> |
|      |          | LAD      | -3,6113     | 2,9319       | ,224        |
|      |          | RAD      | -4,1979     | 3,0461       | ,175        |
|      |          | VCD      | 4,4292      | 2,6466       | ,101        |

**Ek Tablo: 3 Böbreklerde HPLC ve GC analizlerinin istatistiksel olarak değerlendirmesi**

| Parametreler | GRUPLAR<br>(I) | GRUPLAR<br>(J) | Anlam Farkı<br>(I-J) | Std. Hata | Anlamlılık |
|--------------|----------------|----------------|----------------------|-----------|------------|
| RTOK         | kontrol        | diabetes       | -4,1353              | 2,4556    | ,106       |
|              |                | LAD            | ,3467                | 2,7454    | ,901       |
|              |                | RAD            | -8,3333E-03          | 2,3776    | ,997       |
|              |                | VCD            | -2,9096              | 2,2764    | ,215       |
|              | diabetes       | kontrol        | 4,1353               | 2,4556    | ,106       |
|              |                | LAD            | 4,4820               | 2,4556    | ,082       |
|              |                | RAD            | 4,1270               | 2,0361    | ,055       |
|              |                | VCD            | 1,2257               | 1,9169    | ,529       |
| D2           | kontrol        | diabetes       | -7,7388(*)           | 3,3734    | ,029       |
|              |                | LAD            | 2,2379               | 3,1957    | ,489       |
|              |                | RAD            | 1,2912               | 3,0625    | ,676       |
|              |                | VCD            | -3,3828              | 3,3734    | ,324       |
|              | diabetes       | kontrol        | 7,7388(*)            | 3,3734    | ,029       |
|              |                | LAD            | 9,9767(*)            | 3,5831    | ,009       |
|              |                | RAD            | 9,0300(*)            | 3,4648    | ,014       |
|              |                | VCD            | 4,3560               | 3,7424    | ,254       |
| D3           | kontrol        | diabetes       | -1,1323              | 1,3109    | ,395       |
|              |                | LAD            | 2,4129               | 1,3679    | ,088       |
|              |                | RAD            | 2,6379               | 1,3679    | ,064       |
|              |                | VCD            | 2,7112               | 1,5511    | ,091       |
|              | diabetes       | kontrol        | 1,1323               | 1,3109    | ,395       |
|              |                | LAD            | 3,5452(*)            | 1,4092    | ,018       |
|              |                | RAD            | 3,7702(*)            | 1,4092    | ,012       |
|              |                | VCD            | 3,8436(*)            | 1,5876    | ,022       |
| ATOK         | kontrol        | diabetes       | -8,0656(*)           | 1,9010    | ,000       |
|              |                | LAD            | -1,7065              | 2,0323    | ,406       |
|              |                | RAD            | -4,5210(*)           | 1,9595    | ,026       |
|              |                | VCD            | -7,5247(*)           | 1,9595    | ,000       |
|              | diabetes       | kontrol        | 8,0656(*)            | 1,9010    | ,000       |
|              |                | LAD            | 6,3590(*)            | 2,0323    | ,003       |
|              |                | RAD            | 3,5446               | 1,9595    | ,078       |
|              |                | VCD            | ,5408                | 1,9595    | ,784       |
| ATOKAST      | kontrol        | diabetes       | 1,4033               | ,8005     | ,087       |
|              |                | LAD            | ,8548                | ,8558     | ,324       |
|              |                | RAD            | 2,083E-03            | ,8252     | ,998       |
|              |                | VCD            | -,8479               | ,8252     | ,310       |
|              | diabetes       | kontrol        | -1,4033              | ,8005     | ,087       |
|              |                | LAD            | -,5486               | ,8558     | ,525       |
|              |                | RAD            | -1,4013              | ,8252     | ,097       |
|              |                | VCD            | -2,2512(*)           | ,8252     | ,009       |
| K1           | kontrol        | diabetes       | -,3152               | ,6377     | ,625       |
|              |                | LAD            | 1,4408               | ,7604     | ,068       |
|              |                | RAD            | 1,5117(*)            | ,6669     | ,031       |
|              |                | VCD            | 1,8408(*)            | ,7604     | ,022       |
|              | diabetes       | VCLAD          | -1,6667E-02          | ,6669     | ,980       |
|              |                | kontrol        | ,3152                | ,6377     | ,625       |
|              |                | LAD            | 1,7561(*)            | ,7931     | ,035       |
|              |                | RAD            | 1,8269(*)            | ,7040     | ,014       |
|              |                | VCD            | 2,1561(*)            | ,7931     | ,011       |

|         |          |          |             |              |             |
|---------|----------|----------|-------------|--------------|-------------|
| KOL     | kontrol  | diabetes | -2289,7644  | 359,7122(*)  | <b>,000</b> |
|         |          | LAD      | -1567,1544  | 384,5485(*)  | <b>,000</b> |
|         |          | RAD      | -1652,6107  | 370,7828(*)  | <b>,000</b> |
|         |          | VCD      | -2541,9922  | 359,7122(*)  | <b>,000</b> |
|         | diabetes | kontrol  | 2289,7644   | 359,7122(*)  | <b>,000</b> |
|         |          | LAD      | 722,6100    | 384,5485     | ,067        |
|         |          | RAD      | 637,1537    | 370,7828     | ,093        |
|         |          | VCD      | -252,2278   | 359,7122     | ,487        |
|         | kontrol  | diabetes | -,9556      | ,5319        | ,080        |
|         |          | LAD      | -,1649      | ,5686        | ,773        |
|         |          | RAD      | -,5140      | ,5483        | ,354        |
|         |          | VCD      | -1,2422     | ,5319(*)     | <b>,024</b> |
|         | diabetes | kontrol  | ,9556       | ,5319        | ,080        |
|         |          | LAD      | ,7906       | ,5686        | ,172        |
|         |          | RAD      | ,4415       | ,5483        | ,425        |
|         |          | VCD      | -,2867      | ,5319        | ,593        |
| RETINOL | kontrol  | diabetes | 7,7939      | ,8198(*)     | <b>,000</b> |
|         |          | LAD      | 5,5093      | ,8731(*)     | <b>,000</b> |
|         |          | RAD      | 5,8475      | ,8435(*)     | <b>,000</b> |
|         |          | VCD      | 7,2667      | ,7700(*)     | <b>,000</b> |
|         | diabetes | kontrol  | -7,7939     | ,8198(*)     | <b>,000</b> |
|         |          | LAD      | -2,2846     | ,8502(*)     | <b>,010</b> |
|         |          | RAD      | -1,9464     | ,8198(*)     | <b>,022</b> |
|         |          | VCD      | -,5272      | ,7439        | ,482        |
|         | kontrol  | diabetes | 4,7829      | ,4302(*)     | <b>,000</b> |
|         |          | LAD      | 3,8729      | ,4781(*)     | <b>,000</b> |
|         |          | RAD      | 4,7588      | ,4427(*)     | <b>,000</b> |
|         |          | VCD      | 4,8088      | ,4041(*)     | <b>,000</b> |
|         | diabetes | kontrol  | -4,7829     | ,4302(*)     | <b>,000</b> |
|         |          | LAD      | -,9100      | ,4666        | ,058        |
|         |          | RAD      | -2,4167E-02 | ,4302        | ,955        |
|         |          | VCD      | 2,583E-02   | ,3904        | ,948        |
| FA160   | kontrol  | diabetes | -,3036      | 4,849E-02(*) | <b>,000</b> |
|         |          | LAD      | -,2675      | 5,389E-02(*) | <b>,000</b> |
|         |          | RAD      | -,2596      | 5,165E-02    | <b>,000</b> |
|         |          | VCD      | -,4108      | 4,555E-02(*) | <b>,000</b> |
|         | diabetes | kontrol  | ,3036       | 4,849E-02(*) | <b>,000</b> |
|         |          | LAD      | 3,611E-02   | 5,260E-02(*) | ,496        |
|         |          | RAD      | 4,397E-02   | 5,029E-02    | ,387        |
|         |          | VCD      | -,1072      | 4,400E-02(*) | <b>,019</b> |
|         | kontrol  | diabetes | -8,2656     | 1,1789(*)    | <b>,000</b> |
|         |          | LAD      | -7,2457     | 1,2557(*)    | <b>,000</b> |
|         |          | RAD      | -7,0887     | 1,2131(*)    | <b>,000</b> |
|         |          | VCD      | -9,4183     | 1,1074(*)    | <b>,000</b> |
|         | diabetes | kontrol  | 8,2656      | 1,1789(*)    | <b>,000</b> |
|         |          | LAD      | 1,0198      | 1,2227       | ,409        |

|          |             |          |             |              |              |              |      |
|----------|-------------|----------|-------------|--------------|--------------|--------------|------|
| FA181N9  | kontrol     | RAD      | 1,1768      | 1,1789       | ,324         |              |      |
|          |             | VCD      | -1,1528     | 1,0699       | ,287         |              |      |
|          |             | diabetes | 10,1333     | 1,7707(*)    | ,000         |              |      |
|          |             | LAD      | 8,0057      | 1,8781(*)    | ,000         |              |      |
|          |             | RAD      | 8,4787      | 1,8185(*)    | ,000         |              |      |
|          | diabetes    | VCD      | 12,0233     | 1,6711(*)    | ,000         |              |      |
|          |             | kontrol  | -10,1333    | 1,7707(*)    | ,000         |              |      |
|          |             | LAD      | -2,1276     | 1,7707       | ,236         |              |      |
|          |             | RAD      | -1,6546     | 1,7073       | ,338         |              |      |
|          |             | VCD      | 1,8900      | 1,5494       | ,229         |              |      |
| FA182N6  | kontrol     | diabetes | -,1856      | 1,2186       | ,880         |              |      |
|          |             | LAD      | -3,4286E-02 | 1,2979       | ,979         |              |      |
|          |             | RAD      | -1,1000     | 1,2539       | ,385         |              |      |
|          |             | VCD      | -,2142      | 1,1447       | ,852         |              |      |
|          |             | diabetes | kontrol     | ,1856        | 1,2186       | ,880         |      |
|          | diabetes    | LAD      | ,1513       | 1,2638       | ,905         |              |      |
|          |             | RAD      | -,9144      | 1,2186       | ,457         |              |      |
|          |             | VCD      | -2,8611E-02 | 1,1059       | ,979         |              |      |
|          |             | FA183N6  | kontrol     | diabetes     | 8,542E-02    | 7,623E-02    | ,269 |
|          |             | FA202N6  | kontrol     | LAD          | ,1438        | 8,472E-02    | ,097 |
| RAD      | 2,589E-02   |          |             | 8,119E-02    | ,751         |              |      |
| VCD      | -7,0833E-03 |          |             | 7,160E-02    | ,922         |              |      |
| diabetes | kontrol     |          |             | -8,5417E-02  | 7,623E-02    | ,269         |      |
| LAD      | 5,833E-02   |          |             | 8,268E-02    | ,484         |              |      |
| diabetes | RAD         |          | -5,9524E-02 | 7,906E-02    | ,456         |              |      |
|          | VCD         |          | -9,2500E-02 | 6,917E-02    | ,188         |              |      |
|          | FA203N9     |          | kontrol     | diabetes     | -,4750       | ,6034        | ,436 |
|          | FA204N6     |          | kontrol     | LAD          | -,3121       | ,6518        | ,635 |
|          |             |          |             | RAD          | -1,5075      | ,6034(*)     | ,017 |
| VCD      |             | -,5371   |             | ,5509        | ,335         |              |      |
| diabetes |             | kontrol  |             | ,4750        | ,6034        | ,436         |      |
| LAD      |             | ,1629    |             | ,6518        | ,804         |              |      |
| diabetes |             | RAD      | -1,0325     | ,6034        | ,095         |              |      |
|          |             | VCD      | -6,2083E-02 | ,5509        | ,911         |              |      |
|          |             | FA203N9  | kontrol     | diabetes     | -,5521       | 9,342E-02(*) | ,000 |
|          |             | FA204N6  | kontrol     | LAD          | -,4287       | ,1038(*)     | ,000 |
|          |             |          |             | RAD          | -,5562       | 9,613E-02(*) | ,000 |
| VCD      | -,6646      |          |             | 8,775E-02(*) | ,000         |              |      |
| diabetes | kontrol     |          |             | ,5521        | 9,342E-02(*) | ,000         |      |
| LAD      | ,1233       |          |             | ,1013        | ,230         |              |      |
| diabetes | RAD         |          | -4,1667E-03 | 9,342E-02    | ,965         |              |      |
|          | VCD         |          | -,1125      | 8,478E-02    | ,192         |              |      |
|          | FA203N9     |          | kontrol     | diabetes     | -14,9131     | 2,1166(*)    | ,000 |
|          | diabetes    |          | LAD         | -12,0961     | 2,2544(*)    | ,000         |      |
|          |             |          | RAD         | -12,4012     | 2,1780(*)    | ,000         |      |
| VCD      |             | -15,8883 | 1,9882(*)   | ,000         |              |              |      |
| FA204N6  |             | kontrol  | diabetes    | 14,9131      | 2,1166(*)    | ,000         |      |
| diabetes |             | LAD      | 2,8170      | 2,1952       | ,206         |              |      |
|          | RAD         | 2,5118   | 2,1166      | ,242         |              |              |      |
|          | VCD         | -,9753   | 1,9208      | ,614         |              |              |      |

|         |          |          |             |              |             |
|---------|----------|----------|-------------|--------------|-------------|
| FA222   | kontrol  | diabetes | ,1513       | 8,694E-02    | ,094        |
|         |          | LAD      | ,1853       | 9,577E-02    | ,064        |
|         |          | RAD      | ,2273       | 9,577E-02(*) | <b>,026</b> |
|         | diabetes | VCD      | ,2479       | ,1137(*)     | <b>,039</b> |
|         |          | kontrol  | -,1513      | 8,694E-02    | ,094        |
|         |          | LAD      | 3,400E-02   | 9,836E-02    | ,732        |
| FA224   | kontrol  | RAD      | 7,600E-02   | 9,836E-02    | ,447        |
|         |          | VCD      | 9,667E-02   | ,1159        | ,412        |
|         |          | diabetes | -,6897      | ,1532(*)     | <b>,000</b> |
|         | diabetes | LAD      | -,5289      | ,1632(*)     | <b>,002</b> |
|         |          | RAD      | -,6750      | ,1576(*)     | <b>,000</b> |
|         |          | VCD      | -,7567      | ,1439(*)     | <b>,000</b> |
| FA225N3 | kontrol  | kontrol  | ,6897       | ,1532(*)     | <b>,000</b> |
|         |          | LAD      | ,1608       | ,1589        | ,317        |
|         |          | RAD      | 1,472E-02   | ,1532        | ,924        |
|         | diabetes | VCD      | -6,694E-02  | ,1390        | ,633        |
|         |          | diabetes | -,4267      | ,1013(*)     | <b>,001</b> |
|         |          | LAD      | -,1933      | ,1240        | ,137        |
| FA226N3 | kontrol  | RAD      | -,2033      | ,1240        | ,119        |
|         |          | VCD      | -,4308      | ,1132(*)     | <b>,001</b> |
|         |          | diabetes | ,4267       | ,1013(*)     | <b>,001</b> |
|         | diabetes | LAD      | ,2333       | ,1240        | ,076        |
|         |          | RAD      | ,2233       | ,1240        | ,089        |
|         |          | VCD      | -4,1667E-03 | ,1132        | ,971        |
| SFA     | kontrol  | diabetes | -2,3456     | ,3663(*)     | <b>,000</b> |
|         |          | LAD      | -1,7586     | ,3902(*)     | <b>,000</b> |
|         |          | RAD      | -1,9100     | ,3770(*)     | <b>,000</b> |
|         | diabetes | VCD      | -2,7100     | ,3441(*)     | <b>,000</b> |
|         |          | kontrol  | 2,3456      | ,3663(*)     | <b>,000</b> |
|         |          | LAD      | ,5870       | ,3799        | ,130        |
| MUFA    | kontrol  | RAD      | ,4356       | ,3663        | ,241        |
|         |          | VCD      | -,3644      | ,3324        | ,279        |
|         |          | diabetes | -3,3533     | 3,4061       | ,330        |
|         | diabetes | LAD      | -,1731      | 3,5110       | ,961        |
|         |          | RAD      | -3,7681     | 3,5110       | ,289        |
|         |          | VCD      | -4,8847     | 3,1862       | ,132        |
| PUFA    | kontrol  | kontrol  | 3,3533      | 3,4061       | ,330        |
|         |          | LAD      | 3,1803      | 3,5110       | ,370        |
|         |          | RAD      | -,4147      | 3,5110       | ,906        |
|         | diabetes | VCD      | -1,5314     | 3,1862       | ,633        |
|         |          | diabetes | 12,6156     | 3,2061(*)    | <b>,000</b> |
|         |          | LAD      | 10,6025     | 3,3047(*)    | <b>,002</b> |
|         | kontrol  | RAD      | 7,8625      | 3,3047(*)    | <b>,022</b> |
|         |          | VCD      | 11,7658     | 2,9990(*)    | <b>,000</b> |
|         |          | diabetes | -12,6156    | 3,2061(*)    | <b>,000</b> |
|         | diabetes | LAD      | -2,0131     | 3,3047       | ,545        |
|         |          | RAD      | -4,7531     | 3,3047       | ,157        |
|         |          | VCD      | -,8497      | 2,9990       | ,778        |
|         | kontrol  | diabetes | -20,9433    | 4,0954(*)    | <b>,000</b> |
|         |          | LAD      | -10,6567    | 4,2215(*)    | <b>,015</b> |
|         |          | RAD      | -19,5904    | 4,2215(*)    | <b>,000</b> |
|         | diabetes | VCD      | -22,1242    | 3,8309(*)    | <b>,000</b> |
|         |          | kontrol  | 20,9433     | 4,0954(*)    | <b>,000</b> |
|         |          |          |             |              |             |

|    |          |          |             |           |             |
|----|----------|----------|-------------|-----------|-------------|
| N3 | kontrol  | LAD      | 10,2867     | 4,2215(*) | <b>,019</b> |
|    |          | RAD      | 1,3529      | 4,2215    | ,750        |
|    |          | VCD      | -1,1808     | 3,8309    | ,759        |
|    |          | diabetes | -2,0844     | ,4279(*)  | <b>,000</b> |
|    |          | LAD      | -,9653      | ,4410(*)  | <b>,034</b> |
|    |          | RAD      | -1,4290     | ,4410(*)  | <b>,002</b> |
|    | diabetes | VCD      | -2,1478     | ,4002(*)  | <b>,000</b> |
|    |          | kontrol  | 2,0844      | ,4279(*)  | <b>,000</b> |
|    |          | LAD      | 1,1192      | ,4410(*)  | <b>,015</b> |
|    |          | RAD      | ,6554       | ,4410     | ,144        |
|    |          | VCD      | -6,3333E-02 | ,4002     | ,875        |
|    |          | diabetes | -17,7378    | 3,6461(*) | <b>,000</b> |
| N6 | kontrol  | LAD      | -9,2531     | 3,7584(*) | <b>,018</b> |
|    |          | RAD      | -17,1793    | 3,7584(*) | <b>,000</b> |
|    |          | VCD      | -18,9797    | 3,4107(*) | <b>,000</b> |
|    |          | diabetes | 17,7378     | 3,6461(*) | <b>,000</b> |
|    | diabetes | kontrol  | 8,4847      | 3,7584(*) | <b>,029</b> |
|    |          | LAD      | ,5585       | 3,7584    | ,883        |
|    |          | RAD      | -1,2419     | 3,4107    | ,717        |
|    |          | VCD      |             |           |             |

## ÖZGEÇMİŞ

Mehmet GÜVENÇ, 11.08.1978 tarihinde Adıyaman'da doğdu. İlkokulu, Yeniköy İlköğretim Okulu'nda okudu. Ortaokulu ve liseyi Adıyaman Anadolu Lisesi'nde okudu.

1998 yılında Fırat Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümüne girdi ve lisans derecesini, 2002 yılında aldı. 2004 yılında Fırat Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Zooloji Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans eğitimini tamamladı.

2004 yılında Fırat Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalında doktora eğitimine başladı.

Doktora çalışmalarını sürdürmektedir.