

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TİP-1 VE TİP-2 DİYABET OLUŞTURULMUŞ
SIÇANLARDA HİPERGLİSEMİ ÜZERİNE ÇAM VE ACI
BADEM YAĞLARININ ETKİLERİ

DOKTORA TEZİ
Ersin DEMİR

Anabilim Dalı: Biyoloji
Programı: Zooloji

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ökkeş YILMAZ

HAZİRAN-2013

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TİP-1 VE TİP-2 DİYABET OLUŞTURULMUŞ SIÇANLARDA HİPERGLİSEMİ
ÜZERİNE ÇAM VE ACI BADEM YAĞLARININ ETKİLERİ

DOKTORA TEZİ

Ersin DEMİR

(08210201)

Tezin Enstitüye Verildiği Tarih: 14.05.2013

Tezin Savunulduğu Tarih: 21.06.2013

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ökkeş YILMAZ (FÜ)

Diğer Jüri Üyeleri: Prof. Dr. Orhan ERMAN (FÜ)

Prof. Dr. Nihat DİLSİZ (HÜ)

Prof. Dr. Kadir DEMİRELLİ (FÜ)

Yrd. Doç. Dr. Mehmet TUZCU (FÜ)

HAZİRAN-2013

ÖNSÖZ

Diyabet, kan glukoz düzeyinin yüksekliği ile karakterize edilen ve tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli sağlık sorunları arasında üst sıralarda yer almaktadır. Diyabet tedavisinde medikal tedavinin yanında, alternatif tedavi yöntemleri oldukça popüler bir araştırma konusudur. Yapılan medikal tedavinin hasta yaşam kalitesini istenilen düzeye çıkaramaması, hasta ve araştırmacıları farklı alternatifler aramaya yönlendirmiştir. Bu çalışmada halk arasında kullanılan acı badem ile çam yağının deneysel olarak oluşturulan hiperglisemi üzerine etkisi araştırılarak, kullanılan her iki maddenin hedef dokulardaki bazı moleküler parametreler üzerine etkisi ortaya konmaya çalışılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre, hem acı badem, hem de çam yağının özellikle Tip-2 diyabet tedavisinde kullanılabileceği, fakat bu sonuçların daha kapsamlı çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini öngörmekteyiz.

Tez çalışmamın bütün aşamalarında, desteğini, bilgisini ve tecrübesini benimle paylaşan ve her konuda destek olan değerli hocam Prof. Dr. Ökkeş YILMAZ'a, eğitimim boyunca katkılarından dolayı en içten teşekkürlerimi sunuyorum. Ayrıca doktora eğitimim boyunca katkılarını esirgemeyen Prof. Dr. Orhan ERMAN, Yrd. Doç. Dr. Mehmet TUZCU, Arş. Gör. Dr. Cemal ORHAN, Arş. Gör. Dr. Serhat KESER, Arş. Gör. Dr. Can Ali AĞCA, Arş. Gör. Dr. Hasan GENÇOĞLU ve doktora öğrencisi Tubay KAYA'ya, ayrıca tezime FF. 11.39 no'lu proje ile katkı sağlayan FÜBAP birim koordinatörlüğü ile hayatımın her anında sevgi ve desteklerini eksik etmeyen aileme teşekkürlerimi sunuyorum.

Ersin DEMİR
ELAZIĞ-2013

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	II
İÇİNDEKİLER.....	III
ÖZET.....	VI
SUMMARY.....	VII
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	VIII
TABLolar LİSTESİ.....	IX
TABLolar LİSTESİ.....	IX
SEMBOLLER ve KISALTMALAR	XI
1. GİRİŞ	1
1.1. Genel Bilgiler	2
1.1.1. Diabetes Mellitusun Tarihçesi ve İnsülin.....	2
1.1.2. Glukoz	5
1.1.3. İnsülinin Yapısı ve Biyosentezi	5
1.1.4. Pankreasta İnsülin Salgılanması	6
1.1.5. İnsülin Reseptörleri	8
1.1.6. İnsülinin Kas Üzerine Etkileri	9
1.1.7. İnsülinin Yağ Dokusu Üzerine Etkileri	10
1.1.8. İnsülinin Karaciğer Üzerine Etkileri	10
1.1.9. İnsülinin Protein Sentezi Üzerindeki Etkisi	11
1.1.10. İnsülinin Glukoz Metabolizmasındaki Rolü.....	11
1.2. Glukoz Taşıyıcıları.....	11
1.2.1. Sodyumdan Bağımsız Kolaylaştırılmış Difüzyon Taşıma Sistemi.....	12
1.2.2. Sodyum-Monosakkarit Birlikte Taşıyıcı Sistem	12
1.3. Hiperglisemiye Bağlı Gelişen Hasarın Biyokimyasal Mekanizmaları	12
1.3.1. İleri Glikasyon Son Ürünleri (AGEs)	13
1.3.2. Poliöl Yolunun Aktivasyonu	14
1.4. Diyabetin Tanımı	16
1.4.1. Diyabetin Sınıflandırılması	16
1.5. Deneysel Diyabet	17
1.6. Serbest Radikaller ve Oksidatif Stres.....	17
1.6.1. Serbest Radikallerin Membran Lipitleri Üzerine Etkileri	19
1.6.1.1. MDA (Malondialdehit)	21

1.6.2.	Serbest Radikallerin Proteinler Üzerine Etkileri	22
1.6.3.	Serbest Radikallerin Karbohidratlar Üzerine Etkileri	22
1.6.4.	Serbest Radikallerin Nükleik Asitler ve DNA Üzerine Etkileri	23
1.7.	Yağ Asitleri	23
1.8.	Badem	26
1.9.	Çam	32
1.9.1.	Türkiye’deki Çam Türleri	33
1.10.	Antioksidanlar.....	35
1.10.1.	Bazı Antioksidan Moleküller.....	36
1.10.1.1.	Süperoksid Dismutaz (SOD)	36
1.10.1.2.	Katalaz ve Peroksidaz	36
1.10.1.3.	Glutasyon Peroksidaz (GPx).....	37
1.10.1.4.	Glutasyon	37
1.10.1.5.	Glutasyon Redüktaz.....	37
1.10.1.6.	Glutasyon S-Transferaz (GST)	38
1.10.1.7.	Alfa tokoferol (Vitamin E)	38
1.10.1.8.	Retinol (Vitamin A)	38
1.10.1.9.	Askorbik asit (Vitamin C)	39
1.10.1.10.	Fenolik Bileşikler	39
1.11.	Önceki Çalışmalar.....	40
1.12.	Amaç	43
2.	MATERYAL ve METOT	44
2.1.	Hayvan Materyali.....	44
2.2.	Kimyasal Maddeler ve Organik Çözücüler	44
2.3.	Kullanılan Yardımcı Aletler ve Cihazlar	44
2.4.	Bitki Ekstraktlarının Hazırlanması	45
2.5.	Araştırma Grupları	45
2.5.1.	Tip 1 Diyabet Grupları	45
2.5.2.	Tip 2 Diyabet Gruplar	46
2.6.	Deneysel Prosedürler	49
2.6.1	Serum ve Eritrositde Lipid peroksidasyon Miktarının Ölçülmesi	49
2.6.2.	Eritrositlerdeki Redükte Glutasyon Miktarının Ölçülmesi	50
2.6.3.	Serum ve Eritrositlerde Protein Miktarının Ölçülmesi	51

2.6.5.	Dokulardaki Glutasyon Miktarının Ölçülmesi.....	53
2.6.6.	Dokulardaki Protein Miktarının Ölçülmesi	54
2.6.7.	Dokulardan Lipidlerin Ekstraksiyonu	54
2.6.7.1.	Dokulardan Yağ Asidi Metil Esterlerinin Hazırlanması	55
2.6.7.2.	Yağ Asidi Metil Esterlerinin Gaz kromatografik Analizi	55
2.6.7.3.	Dokularda ADEK Vitaminleri ve Kolesterol Miktarının HPLC Cihazı ile Analizi	56
2.7.	İstatistik Analizi.....	56
3.	BULGULAR.....	57
3.1.	Deneyssel Tip 2 Diyabete Ait Bulgular	58
3.2.	Deneyssel Tip 1 Diyabete Ait Bulgular	74
4.	SONUÇLAR ve TARTIŞMA.....	90
4.1.	Çam ile Acı Badem Yağlarının Posprandial ve Açlık Kan Glukoz Düzeyi Üzerine Etkileri.....	91
4.2.	Çam ile Acı Badem Yağlarının Ağırlık Değişimi Üzerine Etkileri.....	95
4.3.	Çam ile Acı Badem Yağlarının LPO (MDA-TBA) Düzeyine Etkileri.....	96
4.4.	Çam ile Acı Badem Yağlarının İndirgenmiş Glutasyon Düzeyine Etkileri...	99
4.5.	Çam ile Acı Badem Yağlarının Doku Yağ Asidi Kompozisyonuna Etkileri.	101
4.6.	Çam ile Acı Badem Yağlarının Doku ADEK Vitaminleri, Kolesterol ve Sterol Düzeyine Etkileri	104
	KAYNAKLAR	111
	ÖZGEÇMİŞ	152

ÖZET

Bu çalışmada streptozotosin ile diyabet oluşturulmuş sıçanlarda acı badem ve çam yağının kas, karaciğer, böbrek, beyin ve kan dokusundaki bazı biyokimyasal parametreler ile hiperglisemi üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Bu amaçla çalışmada 78 adet sıçan kullanıldı. Bu sıçanlara düşük ve yüksek doz streptozotosin verilerek deneysel Tip-1 ve Tip-2 diyabet oluşturuldu. Daha sonra bu sıçanlar rastgele 7 gruba dağıtıldı: Diyabet olmayan kontrol, STZ-Diyabet Tip-1, STZ-Diyabet Tip-1+Acı Badem, STZ-Diyabet Tip-1+Çam Yağı ve STZ-Diyabet Tip-2, STZ-Diyabet Tip-2+Acı Badem, STZ-Diyabet Tip-2+Çam Yağı. Diyabet oluşumu belirlendikten sonra, 2 ay boyunca acı badem ile çam yağı intraperitoneal olarak uygulandı ve hedef dokularda lipit peroksidasyon, indirgenmiş glutatyon, lipofilik vitamin, kolesterol, sterol, yağ asidi ve hiperglisemi üzerindeki etkileri ölçüldü.

Tip-1 ve Tip-2 diyabet gruplarında kan glukoz düzeyinin anlamlı bir şekilde arttığı ($P<0.001$), acı badem ile çam yağı uygulaması sonucunda kan glukoz düzeyinin anlamlı bir şekilde azaldığı ($P<0.001$), ayrıca bu süre zarfında sıçanların canlı ağırlıklarında artış olduğu saptandı. Tip-1 ve Tip-2 diyabet gruplarında lipit peroksidasyon düzeyinin belirgin bir şekilde arttığı ($P<0.001$), indirgenmiş glutatyon düzeyinin ise belirgin bir şekilde azaldığı ($P<0.001$), acı bademin ile çam yağı uygulanması sonucunda hem lipit peroksidasyon hem de indirgenmiş glutatyon düzeyinde anlamlı düzeltilmelerin ($P<0.001$) olduğu tespit edildi. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, diyabet gruplarının incelenen tüm dokularında yağ asidi kompozisyonunda önemli değişikliklerin olduğu ($P<0.001$), uygulanan acı bademin ile çam yağının bazı dokularda yağ asidi kompozisyonunda ortaya çıkan değişiklikleri önleyerek, kontrol grubu değerlerine yaklaştırdığı belirlendi ($P<0.001$, $P<0.001$). Kontrol gruplarına göre diyabet gruplarının incelenen tüm dokularında lipofilik vitamin, kolesterol ve sterol düzeylerinde anlamlı değişikliklerin olduğu ($P<0.001$), acı badem ile çam yağı uygulanan grupların bazı dokularında lipofilik vitamin, kolesterol ve sterol düzeyinin kontrol grubu değerlerine yakın olduğu saptandı ($P<0.001$).

Anahtar Kelimeler: Diyabet, Acı badem, Çam yağı, Hiperglisemi, Oksidatif stres, Yağ asidi, Lipofilik vitamin, Kolesterol, Sıçan, Streptozotosin

SUMMARY

THE EFFECTS OF PINE AND BITTER ALMOND OILS ON HYPERGLYCEMIA IN TYPE-1 AND TYPE-2 DIABETES INDUCED RATS

In this study, it was investigated that the effects of bitter almond and pine oil on the some biochemical parameters and hyperglycemia in the muscle, liver, kidney, brain and blood tissues of streptozotocin-induced diabetic rats. For this purpose, total 78 Wistar rats were used in this study. Experimental type-1 and type-2 diabetes has been created via low and high dose streptozotocin given to these rats. After, these rats were randomly divided to seven groups: Nondiabetic control, STZ-Diabetes type-1, STZ-Diabetes type-1+Bitter Almond, STZ-Diabetes type-1+Pine Oil and STZ-Diabetes type-2, STZ-Diabetes type-2+Bitter Almond, STZ-Diabetes type-2+Pine Oil. After determining the occurrence of diabetes, bitter almond and pine oil were intraperitoneally administered for two months, and the effects were measured on the lipid peroxidation, reduced glutathione, lipophylic vitamins, cholesterol, sterols, fatty acids and hyperglycemia in the target tissues.

It was determined that blood glucose level was significantly increased in the type-1 and type-2 groups ($P<0.001$); its level was significantly decreased in the bitter almond and pine oil given groups ($P<0.001$). In also, the body weight of rats was increased during this period. It was detected that the lipid peroxidation level was significantly increased in the type-1 and type-2 diabetic groups ($P<0.001$); the reduced glutathione level was significantly decreased in the same groups ($P<0.001$); also, reduced glutathione and lipid peroxidation levels were improved as a result of the bitter almond and pine oil administration ($P<0.001$). When compared to control group, it was determined that the fatty acid composition was significantly changed in all the examined tissues of diabetic groups ($P<0.001$); also bitter almond and pine oil were prevented some changes in the fatty acid composition and these values were closed to control values in the bitter almond and pine oil given groups ($P<0.001$). In comparison to control group, it was observed that lipophylic vitamins, cholesterol and sterols levels were significantly changed in the diabetic groups ($P<0.001$); these biochemical parameters were closed to control group values in the some tissues of the bitter almond and pine oil given groups ($P<0.001$).

Key Words: Diabetes, Bitter almond, Pine oil, Hyperglycemia, Oxidative stress, Fatty acid, Lipophylic vitamin, Cholesterol, Rat, Streptozotocin

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1. İnsülinin yapısı.....	3
Şekil 2. Pankreasta bulunan hücrelerin genel şekli	4
Şekil 3. Aktif insülinin yapısı.....	6
Şekil 4. Pankreastan insülin salgılanma mekanizması	7
Şekil 5. İnsülin reseptörü	9
Şekil 6. Poliol yol	15
Şekil 7. Streptozotosinin moleküler yapısı	17
Şekil 8. Serbest radikallerin oluşumu, biyolojik moleküllerin hasara uğratılması ve lipid peroksidasyon olayı sonucunda sekonder ürünlerin oluşumu	20
Şekil 9. MDA'nın moleküler yapısı	21
Şekil 10. 4 hidroksinonenalın moleküler yapısı	22
Şekil 11. Memelilerde doymamış yağ asidi sentezi	24
Şekil 12. Yağ asidi sentez yolları	25
Şekil 13. Badem çiçekleri	27
Şekil 14. Ağaçta bulunan olgunlaşmış bademler	27
Şekil 15. Tüketilmeye hazır olgunlaşmış bademler.....	28
Şekil 16. Badem çekirdekleri	29
Şekil 17. Amygdalinden benzaldehit ve hidrojen siyanür oluşumu	31
Şekil 18. Acı ve tatlı bademde bulunan amygdalin miktarı	32
Şekil 19. Amygdalinin moleküler yapısı	32
Şekil 20. Çam ağacı	34
Şekil 21. Deneysel çalışmanın özeti	48
Şekil 22. MDA-TBA kalibrasyon eğrisi	50
Şekil 23. Glutatyon kalibrasyon eğrisi.....	52
Şekil 24. Protein kalibrasyon eğrisi	54

TABLÖLER LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. İnsülinin moleküler etkileri.....	11
Tablo 2. Serbest radikallerin hücredeki başlıca zararlı etkileri	18
Tablo 3. Bazı antioksidanların sınıflandırılması	39
Tablo 4. Bir gram acı badem ile çam yağında bulunan ADEK vitaminleri, sterol ve yağ asidi miktarı	57
Tablo 5. Tip-2 diyabette çam ile acı badem yağlarının açlık kan glukoz düzeyi üzerindeki etkileri	58
Tablo 6. Tip-2 diyabette çam ile acı badem yağlarının canlı ağırlık üzerindeki etkileri	58
Tablo 7. Tip-2 diyabette çam ile acı badem yağlarının MDA-TBA, indirgenmiş glutatyon ve total protein düzeylerine etkileri	60
Tablo 8. Tip-2 diyabet oluşturulmuş sıçanların karaciğer dokusundaki yağ asidi değişimi üzerine çam ve acı badem yağlarının etkileri	62
Tablo 9. Tip-2 diyabet oluşturulmuş sıçanların serumundaki yağ asidi değişimi üzerine çam ve acı badem yağlarının etkileri	63
Tablo 10. Tip-2 diyabet oluşturulmuş sıçanların eritrositlerindeki yağ asidi değişimi üzerine çam ve acı badem yağlarının etkileri	64
Tablo 11. Tip-2 diyabet oluşturulmuş sıçanların böbrek dokusundaki yağ asidi değişimi üzerine çam ve acı badem yağlarının etkileri	65
Tablo 12. Tip-2 diyabet oluşturulmuş sıçanların beyin dokusunda yağ asidi değişimi üzerine çam ve acı badem yağlarının etkileri	66
Tablo 13. Tip-2 diyabet oluşturulmuş sıçanların kas dokusunda yağ asidi değişimi üzerine çam ve acı badem yağlarının etkileri	67
Tablo 14. Tip-2 diyabet oluşturulmuş sıçanların serumunda ADEK vitaminleri, kolesterol ve sterol değişimi üzerine çam ve acı badem yağlarının etkileri.....	68
Tablo 15. Tip-2 diyabet oluşturulmuş sıçanların eritrositlerinde ADEK vitaminler, kolesterol ve sterol değişimi üzerine çam ve acı badem yağlarının etkileri.....	69
Tablo 16. Tip-2 diyabet oluşturulmuş sıçanların karaciğerinde ADEK vitaminler, kolesterol ve sterol değişimi üzerine çam ve acı badem yağlarının etkileri.....	70
Tablo 17. Tip-2 diyabet oluşturulmuş sıçanların böbrek dokusunda ADEK vitaminler, kolesterol ve sterol değişimi üzerine çam ve acı badem yağlarının etkileri.....	71

Tablo 18. Tip-2 diyabet oluşturulmuş sıçanların beyin dokusunda ADEK vitaminler, kolesterol ve sterol değişimi üzerine çam ve acı badem yağlarının etkileri.....	72
Tablo 19. Tip-2 diyabet oluşturulmuş sıçanların kas dokusunda ADEK vitaminler, kolesterol ve sterol değişimi üzerine çam ve acı badem yağlarının etkileri.....	73
Tablo 20. Tip-1 diyabet oluşturulmuş sıçanların postprandial kan glukoz düzeyi üzerine çam ile acı badem yağlarının etkileri	74
Tablo 21. Tip-1 diyabette çam ile acı badem yağlarının canlı ağırlık üzerine etkileri	75
Tablo 22. Deneysel olarak oluşturulmuş Tip-1 diyabette MDA-TBA, indirgenmiş glutasyon ve total protein düzeyine çam ve acı badem yağlarının etkileri.....	76
Tablo 23. Tip-1 diyabet oluşturulmuş sıçanların karaciğer dokusunda yağ asidi değişimi üzerine çam ve acı badem yağlarının etkileri	78
Tablo 24. Tip-1 diyabet oluşturulmuş sıçanların böbrek dokusunda yağ asidi değişimi üzerine çam ve acı badem yağlarının etkileri	79
Tablo 25. Tip-1 diyabet oluşturulmuş sıçanların beyin dokusunda yağ asidi değişimi üzerine çam ve acı badem yağlarının etkileri	80
Tablo 26. Tip-1 diyabet oluşturulmuş sıçanların kas dokusunda yağ asidi değişimi üzerine çam ve acı badem yağlarının etkileri	81
Tablo 27. Tip-1 diyabet oluşturulmuş sıçanların serumunda yağ asidi değişimi üzerine çam ve acı badem yağlarının etkileri.....	82
Tablo 28. Tip-1 diyabet oluşturulmuş sıçanların eritrositlerinde yağ asidi değişimi üzerine çam ve acı badem yağlarının etkileri	83
Tablo 29. Tip-1 diyabet oluşturulmuş sıçanların karaciğer dokusunda ADEK vitaminler, kolesterol ve sterol değişimi üzerine çam ve acı badem yağlarının etkileri.....	84
Tablo 30. Tip-1 diyabet oluşturulmuş sıçanların böbrek dokusunda ADEK vitaminler, kolesterol ve sterol değişimi üzerine çam ve acı badem yağlarının etkileri.....	85
Tablo 31. Tip-1 diyabet oluşturulmuş sıçanların beyin dokusunda ADEK vitaminler, kolesterol ve sterol değişimi üzerine çam ve acı badem yağlarının etkileri.....	86
Tablo 32. Tip-1 diyabet oluşturulmuş sıçanların kas dokusunda ADEK vitaminler, kolesterol ve sterol değişimi üzerine çam ve acı badem yağlarının etkileri.....	87
Tablo 33. Tip-1 diyabet oluşturulmuş sıçanların serumunda ADEK vitaminleri, kolesterol ve sterol değişimi üzerine çam ve acı badem yağlarının etkileri.....	88
Tablo 34. Tip-1 diyabet oluşturulmuş sıçanların eritrositlerinde ADEK vitaminler, kolesterol ve sterol değişimi üzerine çam ve acı badem yağlarının etkileri.....	89

SEMBOLLER ve KISALTMALAR

°C	: Santigrad Derece
AB	: Acı Badem
ACN	: Asetonitril
BHT	: Butilhidroksitoluen
ÇY	: Çam Yağı
D1	: Tip-1 Diyabet Grubu
D2	: Tip-2 Diyabet Grubu
DHA	: Dokosaheksaenoik asit
DM	: Diabetes Mellitus
EDTA	: Etilen Diamin Tetra Asetik Asit
EPA	: Eikosapentaenoik asit
g	: Gram
GC	: Gaz kromatografisi
GSH	: Redükte Glutasyon
HPLC	: Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi
HUFA	: Çoklu doymamış yağ asitleri
IU	: İnternasyonal ünite
K	: Kontrol Grubu
kDa	: Kilo Dalton
Kg	: Kilogram
KH₂PO₄	: Potasyum Dihidrojen Fosfat
KHCO₃	: Potasyum Bikarbonat
KOH	: Potasyum Hidroksit
MDA	: Malondialdehit
mg/g	: Miligram/gram
mg	: Miligram
MUFA	: Toplam Tekli Doymamış Yağ Asitleri
NaCl	: Sodyum Klorür
NADPH	: Nikotinamit Adenin Dinüklotid Fosfat
NaH₂PO₄	: Sodyum Dihidrojen Fosfat
nm	: Nanometre

nmol/g	: Nanomol/gram
PUFA	: Toplam Çoklu Doymamış Yağ Asitleri
SFA	: Doymuş Yağ Asitleri
STZ	: Streptozotosin
USFA	: Çoklu Doymamış Yağ Asitleri
µg/g	: Mikrogram/gram
CuSO₄ 5H₂O	: Bakır Sülfat
DTNB	: 5,5'-ditiyobis-(2-nitrobenzoik asit)
16:0	: Palmitik asit
16:1, n-7	: Palmiteloik asit
18:0	: Stearik asit
18:1, n-9	: Oleik asit
18:2, n-6	: Linoleik asit
18:3, n-3	: Alfa linolenik asit
20:4, n-6	: Araşidonik asit
22:6, n-3	: Dokosaheksaenoik asit
dk	: Dakika

1. GİRİŞ

Tip-1 diyabet tedavisinde insülinin tek alternatif olması, Tip-2 diyabet tedavisinde kullanılan anti diyabetik ilaçların çeşitli organlarda oluşturdukları toksisiteden dolayı yeni ilaçların keşfedilmesi için yapılan çalışmalar her geçen gün artmaktadır. Bitkiler anti-diyabetik ilaçların keşfinde önemli bir kaynak durumundadır. Literatürde diyabet tedavisinde kullanılan bitkiler ve bitkilerden elde edilen çeşitli bileşikler ile ilgili çok sayıda araştırma bulunmaktadır (Aslan ve Orhan, 2010).

Diabetes mellitus (DM) mikro ve makro vasküler komplikasyonları içinde barındıran (Rang vd., 1991), insülin sekresyonu veya insülin etkisindeki bozukluğa bağlı olarak gelişen hiperglisemi ile karakterize karbohidrat, lipit ve protein metabolizmasında bozukluklar ile seyreden önemli bir metabolik hastalıktır (Gavin vd., 2003). Dünyada 300 milyon civarında diyabet hastası olduğu tahmin edilmektedir. Gelecek yıllarda insanlık için önemli bir sağlık sorunu haline gelecek olan diyabet, üzerinde en çok araştırma yapılan konulardan biri haline gelmiştir. Obezite, kalorige zengin beslenme, hareketsiz yaşam tarzı ile yaşlı birey sayısındaki artış özellikle Tip-2 diyabetin insidansını arttıran önemli etkenler olduğu araştırmacılar tarafından ifade edilmiştir. Günümüzde uygulanan tedavi yöntemlerinin iyi bir glisemik kontrol sağlamalarına rağmen, diyabete bağlı olarak ortaya çıkan komplikasyonları önlemede yeterince etkili olamadıkları ileri sürülmüştür (Rang vd., 1991). Diyabetin, çeşitli organlarda hasar oluşturma potansiyeli ile kendine özgü komplikasyonların gelişmesine yol açan etkileri bulunmaktadır (Gavin vd., 2003).

Organizmada serbest radikallerin oluşum hızı ile etkisizleştirme hızı arasında bir denge bulunmakta, bu durum oksidatif denge olarak adlandırılmakta, oksidatif denge sağlandığı sürece organizma serbest radikallerin olumsuz etkilerinden etkilenmemektedir. Serbest radikallerin oluşum hızında artma ya da ortadan kaldırılma hızında bir düşme, bu dengenin bozulmasına sebep olmaktadır. Oksidatif stres olarak adlandırılan bu durum özetle: serbest radikal oluşumu ile antioksidan savunma mekanizması arasındaki ciddi dengesizliği göstermekte olup, sonuçta doku hasarına yol açan önemli bir faktördür (Altan vd., 2006). Oksidatif stresin süreklilik arz etmesi diyabetin ortaya çıkmasına, gelişmesine ve diyabete bağlı komplikasyonların oluşumuna önemli etkisi bulunmaktadır (Ceriello, 2000; Baynes, 1991). Diyabet hastalığı süresince antioksidan savunma sisteminin

zayıfladığı (Halliwell ve Gutteridge, 1990; McLennan vd., 1991), serbest radikallerin biyolojik moleküllere verdiği hasar sonucu oluşan sekonder ürün düzeyinin arttığı ifade edilmiştir (Baynes ve Thorpe, 1999).

1.1. Genel Bilgiler

1.1.1. Diabetes mellitusun Tarihçesi ve İnsülin

Diabetes mellitusun ilk tanımına milattan 1500 yıl öncesine ait Ebers papirüsünde rastlanmaktadır. Bu papirüslerde bol su içme ve aşırı idrar yapmakla kendini gösteren bir hastalıktan söz edilmiştir. Milattan önce 100 yıllarında Kapadokyalı Arateus, bu hastalığa ilk defa “diyabet” ismini vermiştir. Büyük Türk bilgini İbn-i Sina da şeker hastalığını bugünkü tanımına yakın bir şekilde tarif etmiştir. 1700’lü yıllarda Mathew Dobson, idrardaki tatlı cismin şeker olduğunu ortaya koymuştur. 1777’de Pool, 1778’de Cawley idrardaki şekerin glukoz olduğunu kanıtlamışlardır. 1869 yılında Berlin’de bir tıp öğrencisi olan Paul Langerhans, mikroskop ile pankreasın yapısını incelerken, pankreasın dış salgı (ekzokrin) dokusunun içinde yayılmış ve daha önce belirlenememiş hücre kümelerine rastlamıştır. Bir süre sonra Eduard Laguesse, daha sonraları "Langerhans adacıkları" diye adlandırılacak olan ve o dönemde işlevleri bilinmeyen bu hücreler için, sindirimde rolü olan bir salgı üretiyor olabileceği fikrini öne sürmüştür.

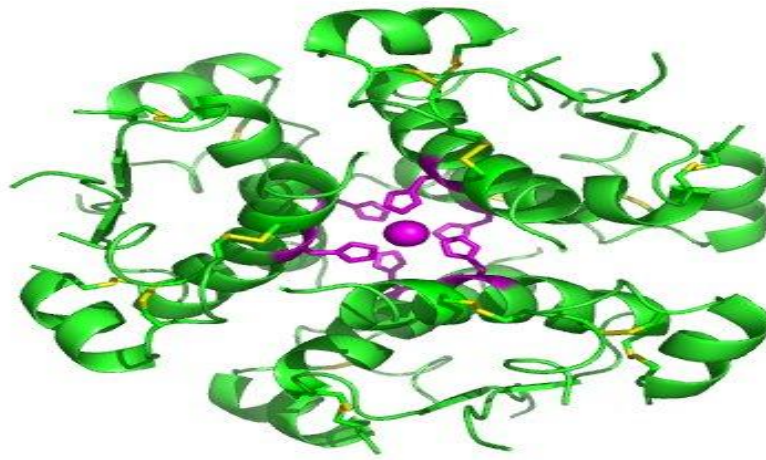
1889’da Oscar Minkowski ile Joseph von Mehring sağlıklı bir köpeğin pankreasını çıkardıktan birkaç gün sonra, köpeğin şeker hastalığının tipik belirtilerini gösterdiği ve köpeğin idrarı test edildiğinde idrarda şeker olduğu belirlenmiştir. Araştırmacılar tarafından elde edilen bu sonuçlar pankreas ile şeker hastalığı arasındaki ilişkiyi ortaya koyan ilk bulgulardan olmuştur. 1901 yılında ise, Eugene Lindsay Opie’nin ölen şeker hastalarına yaptığı otopsiler sonucunda pankreasın Langerhans adacıklarında doku hasarının olduğu bunun da şeker hastalığına yol açabileceğini ileri sürmesiyle bu konuda çok önemli adım atılmış oldu.

Daha sonraki 20 yıl boyunca adacıkların salgılarını toplayıp ilaç olarak kullanmak için birçok çalışma yapılmıştır. Yirminci yüzyılın başında, G.L. Zuelzer, E.L. Scott ve İ.S.

Kleiner pankreastan kan şekerini düşüren ancak saf olmayan bir çözelti elde etmişler ancak bu çözelti saf olmadığı için kullanılamamıştır.

F.G. Banting, C.H. Best, J.B. Collip ve J.J.R. Macleod ortak çalışmaları sonucu insülini 1921 yılında izole etmeyi başarmışlar. J. B. Collip elde edilen insülini daha da saflaştırarak, ilk kez 1922 yılında bir şeker hastası olan Leonard Thompson üzerinde başarılı sonuçlar elde edilmesi sonucunda, şeker hastalığının tedavisinde insülin 1923 yılından itibaren yaygın olarak Kuzey Amerika ve Avrupa'da kullanılmaya başlanmıştır.

Frederick Sanger 1955 yılında insülinin iki amino asit zincirinden oluştuğunu tespit etmiş ve Dorothy Hodgkin 1969 yılında insülinin 3 boyutlu yapısını ortaya çıkarmıştır. İnsülin, moleküler ağırlığı 5,8 kilodalton (kDa) olan, polipeptit yapılı, vücuttaki karbohidrat metabolizmasının düzenlenmesinde glukagon ile antagonist olarak çalışan ve kan şekerini düşürücü etki yapan bir hormondur.



Şekil 1. İnsülinin yapısı

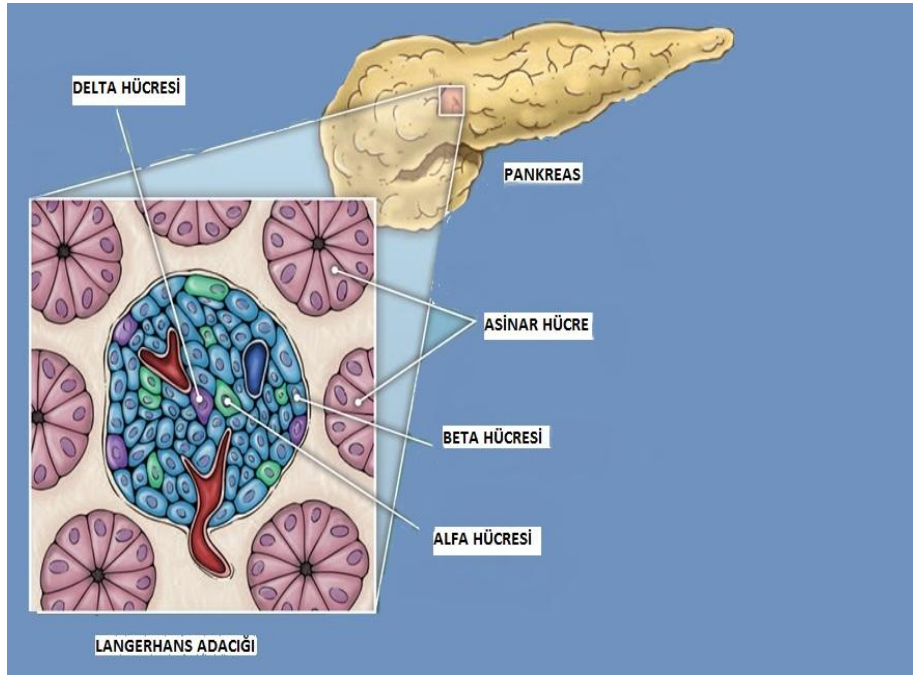
(www.chm.bris.ac.uk adresinden alınmıştır. Erişim tarihi 24.11.2012)

İnsülinin, karbohidrat metabolizmasının birincil dengeleyicisi olmasının yanında, karbohidrat metabolizması ile ilişkili olan yağ ve protein metabolizması üzerinde de önemli etkileri bulunmaktadır. Kandaki insülin miktarındaki değişiklikler tüm vücudu etkilemektedir. Bu hormonun tam yokluğu, şeker hastalığının Tip 1 tipine; görece azlığı ya da insüline karşı direnç ya da her ikisinin birlikte olması ise Tip 2 tipine yol açar. Bu doğrultuda endüstriyel olarak üretilmiş insülin Tip-1 diyabette ve ayrıca antihiperglisemik

ilaçların yetersiz kaldığı Tip-2 diyabet vakalarında ilaç olarak da kullanılmaktadır (Ahmed, 2002; Zajac vd., 2010).

Pankreas, karın boşluğunda yer alan bir salgı bezidir. Pankreas kadınlarda 55 gr erkeklerde ise 70 gr ağırlığındadır. Pankreasın endokrin ve ekzokrin salgı görevleri bulunmaktadır. Pankreasın ekzokrin fonksiyonu, sindirim enzimleri ve bikarbonattan zengin sıvıların sentezi, depolanması ve salgılanmasını kapsarken endokrin fonksiyonu ise insülin, glukagon ve somatostatin hormonlarının sentez, depolanma ve salgılanmasını kapsamaktadır (Yenigün, 2001; Murray vd., 1996).

İç salgı görevini langerhans adacıkları denen salgı hücreleri yapar ve bu adacıklarda 4 tip hücre bulunur; bu hücreler beta (β), alfa (α), delta (δ) ve pankreatik polipeptid (PP) hücreleridir. β -hücreleri insülin, α -hücreleri glukagon, δ -hücreleri ise somatostatin üretmektedir. Somatostatin, insülin ve glukagon salınımını inhibe eder. PP hücreleri ürettikleri polipeptitlerle mide ve bağırsakta bulunan enzimlerin salgılanmasını uyarırken aynı zamanda bağırsak hareketlerini engellemek gibi etkileri bulunmaktadır (Murray vd., 1996; Kayaalp, 2000).



Şekil 2. Pankreasta bulunan hücrelerin genel şekli

(www.aaas.org sitesinden alınmıştır. Erişim tarihi 24.11.2012)

1.1.2. Glukoz

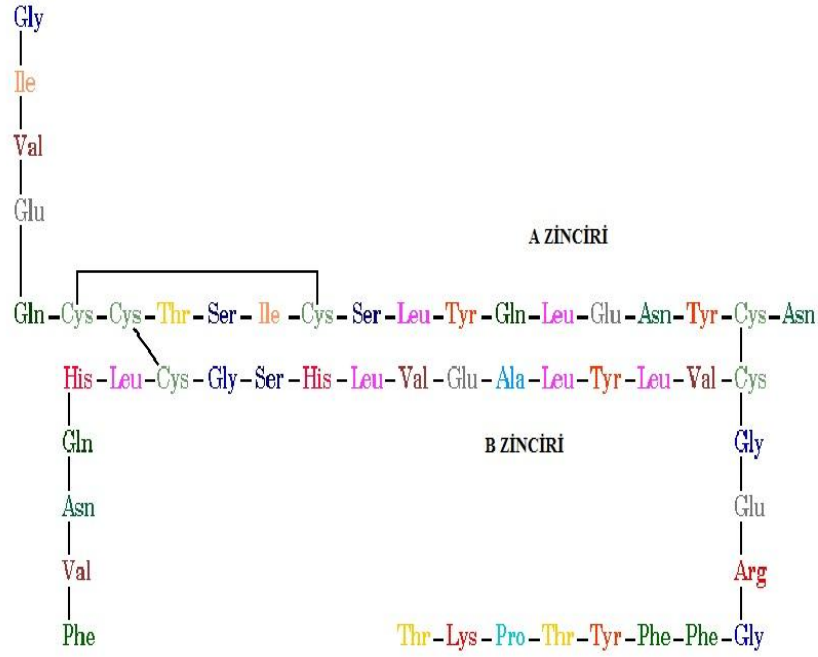
Karbohidrat sindiriminin en önemli ürünü glukozdur. Glukoz veya karbohidratça zengin bir beslenmeden sonra kan glukoz düzeyi artar bu durum insülin salgılanması için bir uyarıdır. Glukoz, insülin salgılanmasının en önemli uyarandır. Langerhans adacığında bulunan beta hücreleri vücudun glukozu en duyarlı hücreleridir. Glukozun önemli bir kısmı glikojene dönüştürülerek karaciğer ve kaslarda depolanır. Glikojenin depolandığı dokulardan hücrelere, hücrelerden glikojenin depolandığı dokulara yönelen bu akışı düzenleyen bir hormon sistemi bulunmaktadır. Karbohidrat metabolizmasını insülin ve glukagon hormonları düzenlemektedir (Büyükleblebici, 2009; Champe ve Harvey, 2007).

1.1.3. İnsülinin Yapısı ve Biyosentezi

İnsülin direkt veya indirekt olarak vücuttaki bütün dokuları etkileyen glukoz, aminoasit ve lipit gibi besin olarak alınan maddelerin çoğunu hücre içinde tutulup depo edilmesini sağlayan polipeptid yapılı ve yaklaşık olarak 6000 dalton molekül ağırlığı olan bir hormondur. İnsülin iki aminoasit zincirinden oluşur. Bu iki aminoasit zinciri birbirinden ayrıldığı zaman insülin molekülünün işlevsel etkinliği ortadan kalkar. Kısa olan A zincirinde 21 aminoasit, daha uzun olan B zincirinde ise 30 aminoasit bulunur. Zincirler birbirlerine iki disülfid (S-S-) köprüsü ile bağlanmıştır (Kayaalp, 2000; Guyton ve Hall, 1996; Yılmaz, 2007).

İnsülin, beta hücre ribozomlarında önce 110 aminoasitten oluşan preproinsülin şeklinde tek zincirli bir peptit olarak sentez edilir. Daha sonra bu öncül madde, granüllü endoplazmik retikulum (ER) membranını geçip endoplazmik retikulum lümenine gelir burada 24 amino asitlik N-ucu sinyal peptidini kaybeder. Meydana gelen proinsülin molekülü kıvrılarak ve üç S-S köprüsü oluşturur. Endoplazmik retikulumdan proinsülin, golgi aygıtına transfer edilir ve burada proteazların etkisi ile 35 aminoasitli C peptit segmentini kaybederek aktif insüline dönüşür (Kayaalp, 2000; De Fronzo vd., 1992; Reaven, 1995; Yılmaz, 2007). İnsülinin primer etkisi glukoz tüketimini uyarmasıdır. İnsülin 3 yolla postprandial kan glukoz düzeyini ayarlar: ilk olarak insülin periferik dokuları özellikle iskelet kası hücrelerini uyarır ve bu hücrelerin glukoz alımını artırır. İkinci olarak, glikojen sentezi için karaciğer üzerinde etkilidir. Son olarak, insülin aynı

zamanda, pankreatik α -hücrelerinden glukagon salınımını inhibe eder, böylece karaciğerin uyarılmasıyla, glikoneojenez ve glikojenoliz vasıtasıyla gerçekleşen glukoz üretimini durdurur. Tüm bu etkilerle kanın glukoz seviyesi azalır. İnsülinin diğer etkileri, yağ sentezinin uyarılmasını, yağ hücrelerinde trigliserit depolarının artışı, karaciğer, kas ve üreme hücrelerinde protein sentezinin artışı kapsar (Aronoff vd., 2004; Guyton ve Hall, 1996).



Şekil 3. Aktif insülinin yapısı

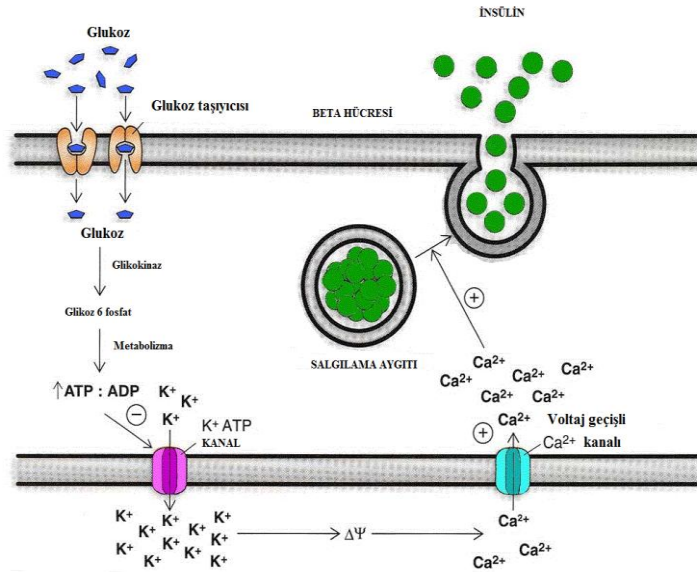
(www.bio.davidson.edu'den alınmıştır. Erişim tarihi 01.12.2012)

1.1.4. Pankreasta İnsülin Salgılanması

İnsülin salgılanmasının iki fazı vardır. Birinci faz, glukozla uyarılan pankreasın beta hücrelerinden ilk 3-10 dakika içindeki salgılanan insülin miktarıdır. Erken fazda denilen bu fazdaki insülin salgısı, pankreasta depolanmış olan insülin miktarını gösterir. İkinci faz veya geç faz salgılanması, 5. dakikadan başlayarak glukoz uyarısının devamı boyunca süren insülin salgılanma değeridir (Ward vd., 1984).

İnsanlarda pankreasta depo edilmiş insülinin miktarı yaklaşık olarak 10 mg kadardır. Pankreasta depo edilmiş insülinin, salgılanma kinetiği açısından, erken salgılanan

küçük bir havuz ve daha geç salgılanan büyük bir havuz halinde depolandığı öngörülmektedir. Pankreasta bir uyarı olmadan, 1 ünite/saat (yaklaşık 40 µg) insülin salgılanır. İnsülinin % 50'si karaciğerden ilk geçişte metabolize edilirken kalan kısmı böbrek, çizgili kas ve diğer hedef dokularda metabolize edilir. Pankreasta günde yaklaşık olarak 2 mg (50 IU) kadar insülin salgılanır. İnsülinin plazmada ortalama yarı ömrü 5-6 dakikadır, karaciğer, böbrek ve çizgili kas dokusunda bulunan hedef hücreleri tarafından alınmış insülinin yarı ömrü 3 saate kadar uzayabilir (Sütpak, 2007). Karbohidrat metabolizmasının düzenlenmesinde etkili olan insülin salgılanması, langerhans adacıklarında bulunan β hücrelerine glukozun girişi ile başlar. GLUT-2 aracılığıyla beta-hücrelerine giren glukoz, glukokinaz enzimi ile yıkılır ve hücre içinde ATP düzeyi yükselir. Bu durum ATP-bağımlı K⁺ (potasyum) kanallarını kapatarak depolarizasyona neden olur. Depolarizasyon membrandaki voltaj-bağımlı kalsiyum kanallarını açarak, dışarıdan içeriye giren Ca⁺⁺ (kalsiyum) aracılığıyla insülin salgılanması artar (Champe ve Harvey, 2007).



Şekil 4. Pankreastan insülin salgılanma mekanizması

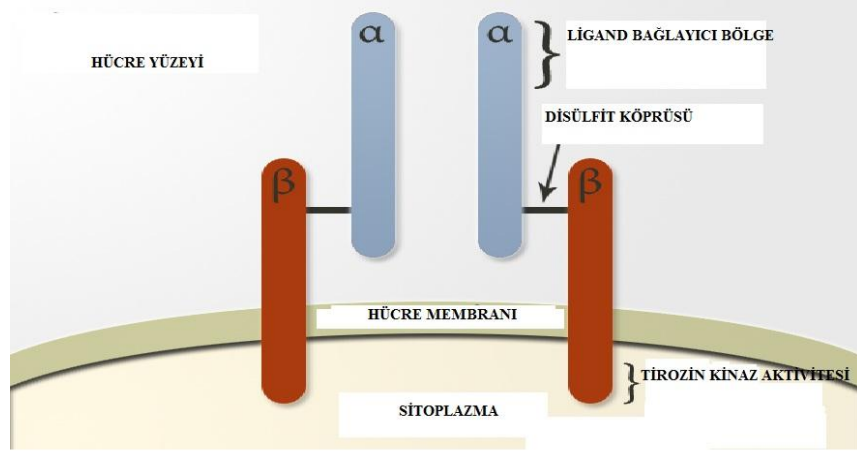
(www. studyblue.com' dan alınmıştır. Erişim tarihi 24.11.2012)

Kana geçen insülin, karaciğer, kas ve yağ dokusu gibi bir çok dokunun hücre membranında bulunan yüksek afiniteye sahip spesifik reseptörlere bağlanır. İnsülin bu spesifik reseptörlerine bağlanarak aktivite gösterir. İnsülin, hücre yüzeyinde bulunan insülin reseptörünün α alt birimine bağlanarak konformasyonel değişikliklere yol açar. Oluşan bu değişiklikler beta alt birimine iletilir ve her beta alt biriminde bulunan özgün

tirozin birimlerinin hızlı bir şekilde otofosforilasyonuna yol açarak ve tirozin kinazı aktive eder. Otofosforilasyon insülin reseptör substrat proteinleri (IRS) denen protein ailesinin de katıldığı fosforilasyon işlemi bir hücre sinyali başlatır. Bu sinyal insülin reseptörü, bir tirozin kinaz olan insülin reseptör substrat-1'i (IRS1) fosforile eder. Fosforile edilmiş IRS-1, diğer protein kinaz ve fosforilazların aktivasyonunu tetikler. Glukoz taşıyıcı proteinler, insülin etkisiyle hücre içine glukoz alımını artırır (Quinn, 2002; Champe ve Harvey 2007; Nelson ve Cox, 2000; Yılmaz, 2007). Bu taşıyıcıların, glukoz bağlayan bölgesi hücre dışına yönelmiştir. Glukoz buraya bağlanınca, oluşan yapısal değişikliğe bağlı olarak, glukoz bağlayan bölgenin yönü sitoplazmaya doğru döner ve glukoz taşıyıcıdan ayrılıp hücre içine girer. Kısaca, insülinin glukoz taşınımındaki görevi, hem glukoz taşıyıcıların yön değiştirmesi hem de glukoz taşıyıcıların sayısının artmasını sağlamasıdır (Champe ve Harvey, 2007; Murray vd., 1996; Quinn, 2002).

1.1.5. İnsülin Reseptörleri

İnsülin reseptörü yaklaşık 350.000 daltonluk bir glikoproteindir. İnsülinin etki mekanizmasında ilk olarak, insülin hücrenin plazma membranındaki reseptöre bağlanır. Reseptör ve reseptöre bağlı insülinin oluşturduğu reseptör-hormon kompleksi, hücrede insülinin etkilerini başlatır. Karaciğer ve yağ hücreleri gibi insüline hızlı yanıt veren hücrelerde 200.000-300.000 reseptör bulunur. İnsülin reseptörleri iki α ve iki β alt biriminden oluşur. İki α alt birimi tamamen hücre dışı yerleşimli ve spesifik olarak insülinin bağlanmasından sorumludur. β alt birimlerinin üç bölgesi vardır: α alt birimlerine bağlı küçük bir hücre dışı kısım, yaklaşık 20 amino asitlik bir transmembran kısım ve tirozin kinaz aktivitesine sahip büyük bir hücre içi kısım. İnsülin reseptörleri ayrıca hücre içinde ve çekirdek zarında da bulunurlar (Ateş, 2009; Öztürk, 2007). İnsülin reseptörleri devamlı sentez edilmekte ve yıkılmaktadır, yarı ömrü 7-12 saat arasındadır. İnsülin reseptörleri, granüllü endoplazmik retikulumda tek zincir peptidi olarak sentez edilmekte ve golgide hızlı bir glukozilasyona uğramaktadır (Murray vd., 1996). İnsülin reseptörüne bağlandığı zaman, aşağıdaki değişimler gerçekleşir.



Şekil 5. İnsülin reseptörü

(www.vetsci.co.uk'dan alınmıştır. Erişim tarihi 20.12.2012)

- a- Reseptörde yapısal değişiklikler oluşur.
- b- Reseptör insülin kompleksine çapraz bağlanır ve mikroagregatlar oluşur.
- c- Reseptör-insülin kompleksi veziküller içinde endositoza uğrar.
- d- Sonuçta bazı sinyaller oluşur.

β alt birimindeki tirozin kinaz, insülin bağlı olmadığı zaman α alt birimi tarafından inhibe edilir. Bu inhibisyon insülinin bağlanmasıyla ortadan kalkar (Ateş, 2009; Öztürk, 2007). İnsülin yıkımının % 50'si karaciğerde, geri kalan kısmı ise böbrek ve plasentada gerçekleşir. İnsülin, insülinaz ve glutatyon-insülin transhidrojenaz enzimleri tarafından yıkılır. Proinsülinin başlıca yıkım yeri ise böbreklerdir (Simonson vd., 1984).

1.1.6. İnsülinin Kas Üzerine Etkileri

İnsülin kas hücresinde glukoz, amino asit, potasyum, fosfor ve ketonların hücre içine taşınmasını arttırır. Hücrede glikolizi, glikojenezi ve protein sentezini uyarır, protein katabolizması ve aminoasit salınımını baskılar (Dimitriadis vd., 1997; Gürdöl ve Ademoğlu, 2006).

1.1.7. İnsülinin Yağ Dokusu Üzerine Etkileri

İnsülin, lipolizin inhibisyonunu ve lipogenezin uyarılmasını sağlar. İnsülinin etkisi ile glukozun hücre içine girişi uyarılır ve hücre içindeki glukozun, glikoliz ve pentoz fosfat yolu ile kullanımı artar. Glikolizdeki artış, α -gliserofosfat ve asetil-KoA konsantrasyonlarında yükselmeye neden olur. Pentoz fosfat yolundan elde edilen NADPH'nin hücre içi düzeyinin yükselmesi ile de lipogenez hızlanır. İnsülin ayrıca trigliseritlerin periferik dokularda parçalanmasını ve oluşan serbest yağ asitlerinin hücre tarafından alınmasını uyarır (Gedik, 1997). İnsülin verilmesinden dakikalar sonra, yağ dokusundan yağ asidi salınmasında anlamlı bir azalmanın olduğu belirlenmiştir. İnsülin yağ dokusunda lipazın aktivitesini inhibe ederek dolaşımdaki yağ asidi düzeyini azaltır. İnsülin glukozun yağ hücrelerine taşınımını ve metabolize edilmesini artırır (Champe ve Harvey, 2007). İnsülinin yağ metabolizması üzerinde ikincil önemdeki etkisi endotele bağlı lipoprotein lipazın sentezini artırmasıdır (Davis, 2006; Nolte ve Karam, 2001).

1.1.8. İnsülinin Karaciğer Üzerine Etkileri

Karaciğerde glukozun hücre içine girmesine insülinin direkt etkisi yoktur; sadece kan glukoz düzeyi belirgin derecede yükseldiği zaman, insülin glukozun hücre içine girişini uyarır. Hücre içi glukoz düzeyinin yükselmesi, insülin etkisi ile glikojen sentaz aktivitesinin artmasına neden olur. Bu da glikojen yapımını artırır.

İnsülin ayrıca bazı glikolitik enzimleri (fosfofruktokinaz, pirüvat kinaz, pirüvat dehidrogenaz) uyarır; bazı önemli glikojenik enzimleri de (pirüvat karboksilaz, fosfoenol pirüvat karboksilaz, fruktoz 1,6 difosfataz, glukoz-6-fosfataz) baskılar. Diğer taraftan, insülin etkisi ile karaciğer hücresi tarafından amino asitlerin tutulmasındaki azalma glukoneogenez için önemli bir kaynağın kısıtlanmasına neden olur. Ayrıca insülin, fosforilaz enziminin aktivitesini inhibe ederek glukozun dolaşıma salınımını önler. Karaciğerde insülinin etkisi ile iki lipojenik enzim olan asetil KoA karboksilaz, yağ asidi sentetaz ve pentoz fosfat yolu enzimleri de aktive olur. Bu değişiklikler karaciğerde lipogenezi hızlandırır (Gedik, 1997).

1.1.9. İnsülinin Protein Sentezi Üzerindeki Etkisi

İnsülin birçok dokuda amino asitlerin hücre içine alınması ile protein sentezini uyarır. Protein yıkımını ise baskılar (Davis, 2006; Nolte ve Karam, 2001; Gürdöl ve Ademoğlu, 2006).

1.1.10. İnsülinin Glukoz Metabolizmasındaki Rolü

İnsülin temel olarak hücrelerde glukoz kullanımını arttırıcı etkisi bulunmaktadır. Glukozun hücrelere girişi kolaylaştırılmış difüzyonla olur. Bu olayda insülinin genel anlamda iki önemli görevi bulunmaktadır. Bunlardan birincisi, hücre membranındaki glukoz taşıyıcılarının (GLUT) sayısını arttırmak, bir diğeri ise hücre içindeki glukozun fosforilasyonu ile hücre içi serbest glukoz miktarını azaltarak, hücre dışı ile hücre içi arasında glukoz konsantrasyon gradiyenti oluşturmaktır (Sütpak, 2007).

Tablo 1. İnsülinin moleküler etkileri (Kayaalp, 2005'den alınmıştır)

Metabolik Olay	Etki	Metabolik Olay	Etki
Glukoz Metabolizması •Glikojenez •Glukoz oksidasyonu •Glukoneojenez •Glikojenoliz •Ketojenez	↑ ↑ ↓ ↓ ↓	Protein Metabolizması •Protein sentezi •Proteoliz •Üreojenez	↑ ↓ ↓
Yağ Metabolizması •Lipoliz •Lipojenez	↓ ↑	Diğer maddelerin metabolizması •ATP oluşumu •DNA ve RNA oluşumu	↑ ↑

(↑ arttırır, ↓ azaltır)

1.2. Glukoz Taşıyıcıları

Glukoz hücrelere doğrudan taşınmaz. Ya sodyumdan bağımsız kolaylaştırılmış difüzyonla ya da sodyum-monosakkarit birlikte taşıma sisteminin aktivitesiyle taşınmaktadır.

1.2.1. Sodyumdan Bağımsız Kolaylaştırılmış Difüzyon Taşıma Sistemi

Yapılan derlemelerde 14 tane glukoz taşıyıcısı tanımlanmıştır (Mueckler ve Thorens, 2013). Glukoz taşıyıcıları hücre zarında bulunur hücre dışındaki glukoz taşıyıcıya, glukoz bağlandıktan sonra taşıyıcıda bir konformasyon değişikliği olur ve glukoz hücre içine taşınmış olur. Glukoz taşıyıcılar dokuya özgün bir şekilde ifade edilir. Örneğin nöronlarda primer glukoz taşıyıcısı Glut-3 tür. Glut-1 genel olarak eritrosit ve beyinde bulunur. Glut-4 ekseri iskelet kası ve yağ dokusunda bulunmaktadır. Bu dokularda Glut-4 taşıyıcılarının sayısı insülinle artmaktadır. Glut-1, Glut-3 ve Glut-4 taşıyıcıları kandan glukoz almalarına karşın, Glut-2 böbrek, pankreasın beta hücreleri ile karaciğer de bulunmakta, kan glukoz düzeyi yüksekse, glukozu bu hücrelere taşır, ya da kan glukoz düzeyi düşükse hücrelerden kana glukoz taşır. Glut-5, ince barsak ve testislerde fruktozun taşıyıcısıdır. Glut-7 endoplazmik retikulum membranı boyunca glukoz akışını sağlar (Champe ve Harvey, 2007)

1.2.2. Sodyum-Monosakkarit Birlikte Taşıyıcı Sistem

Glukozun hücre içine girişinde ikinci metabolik yol olup, hücre dışında düşük glukoz konsantrasyonundan, hücre içindeki yüksek glukoz konsantrasyonuna karşı taşıma söz konusudur. Burada glukoz sodyumla birlikte taşınır. Bu metabolik yol barsak epitel hücrelerinde ve böbrek tubuluslarında görülmektedir (Champe ve Harvey, 2007).

1.3. Hiperglisemiye Bağlı Gelişen Hasarın Biyokimyasal Mekanizmaları

Diyabet komplikasyonlarının oluşumu ile ilgili kapsamlı çalışmalar ile bu komplikasyonların oluşum mekanizmalarını aydınlatmak için kullanılan spesifik inhibitörler sonucunda ortaya çıkan bilgilere göre birkaç hipotez ileri sürülmüştür;

Bu hipotezler:

- ❖ Artmış ileri glikasyon son ürünleri (AGEs) oluşumu
- ❖ Poliyol yolu aktivasyonu
- ❖ Protein kinaz C (PKC) izoformlarının aktivasyonu
- ❖ Heksozamin yolu aktivasyonu
- ❖ Oksidatif stres artışıdır

Yapılan çeşitli çalışmalarda diyabet ve hiperglisemide oksidatif stresin arttığı gösterilmiştir (Brownlee, 2001). Farklı mekanizmaların birleşebildiği de ileri sürülmüştür. Örneğin AGE oluşumu ile değişmiş poliyol yolu aktivitesi oksidatif strese yol açabilmekte, oksidatif stresin de AGE oluşumunu hızlandırabileceği bildirilmiştir (Baynes ve Thorpe, 2000). Son yayınlarda birleştirilmiş tek mekanizma olarak; mitokondrial elektron transport zincirinde süperoksit radikal üretiminin arttığı bununda komplikasyonları üzerinde önemli etkisinin olduğu ileri sürülmüştür (Brownlee, 2005; Hammes, 2003).

1.3.1. İleri Glikasyon Son Ürünleri (AGEs)

Glikasyon reaksiyonu ilk defa 1912 yılında Maillard tarafından yiyecekler üzerinde çalışma yaparken keşfedilmiştir (Gugliucci ve Bendayan, 1996). Aminoasitlerin indirgeyici şekerler varlığında ısıtıldığı zaman karakteristik sarı-kahverengi bir renk oluştuğu gözlemlenmiştir (Singh vd., 2001). Glukozun, nonenzimatik yollarla kovalent bağlı ürünler oluşturabilme özelliği bulunmaktadır (Brownlee vd., 1988; Edelstein ve Brownlee, 1992; Brownlee, 1991). Protein glikasyonu, şekerin karbonil grubu ile proteinin serbest amino grubunun Schiff bazı oluşurmasıyla başlamaktadır. Schiff bazı oluşumu saatler içerisinde gerçekleşmekte ve sonrasında günler içerisinde Amadori ürünlerine dönüşmektedir. Amadori ürünleri ise daha sonra dikarbonil bileşiklerine ve sonrasında da haftalar içerisinde AGE'lere dönüşmektedir. Amadori ürünlerinin oluşumuna kadar olan bölüm geri dönüşümlü iken, daha sonraki evreler ise geri dönüşümsüzdür. (Thorpe ve Baynes, 2003; Ahmed, 2005; Vlassara ve Palace, 2002; Parmaksız, 2011). Glukozun, glikasyon hızının düşük olmasına karşılık, glukoz 6 fosfat ve fruktoz gibi hücre içi şekerlerin glikasyon hızının yüksek olması, kolaylıkla AGE oluşumuna yol açabilmektedir (Ahmed, 2005; Jakus ve Rietbrock, 2004). Protein glikasyonu spontan bir reaksiyondur ve hipergliseminin derecesine, süresine, proteinin yarı ömrüne ve dokunun serbest glukoz permeabilitesine bağlıdır. Glikolize olmuş proteinler daha ileri reaksiyonlara girerek 3-dezoksiglukazonlar gibi dikarbonil ara ürünlerini içeren ve AGE ile sonuçlanan yapılara dönüşürler (Ahmed, 2005). İnsanlarda bu süreç ilk olarak hemoglobinlerde belirlenmiş olsa da, hemen hemen her tür protein etkilenebilmektedir. Hemoglobinin glike formunun (HbA1c) ölçümü, diyabet hastalarının izlenmesinde ve çalışmalarda bir dönüm noktasıdır (Gugliucci ve Bendayan, 1996). Biyolojik sistemlerde ileri glikasyona karşı doğal koruma mekanizması olarak Maillard kimyası için en az reaktif şeker olan glukoz, primer yakıt

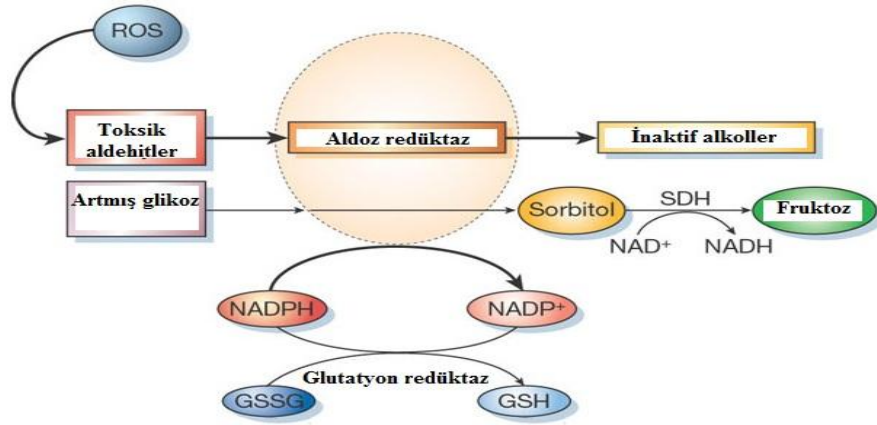
olarak seçilmiştir. Bu şekilde AGE ve öncül maddelerinin hücre içi zararlı birikimleri sınırlanmıştır. Sonuç olarak *in vivo* Maillard reaksiyonu normal metabolik koşullarda yavaş ilerlemekte ve ağırlıklı olarak kollajen ve lens kristalli gibi uzun ömürlü molekülleri etkilemektedir (Forbes vd., 2005).

Oluşan ara glukozillenmiş ürünler geri dönüşümsüz kimyasal reaksiyonlarla AGE (ileri glikolizasyon ürünleri) oluşumuna yol açarlar. Glukozillenmiş ara ürünlerde doğrudan ya da daha ileri çapraz bağlanmaya yol açan serbest radikallerin oluşumuyla hücresel fonksiyonları bozarlar. Organizmanın maruz kaldığı glukoz düzeyi ile süresi, bu reaksiyonların en önemli belirleyicisidir (Brownlee, 2001).

1.3.2. Poliol Yolunun Aktivasyonu

Aldoz redüktaz, glukozu sorbitole dönüştürmektedir. İçinde glukozunda bulunduğu pek çok karbohidratı NADPH bağımlı olarak katalizlenmektedir. Normal glukoz konsantrasyonlarında aldoz redüktazın glukozla ilgisi düşüktür. Ancak hiperglisemiyle birlikte artan hücre içi glukoz konsantrasyonu aldoz redüktaz enzim aktivitesi ile sorbitole dönüştürülür. Glukoz transportu için insüline ihtiyaç duymayan bazı dokularda örneğin, sinirler, lens, böbrek ve kan damarlarında hiperglisemi sonucu hücre içi glukoz ve dolayısıyla sorbitol konsantrasyonu artar. Aldoz redüktaz enziminin substratlarından biri'de glukozdur, fakat aldoz redüktaz enziminin glukozla ilgisi az olduğundan dolayı, normal kan glukoz düzeyinin olduğu durumlarda glukozun bu metabolizma ile kullanımı sınırlıdır. Aldoz redüktaz, sitozolik bir oksido redüktazdır ve glukoz dâhil olmak üzere çeşitli karbonil bileşiklerini indirgeyen NADPH bağımlı bir enzimdir (Baynes ve Thorpe, 1999; Dunlop, 2000).

Aldoz redüktaz NADPH'ı kullandığından poliol yolunun aktivitesinin artması, hücrenin NADPH tüketimini artırır, böylece NADP'a bağımlı bir enzim olan glutatyon redüktazın aktivitesi sonucu, glutatyonun rejenarasyonu yeteneği de azalır. Oksitleyici etkenlere karşı hücre korunmasında görev yapan indirgenmiş glutatyonun (GSH) rejenarasyonunu sağlayan glutatyon redüktaz da NADPH'ı kullanmaktadır ve sorbitol artışı ile birlikte bu yol aktive olamayacağından, hücrenin oksitleyici etkenlere karşı koruma gücü azalmış olacaktır.



Şekil 6. Poliöl yol
(www.nature.com'dan alınmıştır. 21.02.2013)

Sonuçta oksidatif stres artar. Yüksek glukoz konsantrasyonu, poliöl yolu ile sorbitol üretimine neden olur (Yenigün, 2001). Bu nedenle sorbitol yolunun aktif olması ve sonuçta NADPH'nin yokluğu, hücrenin antioksidan kapasitesinin sınırlanması anlamına gelmektedir (Maritim vd., 2003).

NADPH kullanan bir diğer reaksiyon arjiniinden nitrik oksit (NO) oluşumudur. NO mikro sirkulasyonda anahtar vazodilatör rolü oynadığından koenzimin yetersiz olması durumunda, NO sentezi azalarak vazokonstriksiyona ve dolaşımın zayıflamasına yol açabilir. Redükte glutasyonun ve vazodilatasyonda görev yapan NO sentezinin azalması, diyabetin vasküler komplikasyonlarının ortaya çıkışında rol oynadığı bildirilmiştir (Das ve Chainy, 2001; Gugliucci, 2000; Tilton, 2002). Vazodilatör mediatörlerin kaybı endonöronal kan akımının azalmasına, dolayısıyla endonöronal hipoksi veya iskemiye yol açmaktadır. Bu olayın sonucunda sinir ve schwann hücrelerinde hasar meydana gelmektedir (Cameron ve Cotter, 1995, 1997). Glukozun poliöl yolu ile fruktoza ve sorbitola çevrilmesinin bir sonucu olarak hücrede miyoinozitol düzeylerinde azalma ve bunun sonucunda da Na-K ATP-az aktivitesinde azalma olduğu belirlenmiştir. Na-K ATP-az aktivitesi sinir iletim hızı içinde önemlidir (Brownlee, 2005; Greene vd., 1987, 1990; Gugliucci, 2000). Poliöl yolunda fazla miktarda sorbitol fruktoz dehidrogenaz ile fruktoza okside olabilmektedir. Ancak sorbitolun hızlı oluştuğu, yavaş metabolize edildiği durumlarda, dokularda sorbitol birikir ve bulunduğu mikrovasküler hücrelerde osmotik hasara neden olur (Gürbüz, 2005). Belirli dokularda artan sorbitol konsantrasyonu,

ozmotik dengeyi bozarak hücre fonksiyonlarını bozabileceği öne sürülmüştür. Bu mekanizmanın katarakt oluşumu ve sinir iletim bozukluğunda rol oynayabileceği düşünülmüştür (Brownlee, 2001, 2005; Gugliucci, 2000; Ross, 1999).

1.4. Diyabetin Tanımı

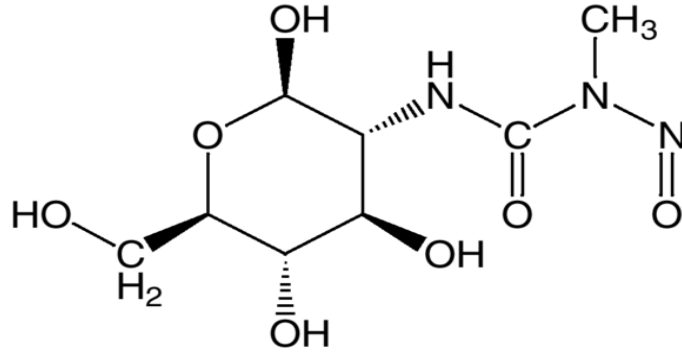
Diabetes mellitus (DM) insülin aktivitesi, insülin salgısı ya da her ikisindeki bozukluk sonucunda ortaya çıkan ve hiperglisemiyle karakterize edilen metabolik bir hastalıktır (American Diabetes Association, 2012).

1.4.1. Diyabetin Sınıflandırılması

Diyabet Tip-1 ve Tip-2 olmak üzere iki kategoriye ayrılmaktadır (Kim vd., 2009). Tip-1 diyabet pankreasın beta hücrelerinin otoimmün mekanizmalar nedeniyle hasarlanması ve insülinin tamamen eksikliği ile karakterizedir. Diyabetin bu tipinde langerhans adacıklarında aktif T lenfositleri birikmektedir. Yıllar geçtikçe bu otoimmün durum β hücre popülasyonunu kademeli olarak tahrip etmektedir. Bununla birlikte β hücrelerinin % 80-90'ı dejenere olduğunda semptomlar birden ortaya çıkar. Bu noktada pankreas, alınan glukoza yeterli cevap veremez, bu sebepten dolayı insülin tedavisi gereklidir (Champe ve Harvey, 2007). Genetik ve çevresel faktörler, viral enfeksiyonlar ile diyet gibi çeşitli faktörleri tip-1 diyabetin oluşmasında rol oynamaktadır. Hücresel düzeyde beta hücre yıkımının aşamaları hala bilinmemesine karşın, bu yıkımda reaktif oksijen türlerinin etkileri olduğu düşünülmektedir (Ho ve Bray, 1999). Tip-2 diyabetin gelişmesi ise genellikle pankreatik β -hücre fonksiyonunun bozukluğu ve insülin direnci ile ilişkilidir. Tip-2 diyabette pankreas, beta hücre kapasitesini korur, bu nedenle insülin düzeyi, normalin altından normalin üstüne kadar değişik düzeylerde bulunabilir. Burada hipergliseminin önlenmesi için yeterli insülin sekresyonu yapılamamaktadır (Champe ve Harvey, 2007). Kronik hiperglisemi insülin biyosentezinin ve salgılanmasının bozulması ile oluşur (Kaneto vd., 2005). Hiperglisemi görüldüğü zaman β -hücre fonksiyonu dereceli olarak bozulur (Kaneto vd., 1999, 2005) ve insülin direnci şiddetlenir (Kaneto vd., 2005). İnsülin direnci, karaciğer, yağ ve kas dokusu gibi hedef dokuların normal dolaşımdaki insülin konsantrasyonuna yanıt verme yeteneğinin azalması olarak tanımlanmaktadır.

1.5. Deneysel Diyabet

Tarihsel süreçte denenmiş toksinlerden günümüzde en çok tercih edilenleri streptozotosin (STZ) ve alloksandır. Alloksanın tavşanlarda pankreasın beta hücrelerini tahrip etmek suretiyle kalıcı diyabet oluşturduğu ilk kez Dunn ve arkadaşları tarafından 1943'te bulunmuştur. STZ'nin benzer etkileri ise 1963'te Rakieten ve arkadaşları tarafından sıçan ve köpeklerde kalıcı diyabet oluşturmasıyla gösterilmiştir. STZ'nin alloksana göre beta hücreleri dışındaki yapılara daha az zarar verdiği bildirilmiştir (Kurçer ve Karaoğlu, 2012). Bundan sonraki dönemlerde deneysel diyabet çalışmalarında streptozotosin (STZ) yaygın olarak kullanılmaya başlandı (Rerup, 1970).



Şekil 7. Streptozotosinin moleküler yapısı

STZ pankreasın beta hücrelerinde geri dönüşümsüz hasar oluşturma özelliği olan bir toksindir ve sonuçta insülin düzeyinde azalma ile hiperglisemiye neden olur (Gu vd., 1997). STZ, glukoz ve N-asetil glukozamin ile benzer bir yapıya sahiptir ve GLUT-2 taşıyıcı protein vasıtası ile pankreasın beta hücrelerine taşınarak burada DNA ile etkileşime girmesi sonucu hücre ölümüne sebep olmaktadır (Ventura-Sobrevilla vd., 2011). Sıçanlara STZ verilmesini takiben beta hücre hasarı oluşmakta, hızlı bir şekilde kanda insülin düzeyi azalmakta ve kan glukoz düzeyi artmaktadır (Ugarte vd., 2012).

1.6. Serbest Radikaller ve Oksidatif Stres

Yapılarında eşleşmemiş elektron içeren atom veya bileşikler serbest radikaller olarak tanımlanmaktadır (Kopáni vd., 2006; Staroverov ve Davidson, 2000). Serbest

radikaller vücutta antioksidan savunma sisteminin kapasitesini aştığı zaman oksidatif hasara neden olabilirler. Serbest radikaller karbohidrat, lipit, protein ve DNA gibi biyomoleküller ile tüm hücre unsurları ile etkileşme girerek hücrelerde yapısal ve metabolik değişikliklere yol açabilirler. Serbest radikaller 3 yolla oluşmaktadır (Akkuş, 1995; Cheeseman ve Slater, 1993).

Tablo 2. Serbest radikallerin hücredeki başlıca zararlı etkileri (Özşahin, 2010'dan alınmıştır)

Doymamış Yağlar	Kolesterol ve yağ asitlerinde oksidasyon Lipitlerde çapraz bağlanmalar Organel ve hücrelerde çapraz bağlanmalar
Karbohidratlar	Polisakkaritlerin depolimerizasyonu
Nükleik Asit Bazları	Hidroksilasyonlar Mutasyonlar, kimyasal modifikasyonlar Şekerlerde benzer reaksiyonlar
Kükürtlü Aminoasitler	Protein denatürasyonu ve çaprazlanma Enzim inhibisyonu
Proteinler	Peptit zincirinde kopma Denaturasyon
Nükleik Asitler	Tek ve çift iplikçik kırılmaları Proteinlerde çapraz bağlar
Hiyaluronik Asit	Sinovial sıvı akışkanlığında değişme

1. Kovalent bağlı normal bir molekülün her bir parçasında ortak elektronlardan birisinin kalarak homolitik bölünmesi.
2. Normal bir molekülden, bir elektronun kaybı veya bir molekülün heterolitik bölünmesi. Biyolojik sistemlerde serbest radikaller en çok bu yolla oluşur.
3. Normal bir moleküle, bir elektronun eklenmesi veya transferi.

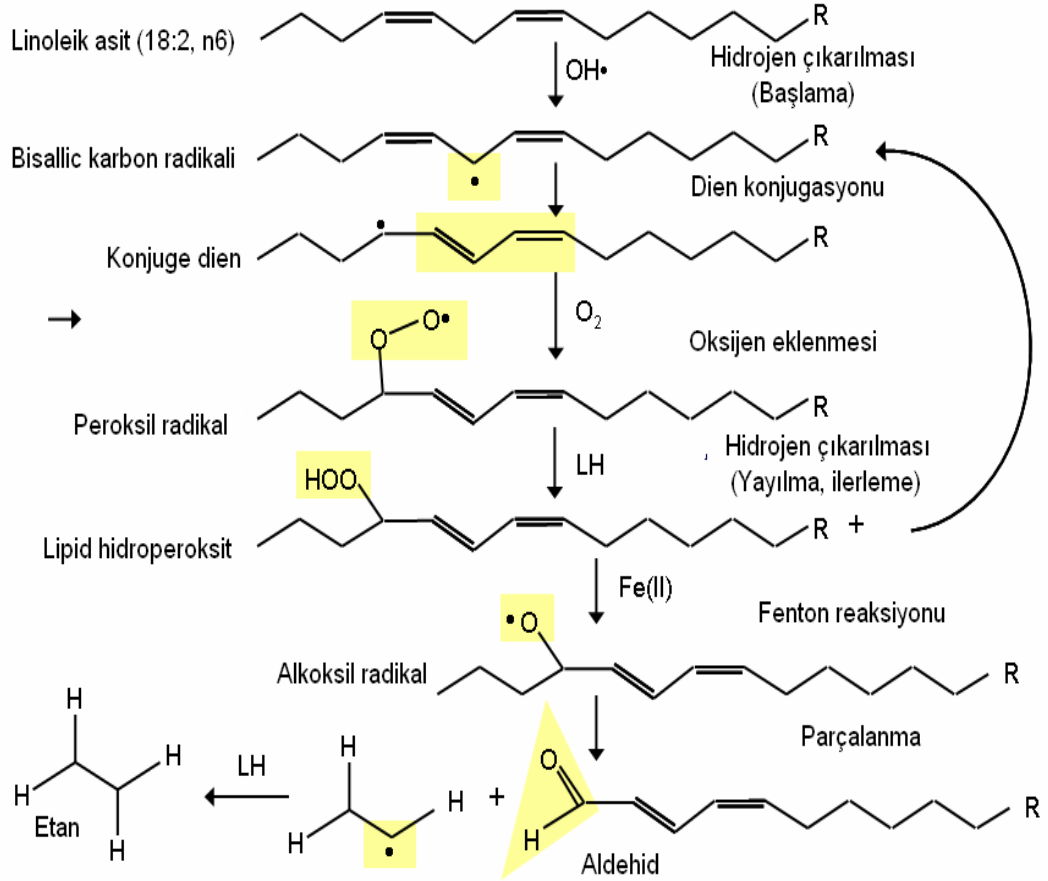
Biyolojik serbest radikaller oldukça dayanıksız ve aynı zamanda reaktif moleküller oldukları için vücutta oluşan diğer moleküllerle etkileşime girerek hasar meydana getirirler. Serbest radikaller normal hücresel metabolizma sırasında oluşabildiği gibi, çeşitli dış etkenler aracılığı ile de meydana gelebilir (Kopáni vd., 2006). Organizmada serbest radikallerin oluşum hızı ile bunların ortadan kaldırılma hızı bir denge içerisinde.

Oksidatif denge sağlandığı sürece organizma, serbest radikallerden etkilenmemektedir. Bu radikallerin oluşum hızında artma ya da ortadan kaldırılma hızında bir düşme, bu dengenin bozulmasına neden olarak, sonuçta doku hasarına yol açabilmektedir (Sies, 1991; Halliwell ve Whiteman, 2004). Oksidatif stres, büyük ölçüde hastalıklarının moleküler ve hücrel doku hasar mekanizmalarını etkileyen önemli bir faktör olduğu kabul edilmiştir (Halliwell ve Gutteridge, 1999; Dalle-Donne vd., 2006).

1.6.1. Serbest Radikallerin Membran Lipitleri Üzerine Etkileri

Serbest radikallerin en belirgin etkileri, lipitler üzerinde ortaya çıkmakta ve lipit peroksidasyonuna (LPO) sebep olarak, bazı hastalıkların ortaya çıkmasında önemli etkileri bulunmaktadır (Yanbeyi, 1999). Biyolojik membranlar lipit ve protein moleküllerinden oluşmuştur. LPO, çoklu doymamış yağ asitlerinin radikaller ile oksidasyonu sonucu başlayan ve otokatalitik zincir reaksiyonları şeklinde uzayan, lipit peroksitlerinin aldehit türevleri, hidrokarbon radikalleri ve uçucu bazı ürünlere çevrilmesi şeklinde sonlanan bir süreçtir (Ünal, 1999; Imahori vd., 2008). LPO ile meydana gelen membran hasarı geri dönüşümsüzdür. LPO, membranlara yakın bölgelerde ortaya çıkan OH[•] radikalinin membran fosfolipidlerinin yağ asidi yan zincirleri ile etkileşime girmesiyle başlar (Yanbeyi, 1999; Dikici, 1999).

Oluşan lipit radikali dayanıksız bir bileşiktir ve bir seri reaksiyonla değişikliğe uğrar. Molekül içi çift bağların pozisyonlarının değişmesiyle konjuge dienler ve daha sonra lipit radikallerinin moleküler oksijenle etkileşmesi sonucu, lipit peroksil radikali meydana gelir. Lipit peroksil radikalleri, membran yapısında bulunan çoklu doymamış yağ asitleri ile reaksiyona girerek yeni karbon merkezli radikaller oluştururken, kendileri de açığa çıkan H[•] parçacığı ile birleşerek lipit hidroperoksitlerine dönüşürler. Böylece olay kendi kendine katalizlenerek devam eder (Gutteridge, 1995).



Şekil 8. Serbest radikallerin oluşumu, biyolojik moleküllerin hasara uğratılması ve lipid peroksidasyon olayı sonucunda sekonder ürünlerin oluşumu (Özşahin, 2010'dan alınmıştır)

Başlangıç fazında; $\text{O}_2^{\cdot-}$ ve $\text{OH}^{\cdot}$ gibi reaktif oksijen türleriyle (ROS) ile lipid molekülü arasında gerçekleşen reaksiyonun sonucunda meydana gelen lipid substratının ($\text{LH}^{\cdot}$) metilen karbon çekirdeğinden hidrojen atomunun ayrılması ile çok daha reaktif bir karbon çekirdeği taşıyan lipid radikali ($\text{L}^{\cdot}$) oluşur.

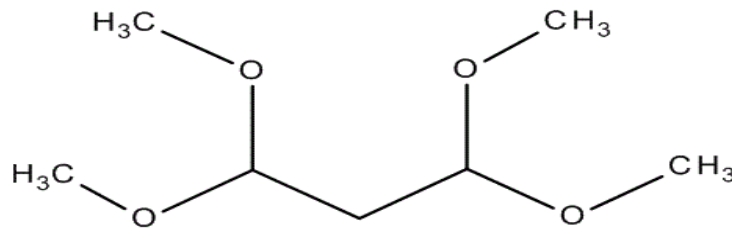
Uzama fazında; $\text{L}^{\cdot}$ ile O_2 reaksiyona girerek hızla lipid peroksil radikaline ($\text{LOO}^{\cdot}$) dönüşür. $\text{LOO}^{\cdot}$, DNA ve proteinler gibi birçok biyolojik kaynaktan hidrojen atomu alarak lipid hidroperoksitini (LOOH) oluşturur. Antioksidanların yokluğunda ya da yetersiz kaldığı durumlarda ise $\text{LOO}^{\cdot}$ diğer bir $\text{LH}^{\cdot}$ 'den hidrojen alarak yeni $\text{L}^{\cdot}$ 'lerin oluşmasına neden olur. Bu da, zincir reaksiyonlar şeklinde devam eden yeni ilerleyici reaksiyonları ile sonuçlanır. Lipid peroksidasyonun son aşaması olarak kabul edilen **sonlanma reaksiyonunda** ise iki radikalın eşleşmesiyle, radikal olmayan bir son ürün oluşur ve bu kararlı ürün, lipid peroksidasyon zincirinin devamını sağlayamaz. Lipid hidroperoksitlerinin membranlarda birikimi sonucu, membran fonksiyonu ile hücre yapısı

bozulur. LPO sonucunda ortaya çıkan çeşitli aldehitlerden en iyi bilinenleri MDA (Malondialdehit) ve 4-hidroksinonenal (HNE)'dir (Özşahin, 2010).

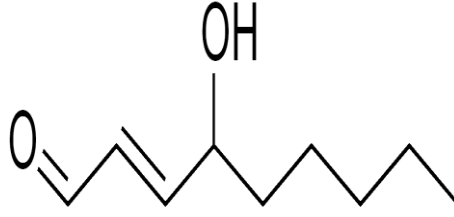
1.6.1.1. MDA (Malondialdehit)

Lipid peroksidasyon, membrandaki doymamış yağ asitlerinin serbest oksijen radikalleri tarafından çeşitli ürünlere yıkılma reaksiyonudur. Serbest radikaller özellikleri nedeniyle, biyomoleküllerle etkileşime girerek hücreye zarar verirler. Çeşitli patolojik durumlar sırasında birçok hücre tipinde oksijenin redüksiyonundan oluşan türlerin üretimiyle oksidatif stres meydana gelir (Rice-Evans vd., 1991).

Serbest radikaller ya hücrel olarak metabolize olurlar, ya da başlangıçta etkili oldukları bölgeden yayılarak hasarı hücrenin diğer bölümlerine taşırlar. Lipid radikallerinin hidrofobik yapıda olması dolayısı ile reaksiyonların çoğu membrana bağlı moleküllerde meydana gelir. Peroksil radikalleri ve aldehitler, membran öğelerinin çapraz bağlanma ve polimerizasyonuna neden olur. Böylece membran, reseptörleri ve membrana bağlı olarak bulunan enzimleri aktivitesizleştirmek suretiyle membran proteinlerinde ciddi hasarlar meydana getirebilirler. İyon transportunu etkileyebilirler. Plazma lipoproteinleri ve özellikle düşük dansiteli lipoproteinler, deoksidasyona uğrayabilirler. Okside lipoproteinler hücre fonksiyonlarının bozulmasına aracılık edebilir (Rice-Evans vd., 1991). LPO reaksiyonu ya toplayıcı antioksidan reaksiyonlarla sonlandırılır veya otokatalitik yayılma reaksiyonları ile devam eder (Dikici, 1999; Gutteridge, 1995).



Şekil 9. MDA'nın moleküler yapısı



Şekil 10. 4 hidroksinonenalın moleküler yapısı

1.6.2. Serbest Radikallerin Proteinler Üzerine Etkileri

Proteinler serbest radikallere karşı lipidlerden daha az hassastır. Etkilenme dereceleri, içerdikleri aminoasit kompozisyonuna bağlıdır. Doymamış bağ ve sülfür içeren aminoasitlerden (triptofan, tirozin, fenil alanin, histidin, metiyonin, sistein gibi) meydana gelmiş proteinler serbest radikallerden kolaylıkla etkilenir. Serbest radikallerin meydana getirdiği hasar sonucunda proteinlerde fragmentasyon, çapraz bağlanmalar ve proteinlerin agregasyonu meydana gelir. Yapıları bozulan proteinler normal fonksiyonlarını meydana getiremezler. Enzimler protein yapısında olduklarından aktivitelerinde değişiklikler meydana gelir. Hem proteinleri de serbest radikallerden önemli oranda zarar görür. Özellikle oksihemoglobin O_2^- veya H_2O_2 ile reaksiyona girerek methemoglobini oluşturur (Akkuş, 1995; Rice-Evans, 1991).

1.6.3. Serbest Radikallerin Karbohidratlar Üzerine Etkileri

Deoksiriboz, glukoz ve mannoz gibi şekerler fizyolojik şartlarda otooksidasyona uğrayarak, süperoksit radikali ile hidrojen peroksiti meydana getirir. Monosakkaritlerin otooksidasyonu, proteinlerin çapraz bağlanmalarına yol açarak kümelenmelerine sebep olduğu gibi bazal membran kalınlaşmasına ve sonuçta katarakt, mikroanjiopati gelişimine sebep oldukları ileri sürülmektedir (Yanbeyi, 1999). Serbest radikaller, bu etkilerinden dolayı çok çeşitli hastalıkların patogeneğinde önemli rol oynarlar. Diyabet ve diyabet komplikasyonlarının gelişimi, koroner kalp hastalığı, hipertansiyon, romatoid artrit, behçet hastalığı, çeşitli deri, kas ve göz hastalıkları, kanser ve yaşlılık gibi birçok hastalıkta serbest radikal üretiminin arttığı ve antioksidan savunma mekanizmalarının yetersiz olduğu gösterilmiştir (Halliwell ve Gutteridge, 1999). Okzaldehytler DNA, RNA ve proteinlere bağlanabilme ve aralarında çapraz bağlar oluşturma özelliklerinden dolayı antimitotik etki

gösterirler. Böylece kanser ve yaşlanma olaylarında rol oynarlar (Holley ve Cheeseman, 1993).

1.6.4. Serbest Radikallerin Nükleik Asitler ve DNA Üzerine Etkileri

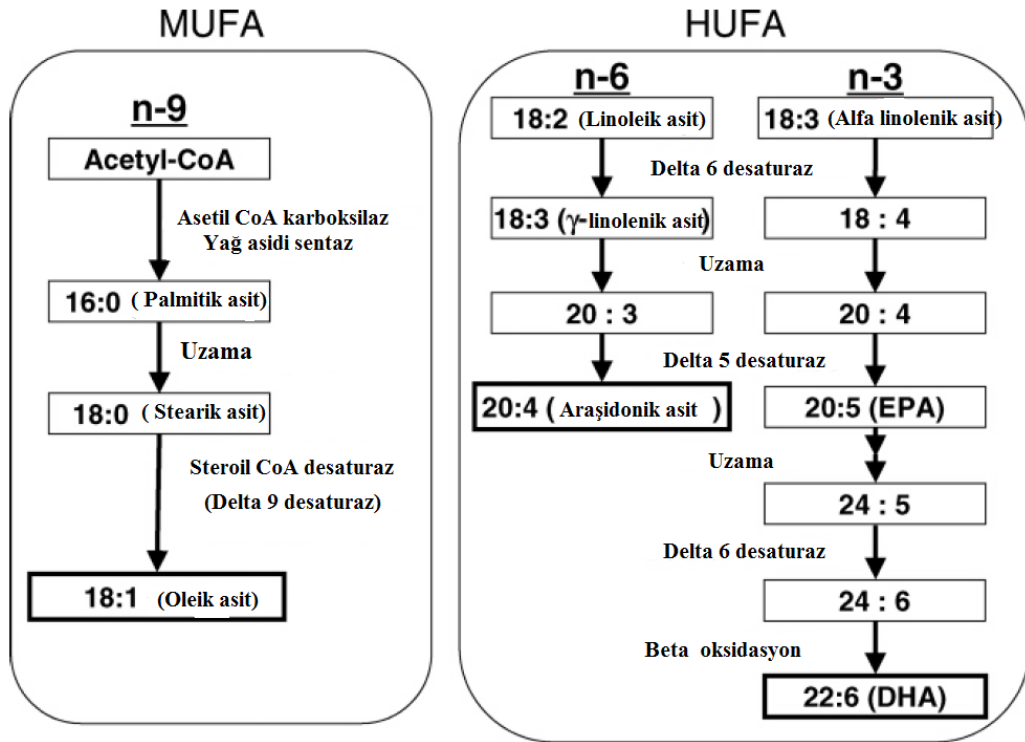
İyonize edici radyasyona bağlı hücre ölümünün başlıca nedeni nükleik asitlerin reaktif oksijen türleri ile reaksiyonudur. Reaktif oksijen türleri DNA çift sarmalının ayrılmasına veya nükleik asit baz değişimlerine neden olabilir. Bu da kromozal mutasyonlar ve sitotoksosite ile sonuçlanır (Frei, 1994). OH[•] radikali, deoksiriboz ve bazlarla kolayca reaksiyona girer ve değişikliklere yol açar. Eğer OH[•] radikali DNA'nın yakınında meydana gelirse pürin ve pirimidin bazlarını hasara uğratarak mutasyonlara neden olabilir. OH[•] radikali, nükleik asitlerde bulunan doymuş karbon atomlarından hidrojen atomu koparma veya çift bağlara hidrojen atomu ekleme ile sonuçlanan tepkimelere girer. Singlet oksijenin nükleik asitlerle tepkimeye girme yeteneği daha sınırlıdır. Süperoksit anyonu güçlü bir oksitleyici olduğundan, guanin gibi yüksek elektron yoğunluklu bölgeler içeren moleküllerle daha kolay tepkimeye girer (Yanbeyi, 1999; Halliwell ve Gutteridge, 1999). Aktive olmuş nötrofillerden kaynaklanan hidrojen peroksit membranlardan kolayca geçerek ve hücre çekirdeğine ulaşarak DNA hasarına, hücre fonksiyon kaybına hatta hücre ölümüne yol açabilir (Özşahin, 2010; Taşdemir, 1997). Reaktif oksijen türlerinin etkileri sonucu DNA'da oluşan oksidatif hasarın kanser, yaşlanma bazı hastalıklar ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Frei, 1994; Winrow vd., 1993).

1.7. Yağ Asitleri

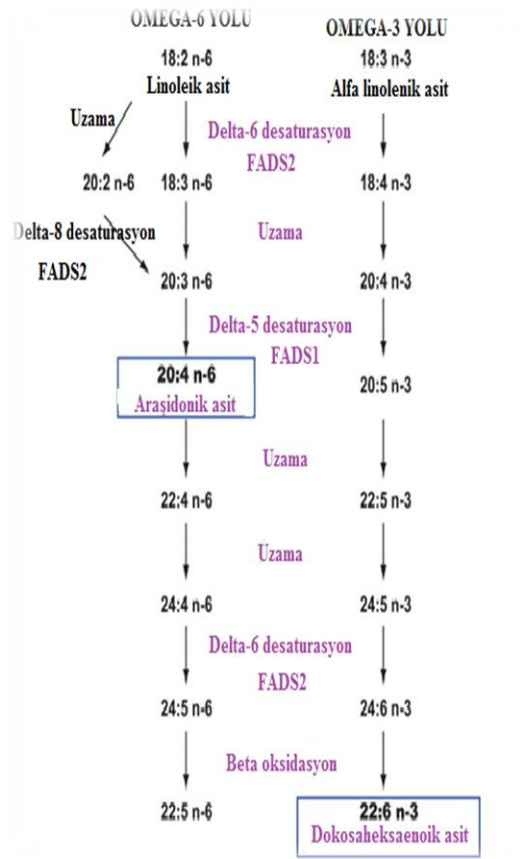
İnsanların da içinde yer aldığı memelilerde iki farklı yağ asidi metabolizması aktif olarak bulunmaktadır. Bunlardan birincisi vücuttaki karbohidrat ve aminoasit öncüllerinden *de novo* olarak sentezlenen ve doku fosfolipidleri ile depo lipitlerinde bulunan palmitik, palmitoleik, stearik, oleik, eikosenoik, dokosanoik ve lignoserik asit ve nervonik asitler; ikincisi linoleik ve linolenik asitler ile başlayan esansiyel yağ asidi metabolizmasıdır. Linoleik ve linolenik asit, özellikle karasal ortamda yaşayan organizmalar için Δ^{-12} desaturaz ve Δ^{-15} desaturaz enzimleri bulunmadığı için *de novo* olarak sentezlenemez, ancak besinlerle vücuda alınır (Tvrzicka vd., 2002; Duplus ve Forest, 2002).

Memelilerin dokularında, doymamış yağ asidi sentezini sağlayan enzim sistemi 9. ile 10. karbon atomları arasında sonlanmaktadır. 10. karbondan daha ileri çift bağ girişini sağlayan enzim sistemi, *de novo* olarak sentezlenen yağ asitleri için söz konusu değildir. Lipit biyosentezinin en önemli bölümünü oluşturan *de novo* yağ asidi sentezi, hücredeki homeostasiyi sağlamada ve hücrenin yaşamı açısından çok önemlidir (Voet vd., 1999; Nelson ve Cox, 2000).

Hücre yaşamını devam ettirebilmek için değişik kaynaklardan karbohidrat, protein ve yağ içerikli besinleri almak zorundadır. Özellikle bu moleküllerden karbohidratlar hücre için tercih edilen yakıt molekülleridir. Hücre kendisi için gerekli olan ATP molekülünü sentezledikten sonra, geriye kalan karbohidratların bir kısmını karaciğer ve kas dokusunda glikojen olarak depolar ve sonra geriye kalan kısmı *de novo* yağ asidi sentezine yönlendirmektedir (Gürdöl ve Ademoğlu, 2006).



Şekil 11. Memelilerde doymamış yağ asidi sentezi (Nakamura ve Nara, 2004'den alınmıştır)



Şekil 12. Yağ asidi sentez yolları

Yağ asidi sentezinde hız sınırlayıcı enzim, asetil CoA karboksilaz olup, indirgeyici molekül NADPH'tır. Bu enzim insülin hormonu etkisi altında olup, insülin tarafından aktive edilmektedir. Mitokondriden sitosole sitrat ile taşınan asetil CoA, asetil CoA karboksilaz enzimi tarafından bir CO₂'in eklenmesiyle malonil CoA oluşur ve bu şekilde yağ asidi sentetaz enzimi de aktif hale getirilir. Yağ asidi sentetaz enziminin aktivitesi sonucunda asetil CoA ile başlayan sentez sonunda 16 karbonlu palmitoil CoA ve daha sonra palmitik asit (16:0) oluşumu ile sonlanır (Şekil 11). Bu şekilde gerçekleşen olay lipogenez olarak adlandırılır. Lipogenez karaciğer, yağ doku, meme bezi ve böbrek dokusunda aktif bir şekilde gerçekleşir. Lipogenez'in son ürünü olan palmitik asit mitokondri, endoplazmik retikulum, peroksizom ve mikrozomlarda iki karbonlu birimlerin yağ asidi zincirine eklenmesiyle 24 karbonlu lignoserik aside kadar farklı yağ asitlerinin oluşumu sağlar. Doku hücrelerinde *de novo* olarak sentezlenen palmitik, stearik, oleik asit gibi yağ asitleri aynı zamanda besinlerle alınarak hücre yapısına katılır. Yağ asitlerinin doymamış formu olan palmitoleik ve oleik aside dönüşümünü katalize eden enzim steroil CoA desaturaz (Δ -9) dır. Yapılan çalışmalarda steroil CoA desaturaz (SCD), memelilerin

birçok dokusunda bulunduğu saptanmıştır. Esansiyel yağ asidi metabolizması bütün dokularda linoleik ve linolenik yağ asitleri ile başlar. Bu yağ asitlerini metabolizması zincir uzatılması ve hidrokarbon zincirine çift bağ girişini sağlayan enzimlerin aktivitesiyle devam eder. Memelilerde Δ^{-12} ve Δ^{-15} enzimleri bulunmadığı için bu yağ asitlerini sentezleyemezler. Bunlar besin yoluyla memeliler tarafından alındığı için esansiyel yağ asidi olarak bilinir. Bu yağ asitleri Δ -6 desaturaz ve Δ -5 desaturazın aktivitesiyle, linoleik, eikosadienoik (20:2, n6), araşidonik, dekosadienoik (22:2, n6), dekosatetroenoik (22:4, n6) ve dekosapentaenoik asit (22:5, n6) gibi daha uzun zincirli ve çoklu doymamış yağ asitlerinin meydana gelmesini sağlar (şekil 11 ve 12) (Tvrzicka vd., 2002; Brener, 2000; Nakamura ve Nara, 2004).

1.8. Badem

Badem (*Prunus dulcis*), gülgiller (Rosaceae) familyasından meyvesi yenebilen küçük bir ağaç türüdür ve badem bu ağacın meyvesidir. şeftali ile birlikte *Prunus*'un alt cinsi *Amygdalus*'un içinde yer alır. *Prunus* cinsinin diğer üyelerinin (örneğin erik ve kiraz) aksine meyve tatlı, etli dış çevreye sahip değildir. Bunun yerine derimsi bir örtü ile kaplıdır ve bunun içinde, sert bir kabuk ile kaplı, yenilebilir çekirdek kısmı bulunur. Bu kısım kuru yemiş olarak tüketilir.

Badem ilk olarak Ortadoğu' da yetiştirilmiş, buradan Avrupa ve Kuzey Amerika'ya yayılmıştır. Dünya kabuklu meyve üretiminde önemli bir yeri olan badem yetiştiriciliği ülkemizde de giderek yaygınlaşmaktadır. Başlangıçta sadece Ege, Akdeniz ve Doğu Anadolu bölgeleri ile sınırlı kalan badem yetiştiriciliği, son yıllarda diğer bölgelerden de fidanlıkların eklenmesiyle genişlemektedir. Güç şartlara adaptasyon yeteneğinin olması ve pazardaki yüksek talep, badem yetiştiriciliğini cazip hale getirmektedir. Geniş ölçüde tohumla üretimi yapılan badem, yeşil kabuklu çağla devresinden itibaren tüketilen bir meyve türüdür.



Şekil 13. Badem çiçekleri



Şekil 14. Ağaçta bulunan olgunlaşmış bademler



Şekil 15. Tüketilmeye hazır olgunlaşmış bademler

Bu haliyle şubat sonu ve mart başında piyasaya ilk çıkan erken yazlık meyve türü olan badem, içinin tam gelişmiş ve sertleşmiş olduğu devredeki haliyle tüketim açısından daha fazla önem kazanır. Badem ve badem yan ürünlerinin gıda, şekerleme ve kozmetik sektörlerinde kullanılması, badem sektörünün önemini arttırmaktadır. Ülkemiz toplam meyve üretiminin % 6,4'ünü sert kabuklu meyveler oluşturmaktadır. Sert kabuklu meyve türleri arasında ağaç sayısının % 1,2'sini ve üretim miktarının % 4,3'ünü badem oluşturmaktadır.

Yenebilen tatlı badem tohumları çerez olarak tüketilir ayrıca, çeşitli yiyeceklerin hazırlanmasında, badem yağı ve badem unu yapımında kullanılır. Acı bademler, kozmetik sanayinde katkı maddesi ve kokulandırıcı olarak kullanılır (Anonim, 2003).

Badem meyvesinde % 5 su, % 9 protein, % 54 yağ, % 20 karbohidrat ve % 3 oranında kül bulunmaktadır. Ayrıca kalsiyum, fosfor, demir, sodyum, potasyum, magnezyum elementleri ve tiamin, riboflavin, niasin ve A vitamini bulunur. Tatlı badem tohumlarında az miktarda protein, demir ve kalsiyumla birlikte yüksek oranda yağ bulunur. Acı badem ağız yoluyla alındığında göğüs yumuşatıcı, öksürük kesici etkisi olmakla birlikte, yüksek dozda alındığında zehirlenme etkisi ortaya çıkarır. Türkiye'de kabukları soyulup taze olarak ya da kavrularak yenilmesinin yanı sıra, pasta, şekerleme ve tatlılarda yaygın olarak kullanılır (Öztekin, 2006).



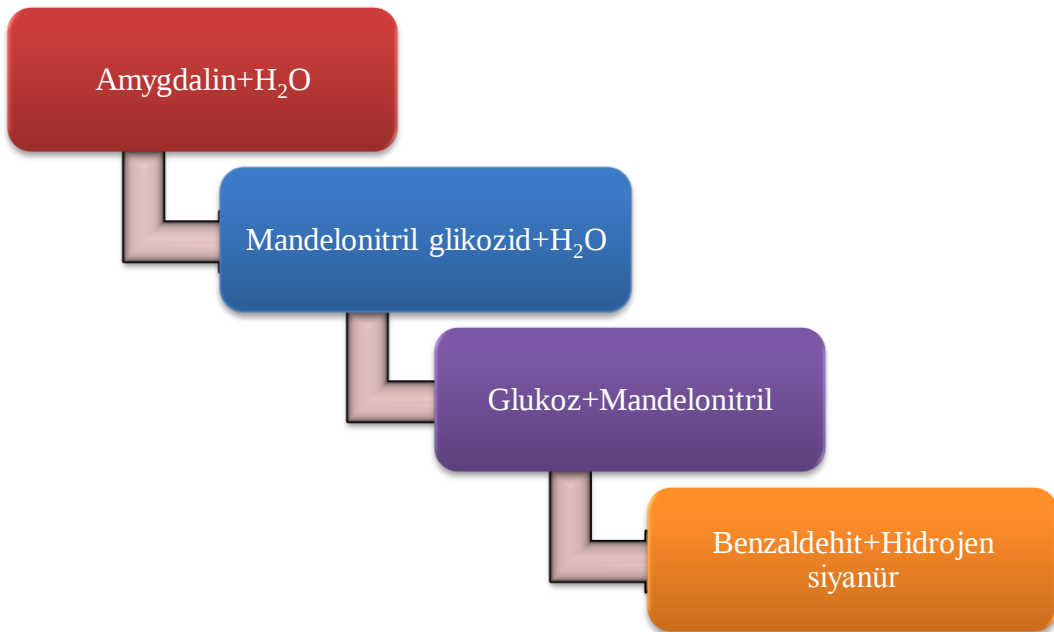
Şekil 16. Badem çekirdekleri

Badem ağacının meyvesi çekirdeğidir ve üç çeşit badem çekirdeği bulunmakta bu çekirdeklerin bir kısmı acı, bir kısmı tatlı, bir kısmı da hem acı hem de tatlıdır. Bademler aslında tatlı badem (*Prunus amygdalus dulcis*) ve acı badem (*Prunus amygdalus amara*) olmak üzere iki ana kategoride değerlendirilir ve ticari olarak yetiştirilir. Acı bademin çiçekleri pembe renkli iken, tatlı bademin çiçekleri beyaz renklidir. Çiçek renklerinden dolayı bademlerin acı mı yoksa tatlı mı olduklarına bakılarak anlaşılabilir (Rao ve Lakshmi, 2012).

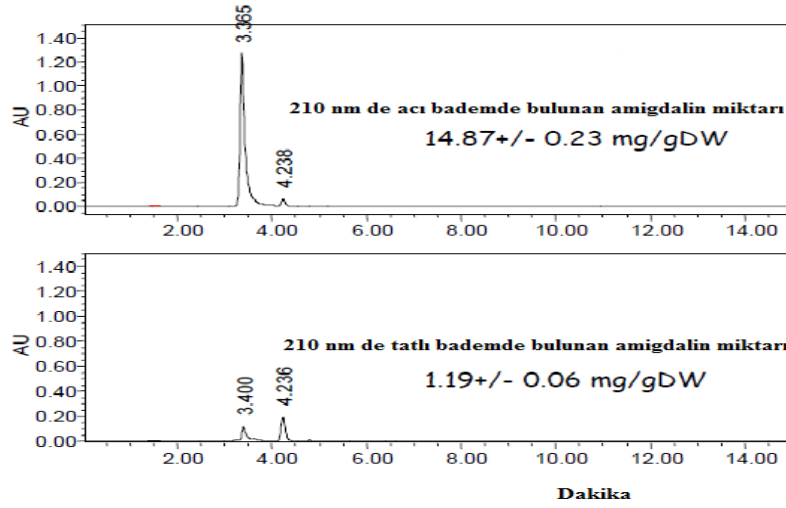
Badem çok eski zamanlardan beri şifalı bitki olarak kullanılmaktadır. Badem yağı presleme yöntemiyle elde edilmektedir. Yağda % 3-5 oranında syanojen glukozit olan amygdalinin bulunduğu bununda son yıllarda kanser tedavisinde kullanıldığı ifade edilmiştir. Badem yağı pomat ve burun damlalarında yağ kaynağı olarak aynı zamanda saçların bakımında da kullanılmaktadır. Acı badem parfümeri sanayisinde eterik yağ elde etmede kullanıldığı ve ayrıca acı badem yağının iyi bir koku ve tat giderici ve aynı zamanda dezenfektan özelliği olduğu bilinmektedir. Aynı zamanda modern tıpta ağrı kesici ve hafif uyuşturucu olarak kullanılmaktadır. Acı bademin kendisi veya yağı hemoroit ve vücuttaki çatlakların tedavisinde ağrı kesici, idrar söktürücü, öksürük kesici, göğüs yumuşatıcı, karaciğer ve böbrek ve dalağın gözeneklerini açıcı ve barsak kurtlarını düşürücü özeliği olduğu ifade edilmiştir (Dara, 2006; Baydar, 2006; Maranki ve Maranki, 2008). Ayrıca acı bademin kalp, böbrek ve üriner sistem hastalıkları ile diyabet tedavisinde kullanıldığı ifade edilmiştir (Tuzlacı ve Erol, 1999; Tuzlacı ve Şenkardeş, 2011; Patel vd., 2012). Acı bademin bazı tıbbi etkileri bulunmasına karşın aşırı kullanımının zehirlenmelere (siyanür zehirlenmesi) yol açabileceği rapor edilmiştir (Saz vd., 2009).

Amygdalin, 1830 yılında acı bademde bulunmuş olan bir glukozid türüdür vücutta benzaldehit ve hidrojen siyanüre dönüşebilen bir maddedir. Asit ortamda daha yavaş hidroliz olur. Bu nedenle amygdalin içeren çekirdekler, mideden duodenuma geçerken alkali ortam olduğu için, hidrolizle birlikte hidrojen siyanür ortaya çıkmaktadır. Siyanür, toksik etkisini demir iyonunun ferrik (Fe^{+3}) formuna bağlanarak gerçekleştirir. Vücutta 40 enzim sistemini inaktive ettiği bildirilmiştir. Bunlardan en önemli olanı sitokrom oksidaz sistemidir. Sitokrom oksidaz sistemi elektron transportunda sitokrom a-aa3 kompleksini içermektedir. Siyanür bu enzim kompleksine bağlanınca, elektron transportunu inhibe eder ve moleküler oksijen bloke olur. Oksidatif metabolizma ve fosforilasyon bozulur. Oksijenin hücresel tüketiminin azalmasıyla, periferel dokularda oksijen basıncı artmaya başlar. Siyanür, oksijen yokluğuna benzer fizyolojik etkilerle kendini göstermektedir. Oksijen dokulara normal olarak ulaşmakta, ancak burada tüketilememesine bağlı olarak, bir histotoksik hipoksi ortaya çıkmaktadır. Siyanür organizmada siyanat ve tiyosiyanata oksitlenmektedir. Düşük dozlarda, sülfür transferaz'ın (rodenaz) etkisiyle tiyosiyanata (SCN) dönüşerek idrarla atılmaktadır (Renklidağ ve Karaman, 2003).

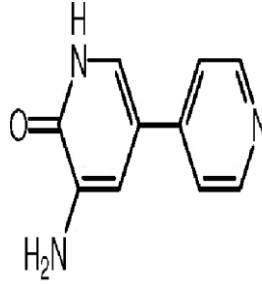
Amygdalinin kanseri önleyici etkisinin olduğu, kanseri önlemeye yardımcı bir diyetle kullanıldığı ifade edilmektedir. Kansere karşı etkisi, kanserli hücrelere saldırıp onları yok eden hidrojen siyanür (HCN) üretmesinden kaynaklanır. Amygdalinin etkisini tanımlamak üzere yapılan araştırmalarda çelişkili sonuçlar ortaya çıkmıştır. Laetrile, amygdalinin ticari adıdır ve amygdalin hala sınırlı miktarda da olsa alternatif tıpta kullanılmaktadır. Geleneksel Çin tıbbında astım, aplastik anemi ve tümör tedavisinde yaygın olarak kullanıldığı bildirilmiştir (Culliton, 1973; Fukuda vd., 2003).



Şekil 17. Amygdalinden benzaldehit ve hidrojen siyanür oluşumu



Şekil 18. Acı ve tatlı bademde bulunan amygdalin miktarı (www.klil.org'dan alınmıştır. 04.17.2013)



Şekil 19. Amygdalinin moleküler yapısı

1.9. Çam

Çam ağacı, Pinaceae (çamgiller) familyasından *Pinus* cinsinden orman ağaçlarını içeren iğne yapraklı türlere verilen addır. Çam Türkiye'nin hemen hemen her bölgesinde yetişir. Türlerin çoğunda gövde kabuğu kalın, pürüzlü ve çatlaklıdır. Çam ağaçları kuraklığa dayanıklı olmakla birlikte, iyi gelişip çoğalabilmeleri için temiz hava ve bol ışık gerekir. Çok çeşitli yüksekliklerde yetişen 10-20 metre yüksekliğinde, kışın yapraklarını dökmeyen, genellikle ormanlar teşkil eden iğne yapraklı ağaçlardır. Açık tohumlu bitkilerin kozalaklılar sınıfındandır. Çam ağaçlarının 90 kadar türü vardır. Genellikle Kuzey Yarım Kürenin ılıman bölgelerinden tropik bölgelerin yüksek dağlarına kadar çok geniş bir yayılma alanı gösterdiklerinden, çok çeşitlilik gösterirler. Çam türlerinin kurak yetiştirme yerlerinde de yetişmelerinin ve kurak toprakların ağacı olmalarının sebebi, iğne yapraklarının sert ve kalın epidermis tabakasından meydana gelmesi, uzun kök sistemleri ile derin toprak katlarının neminden faydalanmalarıdır. Çamların toprak yönünden istekleri

azdır. Onun için diğer ağaçların yetişmediği topraklarda kolaylıkla yetişebilirler. Fakat kurak, kumlu, çakıllı topraklarda yetişen pek çok çam türleri olduğu gibi, asitli topraklarda ve hatta bataklıklarda yetişenler de vardır. Kabuk ve odun kısmında reçine bulunur. Yapraklar iğnemsî, uzun veya kısa, sert ve koyu yeşil renklidir. Ülkemizde beş çam ağacı türü tabii olarak bulunmaktadır: Kızılçam (*Pinus brutia*), Halepçanı (*P. halepensis*), karaçam (*P. nigra*), fıstıkçanı (*P. pinea*), sarıçam, (*P. silvestris*) (Kızılaslan ve Sevgi, 2013).

1.9.1. Türkiye’deki Çam Türleri

- ❖ **Kızıl çam (*P. brutia*):** Yayılma alanı yalnız Güney İtalya, Balkan Yarımadası, Batı ve Güney Anadolu kıyı bölgeleridir. Toroslarda geniş ormanlar meydana getirirler. Ülkemizde terebentin veya ham reçine istihsalı, diğer türlerde de bulunmakla beraber, daha elverişli ve randımanlı olmasıyla bu türden elde edilir.
- ❖ **Halep çanı (*P. halepensis*):** Akdeniz çevresi ülkelerinde, kıyı bölgelerinde, özellikle kumsal yerlerde yetişir.
- ❖ **Kara çam (*P. nigra*):** İspanya’dan itibaren bütün Akdeniz çevresi ülkelerinde tabii olarak yetişen bu çam türünün, doğu sınırı Anadolu’dur. Kuzey Anadolu ormanlarında sarı çamın alt basamağında 800-1300 metreler arasında yetişir. Güney Anadolu’da ise kızılçam ormanlarının üstünde, sedir ormanlarının altında yer alır.
- ❖ **Fıstık çanı (*P. pinea*):** Bu çam türü, şemsiyeye benzer bir büyüme gösterir. Bu tür de Akdeniz çevresi ülkelerinde yetişir. Türkiye’de Antalya Aksu Irmağı-Manavgat arası ve Bergama Kozak nahiyesinde topluluklar meydana getirir. Vatani muhtemelen Doğu Akdeniz çevresidir. Kozalakları ikişer ikişer ve karşılıklı olarak çıkar. Kozalaklardan elde edilen oldukça büyük tohumlarına “çamfıstığı” denir. Besin olarak kullanılır. Bol miktarda yağ taşır. Ortalama olarak bir ağaçtan 120 kg kozalak ve bundan da 6-8 kg temiz iç fıstık elde edilir.
- ❖ **Sarıçam (*P. silvestris*):** Avrupa’da ve Sibirya’da geniş bir yayılma alanı olan sarıçamın, Türkiye’de Türk-Rus sınırından itibaren batıya doğru uzanan ve 38. enlem dairesi dolaylarına kadar inen bir yayılma alanı vardır. Bu bölgelerde dağların yüksek yerlerinde ağaç sınırı 1800-2000 metreye kadar çıkabilen rakımlarında görülür. Gövdelerinden, yaralanması suretiyle reçine elde edilir (URL-1).



Şekil 20. Çam ağacı

Çam ile çam yağı balgam söktürücü, sakinleştirici, ağrı ve öksürük kesici, göğüs yumuşatıcı olarak kullanılmaktadır. Aynı zamanda solunum ve idrar yolları rahatsızlıkları ile cilt hastalıklarında kullanılabildiği, ayrıca bronşit, nezle sinüzit, grip ve astım tedavisinde de faydalı olduğu ifade edilmiştir (Dara, 2006; Maranki ve Maranki, 2008). Çam, Akdeniz ve İran-Turan bölgelerinin en yaygın tıbbi bitkilerinden biridir. Çam solunum sistemi ile idrar yolları rahatsızlıklarında antiseptik etkileri nedeni ile Türk halk

tibbında uzun yıllardan beridir kullanılmaktadır (Tuzlacı ve Erol, 1999). Türkiye’de çam türlerinde elde edilen drogların özellikle antiseptik, balgam sökücü, solunum ve üriner sistem hastalıkları, romatizma ağrıları ve cilt hastalıklarında kullanılmaktadır (Baytop, 2001; Kızıllarslan ve Sevgi, 2013). Yapılan bir çalışmada çam yapraklarında bulunan uçucu yağların yatıştırıcı, ağrı kesici, ateş düşürücü ve anti-enflamatuar etkileri bulunduğu (Li vd., 1991), başka bir çalışmada ise *Pinus pinaster*’ den elde edilen ekstrakta bulunan antosyaninlerin anti-enflamatuar etkilere sahip oldukları ortaya çıkmıştır (Blazso vd., 1997).

Bitkisel yağlar tohumlardan elde edilebilmektedir. Bu yağlar farklı presleme teknikleri, farklı çözücülerin kullanılması ya da her iki yöntemin birlikte kullanılması neticesinde elde edilmektedir. Elde edilen ham yağlar bir dizi fiziksel ve kimyasal yönetime tabi tutularak saflaştırılması sağlanmaktadır. Çeşitli kaynaklardan elde edilen çok sayıda bitkisel yağlar bulunmakta ve bu yağların en önemli kısmını yağlı tohumlardan elde edilenleri oluşturmaktadır (Bennion, 1995). Elde edilen yağlar çeşitli amaçlar için, örneğin besin, ilaç ve kozmetik endüstrisinde ham madde olarak kullanılmaktadır.

1.10. Antioksidanlar

Antioksidanlar düşük konsantrasyonlarda okside edilebilen ve diğer bir substratın oksidasyonunu azaltan veya engelleyen yani oksidasyona karşı mücadele eden maddelerdir (Çaylak, 2011). Serbest radikallerin neden olduğu oksidasyonları önleyen, serbest radikalleri yakalama ve stabilize etme yeteneğine sahip maddelere “antioksidan” adı verilir (Elliot, 1999). Antioksidanlar mekanizmalarına göre, birincil ve ikincil antioksidanlar olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Birincil antioksidanlar; mevcut radikallerle reaksiyona girerek bunların daha zararlı formlara dönüşmelerini ve yeni serbest radikal oluşumunu önleyen bileşiklerdir. Birincil antioksidan kategorisinde yer alan süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GSH Px) ve katalaz gibi enzim sistemleri serbest radikalleri yok etme yeteneğindedir. Bu enzimler genel olarak serbest radikallerin DNA, proteinler ve lipidler gibi hücrel bileşenlere zarar vermesini sınırlandırmak suretiyle bir hücrel bölgeden diğerine geçişini de önleyebilmektedirler (Diplock, 1998). İkincil antioksidanlar ise; oksijen radikalini yakalayan ve radikal zincir reaksiyonlarını kıran C ve E vitamini, ve polifenoller gibi bileşiklerdir (Ou vd., 2002). Antioksidanlar, dört farklı mekanizma ile oksidanları etkisizleştirir (Memişoğulları, 2005):

- ❖ **Temizleme (Scavenging) etkisi:** Oksidanları zayıf bir moleküle çevirme şeklinde olan etki.
- ❖ **Baskılama (Quencher) etkisi:** Bu etki, oksidan maddelere bir hidrojen aktararak etkisiz hale getirme şeklinde olmaktadır ve çoğunlukla flavonoidler tarafından yapılmaktadır.
- ❖ **Onarma etkisi:** Oksidanların oluşturduğu hasarı ortadan kaldırma şeklinde olan etki. Glutasyon en önemli onarıcı antioksidandır.
- ❖ **Zincir koparma etkisi:** Oksidanları bağlayarak fonksiyonlarını engelleme şeklinde olan etki. Bu etki hemoglobin ve E vitamini tarafından yapılır.

1.10.1. Bazı Antioksidan Moleküller

1.10.1.1. Süperoksid Dismutaz (SOD)

Hücrel SOD çeşitli prostetik gruplar taşıyan metalloenzimlerin bir grubudur. Süperoksid dismutaz, süperoksit anyonunu ($\cdot\text{O}_2^-$), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve oksijene dönüşümünü katalize ederek bu radikallerin etkisini azaltmaktadır. Süperoksit anyonu ($\cdot\text{O}_2^-$) da, hidrojen peroksit gibi bir oksidan olarak çoğu organik bileşikle direkt olarak etkileşime girmez, ancak muhtemelen daha reaktif ve yüksek toksisiteye sahip oksijen türlerinin oluşumuna katkı sağlamaktadır (Larson, 1988). SOD, süperoksit bir elektron vererek H_2O_2 'ye indirgerken; katalaz ve glutasyon peroksidaz (GPx) ise H_2O_2 'yi suya indirger. SOD'un antioksidan etkisi süperoksit ile Fe^{3+} 'ün, Fe^{2+} 'ye indirgenmesi sonucunda hidroksil radikalının oluşmasının engellenmesi şeklindedir (Baskin ve Salem, 1997; Çaylak, 2011).

1.10.1.2. Katalaz ve Peroksidaz

Hayvansal organizmaların özellikle karaciğer ve eritrositlerinde yoğun olarak bulunur. CAT ve glutasyon peroksidaz (GPx), hidrojen peroksidi su ve moleküler oksijene indirgemektedirler (Garewal, 1997). Hidrojen peroksit (H_2O_2), biyolojik önemi olan moleküllerin çoğu ile spesifik olarak reaksiyona girmemekle birlikte $\cdot\text{OH}$ radikali gibi daha reaktif oksidanların oluşumunda bir ön madde olarak rol oynamaktadır. Peroksidazlar da katalazla aynı özelliklere sahiptir (Larson, 1988).

1.10.1.3. Glutasyon Peroksidaz (GPx)

Glutasyon redoks döngüsü, hücre içi hidroperoksitlerin indirgenmesinde merkezi rol oynamaktadır. GPx, dört atom selenyum bağladığından dolayı seleno-sistein bileşiği sınıfına girer ve katalitik aktivitesini bu özelliği sağlar. Ko-substrat olarak glutatyon gereksinim duyar. GPx, glutatyonu okside ederek H_2O_2 'yu H_2O 'ya indirgemektedir. Glutasyonun okside formunun (GSSG) tekrar indirgenmiş glutasyon (GSH)'a indirgenmesi ise glutasyon redüktaz (GR) tarafından sağlanır. GPx, aktivitesi için selenyum mineraline ihtiyaç duymaktadır (Garewal, 1997).

1.10.1.4. Glutasyon

Tiyol grubu taşıyan bir tripeptid olan glutasyon, serbest radikallerin yıkıcı etkilerini önleyen veya azaltan transferazlar, peroksidazlar gibi birçok enzimin substratı olarak görev yapmaktadır. Suda çözünebilen ve birçok hücrede çok yüksek konsantrasyonda bulunan glutasyon, biyolojik membranları lipid peroksidasyonuna karşı korumaktadır (Di Mascio vd., 1991). Glutasyon (GSH) aynı zamanda hücre içinde tekli oksijen (1O_2), süperoksit anyonu ($\cdot O_2^-$), hidroksi ($\cdot OH$) radikali gibi birçok zararlı oksidanlarla enzim katalizi olmaksızın reaksiyona girmektedir (Larson, 1988). Vücutta direk olarak sistein, glisin ve glutamattan sentezlenmektedir. GSH redoks döngüsünün bir substratı olarak, hidroksil radikalleri ile singlet oksijenin temizlenmesinde etkilidir. Direk olarak serbest radikalleri temizlemesinin yanı sıra; GPx ile birlikte enzimatik olarak da etki gösterir. GSH hücrelerde enzim ve diğer hücresel bileşenlerin redükte halde tutulmamaları için hayati rol oynar. GSH en çok karaciğerde sentezlenir (Maher vd., 2008).

1.10.1.5. Glutasyon Redüktaz

Yükseltgenmiş glutatyonu indirgenmiş hale çeviren 2 alt birimden oluşmuş bir dimerdir. Her bir alt ünite; NADPH bağlayan, FAD bağlayan ve ara yüz olmak üzere 3 tane yapısal alan içerir. Glutasyonun indirgenme reaksiyonu sırasında sıklıkla elektronlar NADPH'dan FAD'ye transfer edilir. Daha sonra alt birimlerdeki iki sistein arasında bulunan disülfid köprüsüne transfer edilmek suretiyle okside glutatyonla aktarılmış olur (Cherubini vd., 2005).

1.10.1.6. Glutatyon S-Transferaz (GST)

Özellikle araşidonik asit ve linoleat hidroperoksitleri olmak üzere lipid peroksitlerine karşı GST'lar selenyumdan bağımsız GSH-Px aktivitesi göstererek bir savunma mekanizması oluşturur. Glutatyon S-Transferazın antioksidan fonksiyonunun yanında karaciğerde sitokrom P-450 enzim sistemi ile detoksifikasyona katkıda bulunur (Fernandez ve Simitzu, 1991).

1.10.1.7. Alfa tokoferol (Vitamin E)

Hücrelerde bulunan ve yağda çözünen önemli bir antioksidandır. Doğada yan zincirlerinin doyurulması ve metilasyonla birbirinden farklı 8 tip E vitamini bulunmaktadır. Plazmada baskın olarak bulunan ve en yüksek antioksidan aktiviteye sahip olanı, α -tokoferoldür. Barsakta emildikten sonra şilomikronlar ile lenfle taşınarak kan dolaşımına geçerek yağ dokusunda depolanır. Vitamin E, bir vitaminden çok, bir antioksidan olarak tarif edilmiştir. Çünkü diğer vitaminler enzimatik reaksiyonlarda kofaktör olarak rol alırken vitamin E'nin böyle bir özelliği yoktur (Baskin ve Salem, 1997). E vitamini hücre membranı ile membranda bulunan fosfolipitleri oksidatif hasara karşı korumada önemli rol oynamaktadır. Lipofilik özelliği nedeniyle hücre membranının yapısına katılabilmektedir (Gey vd., 1991; McNeil vd., 2004).

1.10.1.8. Retinol (Vitamin A)

Karotenoidler, sebze ve meyvelere renk veren maddelerdir ve vitamin A öncülleri olarak antioksidan etkileri vardır. En önemlileri α -karoten, β -karoten, likopendir. Bunlardan β -karoten, iki molekül A vitamininin (retinol) birleşmesinden oluşmuştur. Diyetteki β -karoten ince barsak mukozası tarafından emilirken retinole çevrilmektedir. β -karotenin antioksidan etkisi singlet oksijeni yakalaması, serbest radikalleri temizlemesi ve hücre membran lipitlerini oksidatif hasara karşı korumasının yanında diğer reaktif oksijen türlerini de etkisiz hale getirmesidir (Baskin ve Salem, 1997; Çaylak, 2011).

1.10.1.9. Askorbik asit (Vitamin C)

Suda çözünebilen sebze ve meyvelerde bulunan bir antioksidandır. İnsanlar L-glukanolakton oksidazın eksikliği nedeniyle d-glukozdan 1-askorbik asidi sentezleyemezler ve bu nedenle gıdaları ile almak zorundadırlar (Baskin ve Salem, 1997). Suda çözünebilen zincir kırıcı özelliği nedeniyle detoksifikasyon metabolizması esnasında meydana gelen serbest radikalleri ve reaktif oksijen türlerini etkisiz hale getirir (Carr vd., 2000). Ayrıca askorbat, süperoksit ve hidroksil radikalleri ile kolayca reaksiyona girer (Baskin ve Salem, 1997).

1.10.1.10. Fenolik Bileşikler

Bu bileşikler arasında yer alan flavanoidler, tanninler, hidroksisinamik esterleri ve lignin bitkilerin yapısında bol miktarda yer alır. Antioksidan özelliklerini, iyi birer hidrojen veya elektron vericisi olmaları, zincir kırıcı özellikleri ve geçiş metalleri ile şelat oluşturmaları şeklinde gösterirler. Membranların akıcılığını azaltarak ve lipitlerin yer alış sırasını düzenleyerek ve serbest radikallerin hücreye difüzyonunu engelleyerek peroksidasyon reaksiyonlarını keserler (Paganga vd., 1999).

Tablo 3. Bazı antioksidanların sınıflandırılması (Çaylak, 2011'den alınmıştır)

Antioksidan Enzimler	Rolü
Superoksit dismutaz (SOD)	Süperoksit radikalini hidrojen peroksit'e dönüştürür.
Katalaz (CAT)	H ₂ O ₂ 'yi H ₂ O'ya çevirir. Peroksizomlarda bulunur
Glutasyon peroksidaz (GPx)	H ₂ O ₂ ve lipit peroksitlerini etkisizleştirir. Selenoprotein, daha çok sitozolde, GSH kullanır.
Antioksidan Vitaminler	Rolü
Alfa tokoferol	Lipit peoksidasyonunu kırar. Lipit peroksitlerini süperoksit ve hidroksil radikalini temizler. Yağda çözünür
Beta karoten	Peroksi radikalleri ile süperoksit ve hidroksil radikalini temizler. Geçiş metallerini bağlar. Yağda çözünür
Askorbik asit	Direkt olarak süperoksit ve hidroksil radikali ile H ₂ O ₂ 'yu temizler. Nötrofiller tarafından uyarılan antioksidanları etkisizleştirir. Vitamin E'nin rejenerasyonunu sağlar. Suda çözünür.

1.11. Önceki Çalışmalar

Parveen vd., (2013), STZ vererek diyabet oluşturdukları sıçanlara uyguladıkları Piknogenol® (çam kabuk ekstraktında bulunan bir fitokimyasal)'ün diyabet grubuna göre açlık kan glukoz düzeyi ile oksitlenmiş hemoglobin seviyesini azalttığı, amilaz, insülin ve hepatik glikojen düzeyini arttırdığını aynı zamanda nitrik oksit, tümör nekrosis- α ve interlökin-1 beta üzerinde olumlu etkiler gösterdiğini, oksidatif stres parametrelerinde oluşan artışları azalttığı ve antioksidan enzimler üzerinde olumlu etki gösterdiğini belirlemişler. Ayrıca karaciğer ve pankreas dokusunda yapılan histopatolojik ve immunohistokimyasal incelemelerin neticesinde piknogenolün bu dokularda diyabete karşı koruyucu etkiye sahip olduğunu ortaya çıkarmışlar.

Bagri vd., (2009), STZ vererek deneysel diyabet oluşturdukları sıçanlara uyguladıkları *Punica granatum* bitkisinin çiçek ekstraktının diyabetik sıçanlarda açlık kan glukoz, lipid profili, lipid peroksidasyon, enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidan parametreleri üzerinde yararlı etki gösterdiğini ifade etmişler.

Makni vd., (2011), oluşturdukları deneysel diyabet modelinde keten ve kabak çekirdeği karışımının etkisini inceledikleri çalışmalarında diyabetik sıçanlara uyguladıkları bu karışımın antioksidan parametreler üzerinde faydalı etkiler gösterdiği, aynı zamanda karaciğer enzimlerinden olan aspartat aminotransferaz ve alanine aminotransferazda görülen yükselmelerin önüne geçerek kontrol grubu değerlerine yaklaştırdığını belirlemişlerdir. Ayrıca bu karışımın diyabete özgü komplikasyonların önlenmesinde yararlı olabileceğini ifade etmişler.

Abdelmeguid vd., (2010), oluşturdukları deneysel diyabet modelinde *Nigella sativa* ve timokinonun etkisinin incelemişler. Elde ettikleri biyokimyasal ve ultrayapısal bulgulara göre hem çörek otu hem de timokinonun oksidatif strese karşı pankreasın bütünlüğünü koruyarak insülin salgısında artışa neden olduğunu rapor etmişler.

Anwer vd., (2012), tip-2 diyabet oluşturdukları sıçanlara *Withania somnifera* bitkisinin kökünü toz haline getirerek hazırladıkları sulu ekstraktı diyabetik sıçanlara uygulamaları neticesinde serum ve pankreas dokusunda lipid peroksidasyon düzeyinin

azaldığını, enzim ve enzim olmayan antioksidan sistemlerinin aktivitesinin arttığını, ayrıca kan glukoz düzeyinin azaldığını ve pankreas dokusunda yapılan histopatolojik incelemelere göre uygulanan bitki ekstraktının β -hücrelerinin sayı ve boyutunu koruduğunu tespit edilmişler.

Shivanna vd., (2013), diyabet oluşturdıkları sıçanlara uyguladıkları *Stevia rebaudiana* yaprağının hipoglisemik aktivite göstermesinin yanında streptozotosinin karaciğer ve böbreklerde neden olduğu hasarın düzeltilmesinde olumlu sonuçlar gösterdiğini ifade etmişler.

Arya vd., (2012), diyabetik sıçanlara uyguladıkları *Centratherum anthelminticum* çekirdeklerinin metanolik ekstraktının, serumda insülin, protein ve albümin düzeyini arttırdığı, kan glukoz, oksitlenmiş hemoglobin, lipit ve enzim aktivitesini normale döndürdüğünü ayrıca serum ve dokuda artmış olan MDA, tümör nekrosis faktör α (TNF- α), interlökin (İL)-1 β ve İL-6 düzeyini azalttığını tespit etmişler. Ayrıca, inflamasyon, oksidatif stres ve dislipidemi üzerinde etkili sonuçlar ortaya çıkardığı sonucuna ulaşmışlar.

Kamyab vd., (2010), yaptıkları çalışmada Walnut'un diyabetik farelerde kan glukoz düzeyini azalttığını rapor etmişler.

Orhan vd., (2006), diyabetik sıçanlar üzerinde *Vitis vinifera* yapraklarının sulu ekstraktının anti-diyabetik ve antioksidan aktivite gösterdiğini belirlemişler.

Orhan vd., (2013), yaptıkları diyabet çalışmasında *Cistus laurifolius* L. bitkisinin sulu ve etanolik ekstraktının karbohidratların sindiriminden sorumlu olan α -glukozidaz ve α -amilazın aktivitesini engellediği bu nedenle kan glukoz düzeyini azalttığı, bu nedenle bitkinin yapraklarının diyabet hastalarında faydalı olabileceğini ifade etmişler.

Aslan vd., (2010), Türkiye' de halk arasında kullanılan bazı tıbbi bitkilerin etanolik ekstraktlarının (*Cydonia oblonga* Mill., *Helianthus tuberosus* L. ve *Allium porrum* L.) deneysel diyabette faydalı sonuçlar gösterdiğini belirlemişler.

Gupta vd. (2012), *Moringa oleifera* bitkisinin metanolik ekstraktının oluşturdukları deneysel diyabet modelinde koruyucu, aynı zamanda antioksidan ve anti-diyabetik özellik gösterdiğini bu özelliğinin de sahip olduğu aktif bileşiklerin varlığından kaynaklanmış olabileceğini bildirmişler.

Taleb-Senouci vd., (2009), deneysel diyabette *Ajuga iva* bitkisinin sulu ekstraktının diyabetik sıçanların plazma, eritrosit ve dokuların antioksidan aktivite üzerinde düzenleyici etkiye sahip olduğu ileri sürülmüştür. Lipit peroksidasyon seviyesinde azalmaya, aynı zamanda antioksidan enzimlerin aktivitesinde artışa neden olduğunu belirlemişler.

Shukri vd., (2010), diyabetik sıçanlara verdikleri clove yağının kanda glukoz düzeyinin yükselmesini engellediğini, antioksidan enzimlerini aktivitesini düzelttiğini, lipit peroksidasyon düzeyini azalttığını, hipergliseminin neden olduğu oksidatif hasardan dokuları koruduğunu, aynı zamanda göz lensinde katarakt oluşumunu engellediğini araştırmacılar ifade etmişler.

Fararh vd., (2002), diyabetli hamsterlere verdikleri çörek otu yağının hipoglisemik aktivite gösterdiğini, kısmende olsa beta hücrelerinde insülin salınımını uyarak serumda insülin düzeyinin artmasına yol açtığını, ortaya çıkan bu verilere göre Tip-2 diyabet modellerinde çörek otu yağının insülinotropik (insülin salınımını uyarıcı) özelliğı olduğu ifade edilmiştir.

Sebbagh vd., (2009), STZ vererek diyabet yaptıkları sıçanlara verdikleri *Citrullus colocynthis* yağının, pankreasta bulunan beta hücre yoğunluğu üzerinde kısmende olsa koruyucu etki gösterdiği ya da hücre yoğunluğu üzerinde düzeltici etkileri olabileceğı öne sürülmüştür.

Ozkol vd., (2013), *Thymus vulgaris*, *Myrtus communis*, *Scolymus hispanicus* ve *Cinnamomum zeylanicum* bitki ekstraktlarının, diyabetin metabolizmada neden olduğu değişikliklere karşı koymada dikkate değer potansiyelleri olduğunu bildirmişler.

Eliza vd., (2009), *Costus speciosus* bitkisinden elde ettikleri eremanthin'in diyabetik sıçanlar üzerinde hipoglisemik ve hipolipidemik potansiyelinin olduğunu, bundan dolayı diyabetin tedavisinde ilaç olarak kullanılabileceğini rapor etmişler.

Arunachalam ve Parimelazhagan (2013), *Ficus amplissima*'nın antioksidan ve anti-diyabetik aktiviteye sahip olduğunu, bundan dolayı anti-diyabetik ve antioksidan ilaçların üretiminde bu bitkinin kullanılabileceği ifade edilmiştir.

Sonuç olarak, diyabet konusunda yapılan çalışma bulguları dikkate alındığında bitkiler ve bitkilerden elde edilen ürünlerin hipoglisemik aktiviteye sahip olduklarını, bu konuda yapılan çalışmaların önemli bilimsel dergilerde yer alması, bu konunun ne kadar önemli olduğunu göstermesinin yanında, diyabet gibi bazı kronik hastalıkların tedavisinde, medikal tedavinin, fitoterapi gibi alternatif tedavi yöntemleriyle desteklenmesi gerekliliğini gözler önüne sermiştir.

1.12. Amaç

Halk arasında diyabetli hastalar, kan şekerleri yükseldiğinde birkaç tane acı badem çekirdeği yedikleri zaman kan şekeri düzeylerinin azaldığını ifade etmektedirler. Bazı kaynaklarda acı bademin hiperglisemiye karşı kullanıldığı belirtilmektedir (Tuzlacı ve Şenkardeş, 2011; Maury vd., 2012). Aynı şekilde diyabet hastaları tarafından çam kabuğu ile çam yaprağından elde edilen ekstraktları ile çam yağının da kan şekeri düzeyi üzerinde benzer etkiler gösterdiği ileri sürülmektedir.

Bu çalışmada yukarıda ifade edilen bilgilerin bilimsel yönden hem gerçekliliğini ortaya çıkarmak, hem de çam ile acı badem yağlarının bazı biyokimyasal parametreler üzerindeki etkilerinin araştırılması için tasarlanmıştır.

2. MATERYAL ve METOT

2.1. Hayvan Materyali

Deneysel uygulamalar, Fırat Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra, çalışma standart deneysel hayvan çalışmaları etik kurallarına uygun olarak yürütüldü (Karar no: 05.05.2011/81). Deneylerde kullanılan Wistar albino cinsi sıçanlar, Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Merkezinden (FÜDAM) temin edildi. Sıçanlar, 22 ±3°C sıcaklıkta, %55 ±5 nisbi nem bulunan havalandırma sistemine sahip bir ortamda özel olarak hazırlanmış ve her gün altları temizlenen kafeslerde beslendi.

2.2. Kimyasal Maddeler ve Organik Çözücüler

Streptozotolin, Sodyum Sitrat, Oleik Asit (18:1, N 9), Linoleik Asit (18:2, N 6), Linolenik Asit (18:3, N 3), Trisbase ve Hidroklorik, Metanol, Asetonitril, n-Hekzan, n-Heptan, İzopropanol, Aseton, Na₂HPO₄, Butilhidroksitoluen (BHT), n-Butanol, Dimetil Sülfoksit (DMSO), 2-Thiobarbiturik Asit (TBA), Etil Alkol, Sodyum Klorür, Potasyum Bikarbonat, Yağ Asidi Metil Esteri (Doymuş ve Doymamış yağ asidi türleri), Kolesterol, α-Tokoferol, α-Tokoferol Asetat, Vitamin Standartları, Fitosterol Standartları, Sülfürik Asit, Hidroklorik Asit, Fosfat Tamponu, EDTA (Etilendiamintetraasetikasit Disodyum Dihidrat), Glutasyon (GSH), Trikloroasetik Asit (TCA), 5,5'ditiyobis 2-Nitrobenzoik Asit (DTNB), Sodyum Sitrat, Bakır Sülfat (CuSO₄.5H₂O), Sodyum Potasyum Tartarat, Sodyum Hidroksil, Sodyum Karbonat, Folin, Albumin ve Serum fizyolojik kullanıldı.

2.3. Kullanılan Yardımcı Aletler ve Cihazlar

Bu çalışmada gaz kromatografisi, yüksek basınçlı sıvı kromatografisi, etüv, UV spektrofotometre, vorteks, hassas terazi, otomatik pipeteler, santrifüj, ultra sonikatör, homojenizatör, glukometre, buzdolabı, saf su cihazı, su banyosu, rotavapor ve derin dondurucular.

2.4. Bitki Ekstraktlarının Hazırlanması

Acı badem çekirdekleri etüvde kurutulduktan sonra 50 g alınarak 250 ml 3/2 (v/v) oranında n-hekzan/izopropil alkol karışımı ile blenderde homojenize edildi. Homojenizasyondan sonra acı badem homojenatı santrifüj edildi (9000 rpm +4 °C). Santrifüj sonunda elde edilen supernatant rotavapor kullanılarak çözücülerden arındırıldı. Kullanıma hazır hale getirilen acı badem yağ ekstraktı -20 °C de muhafaza edildi.

2.5. Araştırma Grupları

Deneysel çalışmalara başlamadan önce, çıkabilecek aksaklıkların asgariye indirilmesi amacıyla ön çalışma yapıldı. Deney hayvanlarının bulundukları ortamın sıcaklığı 22–25°C arasında sabit tutuldu ve hayvanlar 12 saat ışık altında ve 12 saatte karanlıkta takip edildi. Deneysel çalışmalarda ağırlıkları 200±35 g olan, 8-10 haftalık, toplam 78 adet Wistar albino ırkı erkek sıçanlar kullanıldı. Bu sıçanlar Tip 1 ve Tip 2 diyabet grubu olmak üzere kendi içinde rastgele iki gruba ayrıldı.

2.5.1. Tip 1 Diyabet Grupları

a. Kontrol grubu (K, n=7): Bu gruptaki sıçanlar, deney süresince *ad libitum* diyet ve içme suyu verildi. Bu gruptaki sıçanlara haftada iki gün Dimetil sülfoksit (DMSO) uygulandı (0,25 ml).

b. Diyabet grubu (D1, n=12): Bu gruptaki sıçanlar, deney süresince *ad libitum* diyet ve içme suyu verildi. Bu gruptaki sıçanlara tek doz 65 mg/kg STZ verilerek deneysel Tip-1 diyabet oluşturuldu ve sonra deney boyunca haftada iki gün Dimetil sülfoksit (DMSO) uygulandı (0,25 ml).

c. Diyabet+Acı badem grubu (D1+AB, n=10): Bu gruptaki sıçanlar, deney süresince *ad libitum* diyet uygulandı. Bu gruptaki sıçanlara tek doz 65 mg/kg STZ verilerek deneysel Tip-1 diyabet oluşturuldu. Tedavi amacıyla acı badem yağ ekstraktı sıçanlara iki yolla uygulandı;

- ❖ Hazırlanan acı badem yağ ekstraktı haftada iki gün 1 ml/kg dozunda intraperitoneal enjeksiyonla,
- ❖ Her gün 2 g toz haline getirilmiş acı badem, 500 ml içme suyuna ilave edilerek sıçanlara verildi.

d. Diyabet+çam grubu (D1+ÇY, n=10): Bu gruptaki sıçanlar, deney süresince *ad libitum* diyet uygulandı. Bu gruptaki sıçanlara tek doz 65 mg/kg STZ verilerek deneysel Tip-1 diyabet oluşturuldu. Tedavi amacıyla çam yağı sıçanlara iki yolla uygulandı;

- ❖ Dimetil sülfoksit (DMSO)'te 1/1 oranında çözünerek hazırlanan çam yağı solüsyonu haftada iki gün 1 ml/kg dozunda intraperitoneal enjeksiyonla,
- ❖ Her gün 0,5 ml saf çam yağı, 500 ml içme suyuna ilave edilerek verildi.

2.5.2. Tip 2 Diyabet Gruplar

a. Kontrol grubu (K, n=7): Bu gruptaki sıçanlara, deney süresince *ad libitum* diyet ve içme suyu verildi. Bu gruptaki sıçanlara haftada iki gün dimetil sülfoksit (DMSO) uygulandı (0,25 ml).

b. Diyabet grubu (D2, n=12): Bu gruptaki sıçanlara, deney süresince *ad libitum* diyet ve içme suyu verildi. Bu gruptaki sıçanlara tek doz 45 mg/kg STZ verilerek deneysel Tip-1 diyabet oluşturuldu ve sonra deney boyunca haftada iki gün Dimetil sülfoksit (DMSO) uygulandı (0,25 ml).

c. Diyabet+acı badem grubu (D2+AB, n=10): Bu gruptaki sıçanlar, deney süresince *ad libitum* diyet uygulandı. Bu gruptaki sıçanlara tek doz 45 mg/kg STZ verilerek deneysel Tip-2 diyabet oluşturuldu. Tedavi amacıyla acı badem yağ ekstraktı sıçanlara iki yolla uygulandı;

- ❖ Hazırlanan acı badem yağ ekstraktı haftada iki gün 1 ml/kg dozunda intraperitoneal enjeksiyonla,
- ❖ Her gün 2 g toz haline getirilmiş acı badem, 500 ml içme suyuna ilave edilerek verildi.

d. Diyabet+çam grubu (D2+ÇY, n=10): Bu gruptaki sıçanlar, deney süresince *ad libitum* diyet uygulandı. Bu gruptaki sıçanlara tek doz 45 mg/kg STZ verilerek deneysel Tip-2 diyabet oluşturuldu Tedavi amacıyla çam yağı sıçanlara iki yolla uygulandı;

- ❖ Dimetil sülfoksit (DMSO)'te 1/1 oranında çözünerek hazırlanan çam yağı solüsyonu haftada iki gün 1 ml/kg dozunda intraperitoneal enjeksiyonla,
- ❖ Her gün 0,5 ml saf çam yağı, 500 ml içme suyuna ilave edilerek verildi.

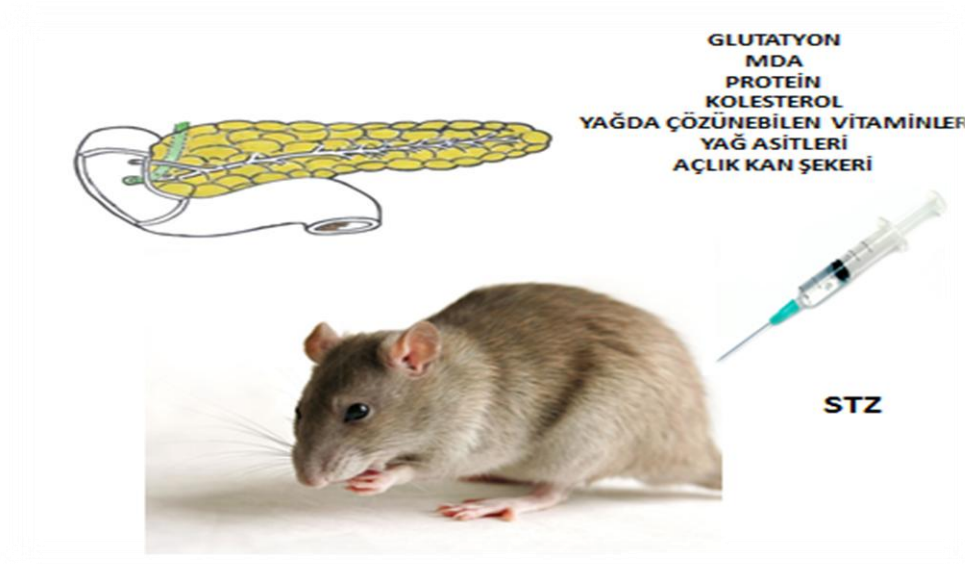
Tip 1 diyabet oluşturmak amacıyla streptozotosin (STZ) (Sigma, St. Louis, MO), 65 mg/kg olacak şekilde 0,1 M fosfat sitrat tamponunda (pH:4,5) çözündürülerek intraperitoneal enjeksiyonla kontrol grubu dışındaki sıçanlara tek doz olarak uygulandı (Nogueira vd., 2005). Streptozotosin enjeksiyonundan 72 saat sonra, bir gece önceden aç bırakılan sıçanların kuyruk veninden alınan kanın glukometre cihazındaki (Smart-Chek) ölçümü sonucu açlık kan glukoz düzeyi 250 mg/dl veya üstü olan sıçanlar Tip 1 diyabetik olarak kabul edildi (Choi vd., 2009). Tip 2 diyabet oluşturmak için streptozotosin 45 mg/kg olacak şekilde 0.1 M fosfat sitrat tamponunda (pH:4.5) çözündürülerek intraperitoneal enjeksiyonla kontrol grubu dışındaki sıçanlara tek doz olarak uygulandı (Punithavathi vd., 2011). Streptozotosin enjeksiyonundan 72 saat sonra, bir gece önceden aç bırakılan sıçanların kuyruk veninden alınan kanın glukometre cihazındaki ölçümü sonucu açlık kan glukoz düzeyi 140-200 mg/dl arası olan sıçanlar Tip 2 diyabetli olarak kabul edildi (Dineshkumar vd., 2010; Masiello vd., 1998).

Yukarıda belirtilen ölçütlere göre diyabet oldukları belirlenen sıçanlara Elazığ'da bulunan yerel marketten temin edilen çam yağı (Kırıntı baharat/Kocaali) ile Elazığ'ın Gezin beldesinde toplanan acı bademden elde edilen yağ ekstraktı 8 hafta boyunca uygulandı. Çalışma boyunca her hafta tüm sıçanların kan glukoz düzeyi ile canlı ağırlık düzeyindeki değişiklikler kayıt altına alındı. Çalışma sonunda hayvanlar etik yönergelerle uygun biçimde dekapite edilerek hedef dokuları alındı. Alınan bu dokular % 0,9 serum fizyolojik ile yıkanarak kandan arındırıldı ve biyokimyasal işlemler yapılncaya kadar -86 °C'de saklandı. Kan örnekleri ise EDTA'lı tüplere alındı, sonra bu kan örnekleri 5000 rpm'de 5 dakika santrifüj edilerek supernatant elde edildi, bu kısım ayrı bir deney tüpüne alındı, altta kalan pelet kısım ise 3 kez % 0,9'luk sodyum klorürle yıkandı, elde edilen eritrosit örnekleri analizler yapılncaya kadar -86°C de saklandı.

Deney hayvanlarına verilen standart yemin bileşimi (%)	
Maddeleri	Bileşimleri
Buğday	10
Mısır	21
Arpa	14
Kepek	8
Soya Küspesi	25
Balık Unu	8
E-Kemik Unu	4
Melas	4
Tuz	4
*Vitamin Karması	1
**Mineral Karması	1

* Vitamin Karması: Deney hayvanlarına verilen yemlerin vitamin karomasında A, D3, E, K, B1, B2, B6, B12 vitaminleri ile nikotinamid, folik asit, D-biotin ve kolin klorit bulunmaktadır.

** Mineral Karması: Mangan, demir, çinko, bakır, iyot, kobalt, selenyum ve kalsiyumdan oluşmuştur.



şekil 21. Deneyssel çalışmanın özetı

2.6. Deneyisel Prosedürler

2.6.1 Serum ve Eritrositde Lipid peroksidasyon Miktarının Ölçülmesi

Eritrosit ve serum örneklerinde, lipid peroksidasyon düzeyinin ölçümü Ohkawa ve arkadaşlarının tanımladığı metotta bazı değişiklikler yapılarak spektrofotometre ile ölçüldü.

Prensip: MDA, lipid peroksidasyonunun sekonder bir ürünü olup, lipitlere ait peroksidasyonunun belirlenmesinde kullanılan önemli bir parametredir. MDA, aerobik şartlarda, pH 3.5'te tiyobarbitürik asit (TBA) ile 95°C'de inkübasyonu sonucu pembe renkli bir kompleks oluşmakta, oluşan bu kompleks 532 nm dalga boyunda spektrofotometrede ölçülmektedir (Ohkawa vd., 1979).

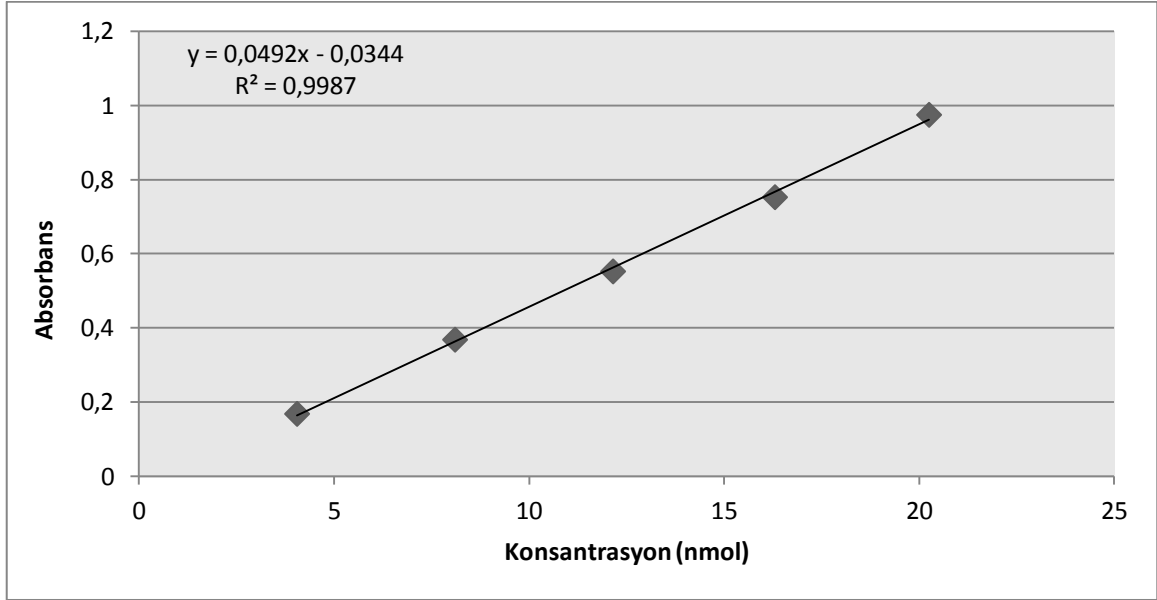
Ayırıcılar

- ❖ % 8.1 Sodyum dodesil sülfat (SDS)
- ❖ % 20 Glasiyal asetik asit (GAA) (pH 3.5)
- ❖ % 0.8 Tiyobarbitürik asit (TBA) (pH 3.5)
- ❖ n-Butanol-piridin çözeltisi (15/1)
- ❖ Stok standart: 1,1,3,3 tetrametoksi propan (yoğunluk: 0.99 g/mL)
- ❖ % 4 Butilat hidroksitoluen (BHT)
- ❖ % 10 Trikloroasetik Asit (TCA)

Yöntem: Bunun için, serumdan 200 µl numune alındı üzerine 0,5 ml % 8,1'lik SDS, 0,5 ml % 0.8'lik TBA, 1ml % 10'luk TCA, 1ml % 20'lik glasiyel asetik asit ve 50 µl % 4'lük BHT eklendi ve bu karışım votrekslendi ve sonra 60 dk kaynar su banyosunda bekletildi. Bu süre sonunda soğuyan örneklerle 4 ml n-Butanol-piridin ilave edildi ve santrifüj edildikten sonra supernatant spektrofotometre kuvvetlerine alınarak spektrofotometrede ölçüldü.

Eritrosit pelletinden 1 g alındı, sonra bu pellet 6 ml Tris-HCl, Trisbase ve EDTA (pH:7,4) tamponu ile homojenize edildikten sonra +4°C'de 9000 rpm'de 20 dakika santrifüj edildi ve elde edilen supernatanttan 2 ml alınarak, serumdaki LPO (lipid peroksidasyon) miktarının belirlenmesindeki işlem basamaklarının aynısı uygulanarak, eritrositlerdeki LPO miktarı

ölçüldü. Serum ve eritrosit homojenatlarında MDA-TBA miktarının tayini, Şekil 22’de verilen kalibrasyon eğrisinden çıkan formüle göre hesaplandı. Standart olarak 1,1,3,3-Tetraethoxypropane kullanıldı ve sonuçlar nmol/g olarak belirtildi.



Şekil 22. MDA-TBA kalibrasyon eğrisi

2.6.2. Eritrositlerdeki Redükte Glutasyon Miktarının Ölçülmesi

Prensip: Bu yöntemde sülfidril grupları 5,5 dithiobis 2- nitrobenzoik asit reaktifi ile renkli bir bileşik oluşturmakta ve oluşan bu sarı renkli bileşiğin 412 nm' de spektrofotometre ile ölçülmesi esasına dayanmaktadır (Elman, 1959).

Ayırıcılar

- ❖ DTNB reaktifi
- ❖ %10 Trikloroasetik Asit (TCA)
- ❖ 0.3 M Na₂HPO₄ (Disodyum hidrojen fosfat)
- ❖ Glutasyon standartı

Yöntem: Derin dondurucuda tutulan eritrosit örnekleri 6 ml Tris-HCl, Trisbase ve EDTA (pH:7) tamponu ile homojenize edildikten sonra örnekler, +4°C' de 9000 rpm'de 15

dakika santrifüj edildi ve elde edilen supernatanttan 2 ml alındı. Alınan bu supernatantın üzerine 1 ml %10'luk trikloroasetik asit reaktifi ilave edilerek proteinler çöktürüldü. Daha sonra 10 dk 5000 rpm'de santrifüj edilerek pellet çöktürüldü ve supernatant kısmı başka bir tüpe alındı. Supernatant kısım üzerine 1 ml % 0,03'lük DTNB ve 0,3 M Na₂HPO₄ çözeltisinden 2 ml ilave edildi, oluşan sarı renk 412 nm'de köre karşı okundu (Elman, 1959). Eritrosit homojenatlarında GSH tayini, şekil 24'de verilen kalibrasyon eğrisinden çıkan formüle göre hesaplandı. Eritrosit pelletlerindeki GSH miktarı µg/g (Tip-2) ve µmol/g (Tip-1) hücre pelleti cinsinden ifade edildi.

Glutatyon Kalibrasyon Eğrisinin Oluşturulması

Örneklerdeki GSH düzeyi, saf GSH standardından (Merck) hazırlanan örneklerin kalibrasyon eğrisinden çıkan formüle göre hesaplandı. Bunun için; saf glutatyondan 10 ml için 0.002 g olacak şekilde hazırlandıktan sonra aşağıdaki şekilde gruplar oluşturuldu:

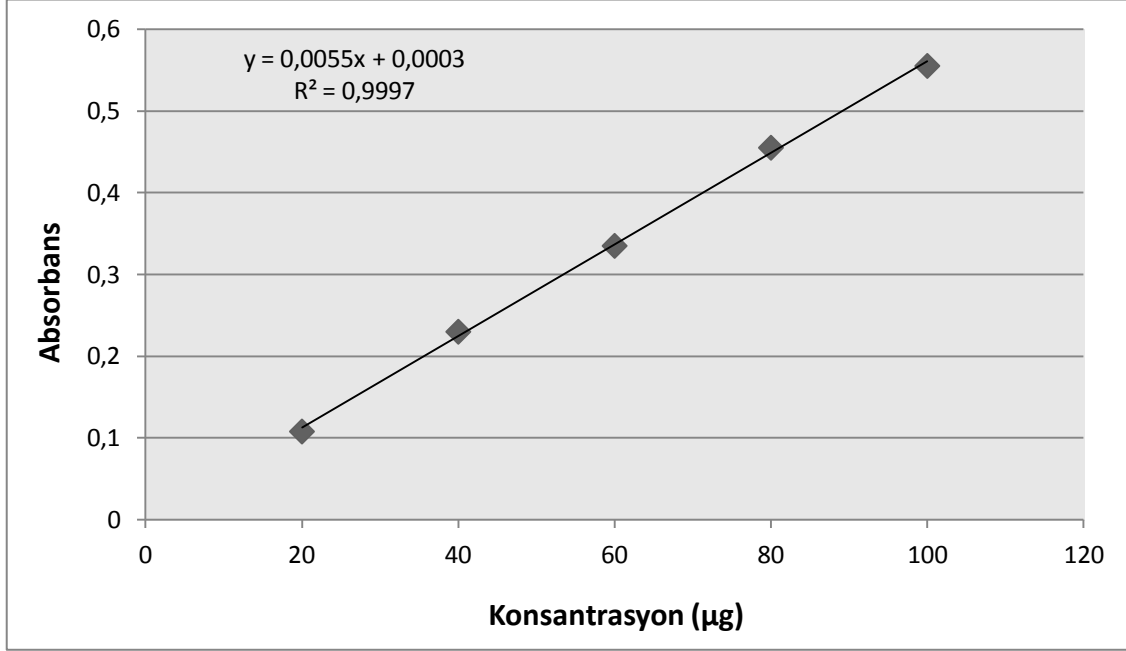
- ✚ S1 → 20 µl GSH + 2 ml Na₂HPO₄ + 1 ml DTNB
- ✚ S2 → 40 µl GSH + 2 ml Na₂HPO₄ + 1 ml DTNB
- ✚ S3 → 60 µl GSH + 2 ml Na₂HPO₄ + 1 ml DTNB
- ✚ S4 → 80 µl GSH + 2 ml Na₂HPO₄ + 1 ml DTNB
- ✚ S5 → 100 µl GSH + 2 ml Na₂HPO₄ + 1 ml DTNB

Gruplar stabil hale geldikten sonra 412 nm'de köre karşı okundu ve okunan değerlere göre Şekil 23'deki kalibrasyon eğrisi çizildi. Örneklerin GSH miktarları, elde edilen kalibrasyon eğrisindeki denklem vasıtasıyla hesaplandı. GSH miktarı, µg/g pellet miktarı cinsinden belirlendi.

2.6.3. Serum ve Eritrositlerde Protein Miktarının Ölçülmesi

Prensip: Aminoasitler serbest veya katlanmamış bir polipeptid zincirinde mavi renk oluşturmak üzere fosfotungustik molibdik asit ayıracını (Folin-Ciocalteu) indirgerler. Bu yöntemde proteinler ilk olarak bakır-peptid bağı-protein kompleksini oluşturmak için alkali çözeltide Cu⁺² ile reaksiyona girerler. Ortama Folin-Ciocalteu ayıracı eklendiğinde, indirgeme süreci içerisinde bakır-protein kompleksleri ile tirozin, triptofan kalıntıları

birleşir. Renkli çözeltinin absorbansı 750 nm dalga boyunda ölçülür (Lowry vd. 1951) ve sonuçlar $\mu\text{g/g}$ olarak belirtildi.



Şekil 23. Glutasyon kalibrasyon eğrisi

Ayrıraçlar

- ❖ A= % 1 (w/v) Bakır sülfat ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) çözeltisi
- ❖ B= % 2 (w/v) Sodyum potasyum tartarat
- ❖ C= 0.2 M Sodyum hidroksit
- ❖ D= % 4 (w/v) Sodyum karbonat

Yöntem: Total protein düzeyini ölçmek için 49 ml C reaktifi üzerine 49 ml D reaktifi ilave edilir, daha sonra 1 ml A ve 1 ml B reaktifinden de ilave edilir. Bu çözeltilerin karışımından hazırlanan çözeltiliye E reaktifi adı verildi.

Serum örneklerinden 5 μl örnek, deney tüplerine alındı, örneklerin üzerine 4 ml E reaktifinden ilave edildi, karıştırıldı ve 10 dakika oda sıcaklığında bekletildi. Süre sonunda 500 μl Folin (10 ml Folin-Ciocalteu reaktifi üzerine 10 ml saf su ilave edilerek hazırlanır) karışımı eklenerek 30 dakika tekrar oda sıcaklığında bekletildi ve sonra 750 nm’de köre karşı spektrofotometrede okundu. Eritrositlerde protein ölçümü için GSH analizlerindeki ön

işlemler yapılır. Bu işlemlerden sonra elde edilen supernatantan 10 µl alındı ve serum için yapılan işlem basamakları eritrositler içinde uygulanarak total protein miktarı ölçüldü.

Protein Kalibrasyon Eğrisinin Oluşturulması

Bu amaçla saf haldeki albuminden 10 ml için 0.003 g olacak şekilde hazırlandıktan sonra standart grupları aşağıdaki şekilde hazırlandı:

- 🚦 S1→ 20 µl albumin + 4 ml E çözeltisi + 0.5 ml Folin
- 🚦 S2→40 µl albumin + 4 ml E çözeltisi + 0.5 ml Folin
- 🚦 S3→ 60 µl albumin + 4 ml E çözeltisi + 0.5 ml Folin
- 🚦 S4→ 80 µl albumin + 4 ml E çözeltisi + 0.5 ml Folin
- 🚦 S5→ 100 µl albumin + 4 ml E çözeltisi + 0.5 ml Folin

Gruplar 750 nm’de köre karşı okundu ve okunan değerlere göre Şekil 24’deki kalibrasyon eğrisi oluşturuldu. Örneklerin protein miktarları, elde edilen kalibrasyon eğrisindeki denklem vasıtasıyla hesaplandı. Sonuçlar µg/g olarak verildi.

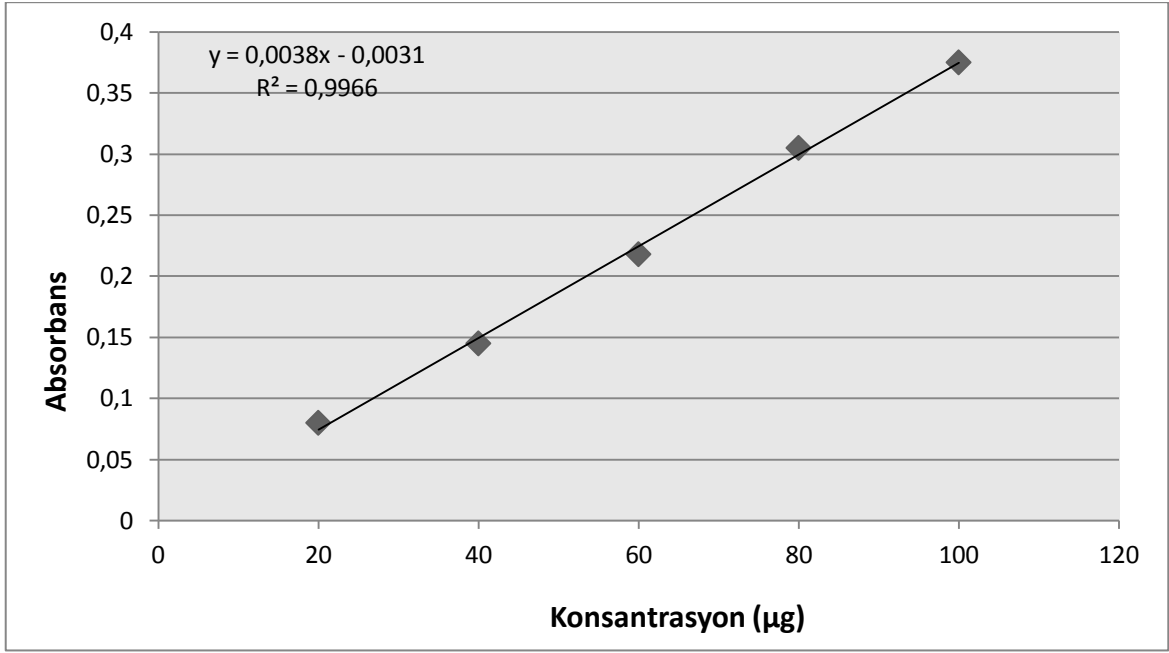
2.6.4. Dokularda Lipid Peroksidasyon Miktarının Ölçülmesi

Beyin, karaciğer, böbrek ve kas dokularından ayrı ayrı 1 gr doku alındı ve 10 ml Tris-HCl, Trisbase ve EDTA (pH:7) tamponu ile homojenize edildikten sonra, +4°C’de 9000 rpm’de 25 dakika santrifüj edilerek doku pelletinden ayrıldı. Elde edilen supernatantlardan lipid peroksidasyon için 1 ml örnek alındıktan sonra LPO düzeyi, serumdaki işlem basamaklarının aynısı uygulanarak spektrofotometre ile ölçüldü. Sonuçlar nmol/g olarak ifade edildi.

2.6.5. Dokulardaki Glutasyon Miktarının Ölçülmesi

Beyin, karaciğer, böbrek ve kas doku örnekleri Tris-HCl, Trisbase ve EDTA (pH:7) tamponu ile homojenizasyondan sonra +4 °C’de 9000 rpm 25 dk süre ile santrifüj edilerek doku pelletinden ayrıldı. Santrifüj sonunda supernatant kısımdan karaciğer ve böbrek için 0,5 ml, beyin ve kas için 1 ml homojenat alındı. Alınan bu homojenatların tümünün

üzerine 1ml % 10'luk TCA çözeltisi ilave edildi. Bu şekilde proteinlerin çökmesi sağlandı. Karışım bu şekilde 10 dakika 5000 rpm'de santrifüj edilerek pellet çöktürüldü ve supernatant başka bir tüpe alındı. Elde edilen supernatanta, eritrositlere uygulanan işlem basamaklarının aynısı uygulandı (Elman, 1959) ve elde edilen sonuçlar $\mu\text{mol/g}$ olarak ifade edildi.



Şekil 24. Protein kalibrasyon eğrisi

2.6.6. Dokulardaki Protein Miktarının Ölçülmesi

Deney hayvanlarından alınan beyin, karaciğer, böbrek ve kas doku örnekleri GSH analizinde anlatılan homojenizasyon basamakları uygulanarak supernatant elde edildi. Elde edilen supernatantan 10 μl alındı ve serum ile eritrositlere uygulanan işlem basamakları uygulanarak dokularda total protein ölçümü yapıldı (Lowry vd., 1951). Sonuçlar $\mu\text{g/g}$ olarak ifade edildi.

2.6.7. Dokulardan Lipidlerin Ekstraksiyonu

Hedef doku örneklerinden lipidlerin ekstraksiyonu Hara ve Radin (1978) tarafından tanımlanan metoda göre yapıldı. Doku örnekleri falkon tüplere alınarak

üzerlerine 3:2 (v/v) oranında hekzan-izopropanol karışımından 10 ml ile edilerek homojenize edildi. Daha sonra tüpler 9000 rpm’de 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen supernatant deney tüplerine alındı.

2.6.7.1. Dokulardan Yağ Asidi Metil Esterlerinin Hazırlanması

Yağ asitlerinin gaz kromatografisinde analizlerinin yapılabilmesi için polar olmayan uçucu, kararlı yapıya sahip metil esteri gibi türevlere dönüştürülmesi gerekir. Yağ asitlerinin, metil esteri gibi türevlere dönüştürülmesinde değişik metotlar kullanılmasına rağmen, Christie (1990) tarafından ifade edilen, uygulanması kolay, verimi yüksek olan asit katalizli esterleştirme metodu kullanıldı. Bu metoda göre:

Bu tüplerdeki numunelerin üzerine % 2’lik metanolik sülfürik asitten 5 ml ilave edildi, vortex ile iyice karışmaları sağlandı. Bu karışım 55 °C’lik etüvde 15 saat süre ile metilleşmeye bırakıldı. 15 saatlik süre sonunda, tüpler etüvden çıkarıldı, oda sıcaklığına kadar soğutuldu ve 5 ml % 5 lik sodyum klorür ilave edilerek iyice karıştırıldı. Tüpler içinde oluşan yağ asidi metil esterleri 5 ml hekzan ile ekstre edildi ve hekzan fazı üstün pipetle alınarak 5 ml % 2’lik KHCO₃ ile muamele edildi ve fazların ayrılması için 4 saat bekletildi. Daha sonra metil esterini içeren karışımın, 45°C’de ve azot akımı altında çözücüsü uçuruldu, 1 ml heptan ile çözülerek otosampler viallere alınarak gaz kromatografisinde analiz edildi.

2.6.7.2. Yağ Asidi Metil Esterlerinin Gaz kromatografik Analizi

Lipit ekstraktı içindeki yağ asitleri metil esterlerine dönüştürüldükten sonra SHIMADZU GC 17 gaz kromatografisi ile analiz edildi. Bu analiz için SP™-2380 kapiller GC kolonu (L × I.D. 30 m × 0.25 mm, df 0.20 µm) (Supelco, Sigma, USA) kullanıldı. Analiz sırasında kolon sıcaklığı 120–220 °C, 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 örneklerle 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

programlamalar yapılarak örneklere ait yağ asidi metil esterlerinin analizleri yapıldı (Tvrzicka vd., 2002).

2.6.7.3. Dokularda ADEK Vitaminleri ve Kolesterol Miktarının HPLC Cihazı ile Analizi

Doku, serum ve eritrosit örneklerinden 5 ml supernatant tüplere alınarak üzerine % 5'lik KOH çözeltisi ilave edildi. Vortekslendikten sonra 85 °C 'de 15 dk bekletildi. Tüpler çıkartılarak oda sıcaklığına kadar soğutuldu ve üzerine 5 ml saf su ilave edildi ve karıştırıldı. Sabunlaşmayan lipofilik moleküller 2x5 ml hekzan ile ekstrakte edildi. Hekzan fazı azot akımı ile uçuruldu. 1 ml (% 50+% 50, v/v) asetonitril/metanol karışımında çözülerek otosampler viallere alındı ve analiz edildi. Analiz, Shimadzu marka HPLC cihazı ile yapıldı. Cihazda pompa olarak LC-10 ADVP UV-visible dedektör olarak SPD-10 AVP, kolon fırını olarak CTO-10ASVP, otosampler olarak SIL-10 ADVP, degasser ünitesi olarak DGU-14 A ve Class VP software (Shimadzu, Kyota Japan) ve mobil faz olarak asetonitril/metanol (% 60+% 40, v/v) karışımı kullanıldı. Mobil faz akış hızı 1ml olarak belirlendi. Analiz için UV dedektör, kolon olarak da Süpelcosil LC 18 (15×4.6 cm, 5 µm; Sigma, USA) kullanıldı. A vitamini dedeksiyon dalga boyu 326 nm, E vitamini 202 nm, D ve K vitaminleride 265 nm'de ölçüldü (Sánchez-Machado vd., 2002; Lopez-Cervantes vd., 2006).

2.7. İstatistik Analizi

İstatistik analizi için, SPSS 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı kullanıldı. Kontrol grubu ile deneysel gruplar arasındaki karşılaştırmada ANOVA (tek yönlü varyans analizi; one-way ANOVA) testi, ikili grupların kendi aralarındaki karşılaştırılmasında ise Post hoc testlerden Duncan çoklu karşılaştırma testi (DMRT) kullanıldı (Duncan, 1957). Sonuçlar ortalama ± standart hata olarak verildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi için P değeri $p<0.05$ olarak kabul edildi.

3. BULGULAR

Bu çalışmada STZ verilerek diyabet oluşturulmuş sıçanlarda acı badem yağ ekstraktı ile çam yağının, karaciğer, beyin, böbrek, kan (serum ve eritrosit) ve kas dokusunda lipid peroksidasyon (MDA), indirgenmiş glutatyon (GSH), total protein, doku yağ asidi ile yağda çözünebilen vitaminler (ADEK), kolesterol ve sterol düzeyleri üzerindeki etkileri araştırıldı. Elde edilen veriler istatistiksel olarak değerlendirilerek sonuçlar tablolar halinde verildi.

Tablo 4. Bir gram acı badem ile çam yağında bulunan ADEK vitaminleri, sterol ve yağ asidi miktarı

Acı Badem Vitamin	(µg/g)	Çam Yağı Vitamin	(µg/g)	Acı Badem Yağ Asidi	mg/g	Çam Yağı Yağ Asidi	mg/g
K2 Vitamini	3.55	K2 Vitamini	1.85	16:0	20.26	16:0	14.31
δ-Tokoferol	2.1	δ- tokoferol	1.3	18:0	13.78	16:1, n-7	0.13
D2 Vitamini	0.45	D2 Vitamini	0.55	18:1, n-9	121.96	18:0	6.46
D3 Vitamini	0.55	D3 Vitamini	3.2	18.2, n-6	202.78	18:1, n-9	166.61
α-tokoferol	67.55	α-tokoferol	30.45	22:0	3,10	18:2, n-6 c	83.27
Retinol	0.05	K1 Vitamini	19.4			18:3, n-3	22.26
K1 Vitamini	4.15	Sterols				20:0	1.56
Stigmasterol	285,1	Stigmasterol	79.4			22:0	0.86
β-sitosterol	233,05	β-sitosterol	303			22.1	0.64
Ergosterol	11,8						

Tip 2 diyabette çam ve acı badem yağının açlık kan glukoz düzeyi üzerindeki etkisi Tablo 5' de verildi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, D grubunda açlık kan glukoz düzeyinin anlamlı şekilde arttığı belirlendi ($p<0.001$). Bu tabloya göre STZ enjeksiyonundan dört hafta sonra açlık kan glukoz düzeyi, D grubu ile karşılaştırıldığında, D+ÇY grubunda açlık kan glukoz düzeyinin anlamlı derecede azaldığı ($p<0.001$) gözlemlendi (Tablo 5). Daha sonraki ölçümlerde açlık kan glukoz düzeyinin deney sonuna kadar bu şekilde devam ettiği ve K grubu değerlerine yaklaştığı saptandı. Diyabet grubuna göre, D+AB grubunda açlık kan glukoz düzeyinde azalma süreci, STZ enjeksiyonunda dört hafta

sonra ortaya çıktı ve deney sonunda açlık kan glukoz düzeyinin D grubuna göre anlamlı derecede azaldığı saptandı ($p<0.001$) (Tablo 5).

3.1. DeneySEL Tip 2 Diyabete Ait Bulgular

Tablo 5. Tip-2 diyabette çam ile acı badem yağlarının açlık kan glukoz düzeyi üzerindeki etkileri (mg/dl)

	K	D	D+ÇY	D+AB
STZ' den sonra	96.33±0.71 ^d	148.75±2.39 ^c	273.82±11.31 ^b	317.70±13.33 ^a
2. hafta	97.50±0.50 ^c	141.42±2.29 ^b	136.00±5.75 ^b	188.78±10.57 ^a
3. hafta	99.50±0.62 ^c	149.42±2.29 ^b	155.00±7.26 ^{ab}	170.90±12.96 ^a
4. hafta	97.00±0.26 ^c	142.75±3.12 ^a	109.91±2.58 ^b	139.00±4.71 ^a
5. hafta	98.00±0.45 ^c	145.00±2.65 ^b	134.40±4.13 ^b	152.20±3.30 ^a
6. hafta	96.00±0.26 ^c	211.00±4.92 ^a	108.75±3.92 ^c	158.75±4.30 ^b
7. hafta	98.33±0.42 ^d	149.00±2.58 ^b	120.00±2.22 ^c	153.43±4.18 ^a
Deney sonu	99.33±0.67 ^c	152.33±2.02 ^a	99.57±2.38 ^c	137.90±5.95 ^b

[a-d: aynı satırda farklı harf taşıyan gruplar arasındaki farklılık istatistiksel bakımdan önemlidir ($P<0.05$)]

Tip 2 diyabet grubunda çam ve acı badem yağının canlı ağırlık üzerine etkisi Tablo 6'da verilmiştir. Hem kontrol, hem de diyabet gruplarını (D, D+AB, D+ÇY) oluşturan sıçanların canlı ağırlıklarında artışların olduğu saptandı. D+ÇY grubunda canlı ağırlık artışının daha belirgin olduğu belirlendi (Tablo 6). En az ağırlık artışının ise D grubunda olduğu görüldü (Tablo 6). Deney sonunda D grubu ile kıyaslandığında, sadece D+ÇY grubunda ortaya çıkan ağırlık artışının anlamlı olduğu tespit edildi ($p<0.05$) (Tablo 6).

Tip-2 diyabette, MDA-TBA, GSH ve total protein miktarındaki değişim Tablo 7' de gösterildi. Kontrol grubu ile mukayese edildiğinde, diyabet gruplarında (D, D+AB, D+ÇY) MDA-TBA (karaciğer, böbrek, beyin, kas ve kan doku) düzeyinin önemli düzeyde arttığı belirlendi ($p<0.001$).

Tablo 6. Tip-2 diyabette çam ile acı badem yağlarının canlı ağırlık üzerindeki etkileri (g)

	K	D	D+ÇY	D+AB
1. hafta	192.17±0.83	200.67±3.06	193.54±1,14	193.60±1.11
STZ' den sonra	204.17±1.22 ^a	210.67±3.07 ^a	192.30±1,24 ^b	204.80±2.67 ^a
3. hafta	211.67±2.12 ^b	214.67±2.64 ^b	225.36±2.56 ^a	212.90±3.18 ^b
4. hafta	225.50±1.61	225.42±4.98	219.64±2.16	220.80±2.35
5. hafta	228.83±2.97	227.92±2.34	222.40±2.70	222.40±3.22
6. hafta	236.83±3.70	235.17±4.12	232.11±3.51	229.50±2.10
7. hafta	242.50±2.28 ^{ab}	239.83±2.17 ^{bc}	248.86±2.18 ^a	233.80±3.19 ^c
Deneyin sonu	247.33±1.3 ^{ab}	244.50±2.02 ^b	252.43±1.62 ^a	244.50±2.02 ^b

[a-c: aynı satırda farklı harf taşıyan gruplar arasındaki farklılık istatistiksel bakımdan önemlidir ($P<0.05$)]

Diyabet grubu ile karşılaştırıldığında, D+ÇY grubunun serum, karaciğer, böbrek ve beyin dokularında MDA-TBA düzeyinin önemli derecede azaldığı ($p<0.001$) buna karşılık kas dokusunda MDA-TBA düzeyinin önemli düzeyde arttığı ($p<0.001$), eritrositlerde ise istatistiksel bir öneminin olmadığı saptandı ($p>0.05$). Ayrıca, D grubuna göre D+AB grubunun karaciğer, böbrek ve beyin dokusunda MDA-TBA düzeyinde anlamlı düzeyde azaldığı ($p<0.001$), buna karşılık eritrosit ve kas dokusunda ise MDA-TBA düzeyinde anlamlı düzeyde arttığı ($p<0.001$) görüldü. Serumda ise MDA-TBA düzeyinde görülen değişikliklerin istatistiksel bir öneminin olmadığı tespit edildi ($p>0.05$) (Tablo 7).

Kontrol grubu sıçanları ile karşılaştırıldığında, diyabet grubunu (D, D+AB, D+ÇY) oluşturan sıçanların incelenen tüm dokularında indirgenmiş glutatyon (GSH) düzeyinin belirgin derecede azalmış olduğu saptandı ($p<0.001$) (Tablo 7). Diyabet grubuna göre, D+AB ile D+ÇY grubunun karaciğer dokusunda GSH düzeyinin belirgin derecede azaldığı ($p<0.001$), buna karşın beyin ve eritrositlerde ise belirgin derecede arttığı belirlendi ($p<0.001$). Yine D grubu ile karşılaştırıldığında, hem D+AB hem de D+ÇY grubunun böbrek dokusunda GSH düzeyinin anlamlı derecede artarak K grubu değerlerine yaklaştığı belirlendi ($p<0.001$). Diyabet grubu ile mukayese edildiğinde, D+AB grubunun kas dokusunda GSH düzeyinin anlamlı derecede artmasına ($p<0.05$) karşın, D+ÇY grubunun kas dokusunda GSH düzeyinin ise anlamlı derecede azaldığı ($p<0.001$) saptandı (Tablo 7).

Tablo 7. Tip-2 diyabette çam ile acı badem yağlarının MDA-TBA, indirgenmiş glutatyon ve total protein düzeylerine etkileri

Parametreler	Dokular	K	D	D+AB	D+ÇY
MDA-TBA (nmol/g)	Serum	4.63±0.06 ^c	6.79±0.01 ^a	6.65±0.20 ^a	6.14±0.22 ^b
	Eritrosit	0.98±0.02 ^c	1.20±0.02 ^b	1.42±0.02 ^a	1.16±0.03 ^b
	Karaciğer	19.30±0.50 ^d	28.52±0.24 ^a	27.23±0.25 ^b	24.66±0.13 ^c
	Böbrek	11.89±0.13 ^d	15.99±0.12 ^a	14.09±0.11 ^c	14.59±0.28 ^b
	Beyin	9.17±0.10 ^d	10.38±0.04 ^a	9.67±0.03 ^b	9.45±0.03 ^c
	Kas	11.90±0.21 ^c	16.70±0.22 ^b	18.58±0.24 ^a	17.96±0.19 ^a
GSH (µmol/g)	Eritrosit (µg/g)	61.71±0.57 ^a	39.99±0.77 ^d	55.38±0.29 ^b	48.95±0.20 ^c
	Karaciğer	15.38±0.43 ^a	6.02±0.16 ^b	0.88±0.02 ^d	3.99±0.14 ^c
	Böbrek	3.26±0.01 ^a	1.97±0.02 ^b	3.24±0.03 ^a	3.20±0.02 ^a
	Beyin	0.74±0.01 ^a	0.44±0.01 ^d	0.56±0.01 ^b	0.49±0.02 ^c
	Kas	2.32±0.03 ^a	1.67±0.01 ^c	1.73±0.02 ^b	1.16±0.02 ^d
Total Protein (µg/g)	Serum	83.55±0.76 ^b	108.14±1.28 ^a	107.42±1.48 ^a	106.95±1.39 ^a
	Eritrosit	44.27±0.62 ^a	38.20±0.66 ^b	23.62±0.24 ^c	19.68±0.24 ^d
	Karaciğer	156.31±0.81 ^b	162.64±1.25 ^a	140.03±0.85 ^c	159.71±0.92 ^a
	Böbrek	95.28±0.77 ^b	108.30±0.73 ^a	86.74±0.24 ^c	97.36±1.11 ^b
	Beyin	45.48±0.26 ^b	47.52±0.32 ^a	44.44±0.19 ^c	43.13±0.38 ^d
	Kas	83.22±0.57 ^a	65.00±0.83 ^b	81.41±0.51 ^a	66.68±0.89 ^b

[a-d: aynı satırda farklı harf taşıyan gruplar arasındaki farklılık istatistiksel bakımdan önemlidir ($P<0.05$)]

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, diyabet (D, D+AB ve D+ÇY) gruplarının incelenen tüm dokularında total protein düzeyinde önemli değişikliklerin olduğu tespit edildi (Tablo 7). Serum ve eritrositlerde total protein düzeyi K grubu ile karşılaştırıldığında, D+AB, D+ÇY ve D grubunun serumunda önemli düzeyde arttığı, eritrositlere de ise önemli düzeyde azaldığı saptandı ($p<0.001$). Serumda total protein düzeyi, D grubu ile karşılaştırıldığında D+AB ve D+ÇY grupları arasında istatistiksel farklılıklarının olmadığı belirlendi ($p>0.05$). Diyabet grubuna göre, D+AB ve D+ÇY grubunun eritrositlerinde total protein düzeyinin anlamlı düzeyde azaldığı ($p<0.001$) tespit

edildi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, D grubunun karaciğer, beyin ve böbrek dokularında total protein düzeyinin anlamlı düzeyde arttığı ($p<0.001$) belirlendi. Kontrol grubuna göre, D+AB grubunun karaciğer ve böbrek dokusunda total protein düzeyinin önemli düzeyde azaldığı ($p<0.001$), buna karşın D+ÇY grubunun karaciğer ve böbrek dokusunda total protein düzeyinin arttığı, fakat bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($p>0.05$) belirlendi.

Kontrol grubuna göre, D+AB ($p<0.05$) ve D+ÇY ($p<0.001$) gruplarının beyin dokusunda total protein düzeyinin belirgin düzeyde azaldığı tespit edildi. Yukarıdaki sonuçların tam tersine K grubuna göre, D grubunun kas dokusunda total protein düzeyinin belirgin düzeyde azaldığı ($p<0.001$) saptandı. Diyabet grubuna göre, D+AB grubunun kas dokusunda total protein düzeyinin önemli düzeyde artarak ($p<0.001$) kontrol grubuna yaklaşmasına karşın, D+ÇY grubunda total protein düzeyinde ortaya çıkan değişikliğin önemli olmadığı belirlendi ($p>0.05$) (Tablo 7).

Diyabetik sıçanların karaciğer dokusunda, çam ile acı badem yağının yağ asidi değişimi üzerine etkisi Tablo 8'de verilmiştir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, D grubunda 16:0, 16:1 n-7 ($p<0.001$) ve 20:4 n-6 ($p<0.01$) düzeylerinin önemli düzeyde azaldığı, buna karşılık 18:0 ve 18:2 n-6 düzeylerinin önemli düzeyde ($p<0.001$) arttığı, 18:1 n-9, 18:3 n-3 ve 22:6 n-3 düzeylerindeki görülen değişikliklerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi ($p>0.05$). Diyabet grubuna göre, D+ÇY grubunun karaciğer dokusunda 16:0, 16:1 n-7, 18:1 n-9, 18:2 n-6, 18:3 n-3 ($p<0.001$) ve 22:6 n-3 ($p<0.05$) düzeylerinin anlamlı bir şekilde azaldığı, buna karşılık 18:0 ve 20:4 n-6 düzeylerinin ise anlamlı bir şekilde arttığı saptandı ($p<0.001$). Diyabet grubu ile mukayese edildiğinde, D+AB grubunun karaciğer dokusunda 16:1 n-7, 18:2 n-6, 18:3 n-3 ($p<0.001$) ve 20:4 n-6 ($p<0.05$) düzeylerinin belirgin bir şekilde azaldığı, buna karşılık 18:0, 18:1 n-9 ve 22:6 n-3 düzeylerinin ise belirgin bir şekilde arttığı ($p<0.001$) belirlendi. Ayrıca 16:0 düzeyinde görülen değişikliğin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi ($p>0.05$).

Tablo 8. Tip-2 diyabet oluşturulmuş sıçanların karaciğer dokusundaki yağ asidi değişimi üzerine çam ve acı badem yağlarının etkileri (%)

	K	D	D+AB	D+ÇY
16:0	20.88±0.38 ^a	19.36±0.29 ^b	18.80±0.14 ^b	20.65±0.13 ^a
18:0	18.30±0.11 ^c	19.15±0.09 ^b	20.65±0.12 ^a	16.78±0.24 ^d
ΣSFA	39.18±0.43 ^{ab}	38.50±0.25 ^b	39.45±0.20 ^a	37.42±0.25 ^c
16:1, n-7	2.16±0.02 ^a	1.55±0.01 ^c	1.08±0.02 ^d	1.65±0.03 ^b
18:1, n-9	6.06±0.33 ^c	6.32±0.15 ^c	7.00±0.12 ^b	9.13±0.16 ^a
ΣMUFA	8.22±0.34 ^b	7.87±0.15 ^b	8.08±0.11 ^b	10.78±0.16 ^a
18:2, n-6	16.22±0.15 ^c	17.18±0.10 ^b	16.51±0.09 ^c	17.82±0.19 ^a
18:3, n-3	0.24±0.01 ^b	0.23±0.01 ^b	0.20±0.01 ^c	0.34±0.02 ^a
20:4, n-6	27.62±0.17 ^a	26.98±0.14 ^b	26.51±0.15 ^b	24.76±0.18 ^c
22:6, n-3	4.07±0.07 ^c	4.20±0.02 ^c	4.95±0.10 ^a	4.40±0.04 ^b
ΣPUFA	48.02±0.21 ^a	48.58±0.16 ^a	48.17±0.22 ^a	47.33±0.35 ^b
ΣUSFA	56.24±0.39 ^b	56.45±0.20 ^b	56.25±0.28 ^b	58.11±0.40 ^a

[a-d: aynı satırda farklı harf taşıyan gruplar arasındaki farklılık istatistiksel bakımdan önemlidir (P<0.05)]

Deney gruplarının serumunda yağ asidi değişimi Tablo 9'da gösterildi. Kontrol grubuna göre, D grubunda 16:1 n-7 düzeyinin anlamlı bir şekilde azaldığı ($p<0.001$), 18:0 ve 18:1 n-9 düzeylerinin ise anlamlı bir şekilde ($p<0.001$) arttığı tespit edildi. 16:0, 18:2 n-6, 20:4 n-6 ve 22:6 n-3 düzeylerinde görülen değişikliklerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p>0.05$). Diyabet grubu ile karşılaştırıldığında, D+ÇY grubunun serumunda 16:1 n-7 düzeyinin belirgin bir şekilde ($p<0.001$) arttığı, 18:0, 18:1 n-9 ($p<0.001$) ve 18:2 n-6 ($p<0.05$) düzeylerinin ise belirgin bir şekilde azaldığı saptandı. 16:0, 20:4 n-6 ve 22:6 n-3 düzeylerinde ortaya çıkan değişikliklerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi ($p>0.05$). Aynı şekilde D grubu ile mukayese edildiğinde, D+AB grubunun serumunda 16:0, 18:0, 18:1 n-9 düzeylerinin anlamlı bir şekilde azalmasına ($p<0.001$) karşın, 16:1 n-7, 20:4 n-6, 22:6 n-3 ($p<0.001$) ve 18:2 n-6 ($p<0.05$) düzeylerinin ise anlamlı bir şekilde arttığı belirlendi. Bu bilgilere göre çam yağı grubunda 16:1 n-7, 18:0, 18:1 n-9 ve 18:2 n-6, acı badem grubunda ise 18:0 ve 18:1 n-9 değerlerinin K grubu değerlerine yaklaştığı saptandı.

Tablo 9. Tip-2 diyabet oluşturulmuş sıçanların serumundaki yağ asidi değişimi üzerine çam ve acı badem yağlarının etkileri (%)

	K	D	D+AB	D+ÇY
16:0	22.60±0.19 ^b	23.37±0,32 ^{ab}	20.74±0.47 ^c	23.97±0.26 ^a
18:0	10.74±0.22 ^c	12.49±0,14 ^a	10.11±0.19 ^d	11.40±0.17 ^b
ΣSFA	33.34±0.32 ^b	35.86±0,36 ^a	30.85±0.53 ^c	35.37±0.32 ^a
16:1, n-7	3.06±0.10 ^b	2.70±0,05 ^c	3.50±0.04 ^a	3.22±0.05 ^b
18:1, n-9	18.88±0.14 ^b	23.07±0,51 ^a	18.62±0.43 ^b	18.85±0.15 ^b
ΣMUFA	21.42±0.38 ^b	24.42±0,67 ^a	21.17±0.55 ^b	22.08±0.18 ^b
18:2, n-6	21.35±0.33 ^b	22.52±0,30 ^{ab}	23.66±0.50 ^a	21.27±0.29 ^b
20:4, n-6	16.35±0.30	16.58±0,33	20.24±0.24	17.36±0.32
22:6, n-3	2.27±0.08	2.60±0,22	3.74±0.11	2.62±0.12
ΣPUFA	39.60±0.71 ^b	40.18±0,38 ^b	47.64±0.60 ^a	41.25±0.46 ^b
ΣUSFA	61.02±0.99 ^c	64.61±0,86 ^b	68.81±0.62 ^a	63.33±0.43 ^{bc}

[a-d: aynı satırda farklı harf taşıyan gruplar arasındaki farklılık istatistiksel bakımdan önemlidir (P<0.05)]

Diyabet oluşturulmuş sıçanların eritrositlerinde yağ asidi değişimi Tablo 10'da gösterildi. Kontrol grubuna göre, D grubunda 18:1 n-9 ve 22:6 n-3 düzeylerinin önemli bir şekilde azaldığı ($p<0.001$), 20:4 n-6 ve 18:2 n-6 düzeylerinin ise önemli bir şekilde arttığı ($p<0.001$), 16:0 ve 18:0 düzeyinde meydana gelen değişikliklerin istatistiksel bir öneminin olmadığı tespit edildi ($p>0.05$). Diyabet grubu ile mukayese edildiğinde, D+ÇY grubunun eritrositlerinde 16:0, 18:0, 18:2 n-6, 22:6 n-3 ($p<0.001$) ve 20:4 n-6 ($p<0.05$) düzeylerinin belirgin bir şekilde azaldığı, 18:1 n-9 düzeyinde gözlenen artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi ($p>0.05$). Diyabet grubu ile karşılaştırıldığında, D+AB grubunun eritrositlerinde 16:0 ($p<0.01$), ve 18:1 n-9 ($p<0.001$) düzeylerinin anlamlı bir şekilde azaldığı, buna karşılık 18:0 ve 22:6 n-3 düzeylerinin anlamlı bir şekilde arttığı ($p<0.001$), 18:2 n-6 ve 20:4 n-6 düzeylerinde görülen değişikliklerin istatistiksel anlamı olmadığı saptandı ($p>0.05$).

Tablo 10. Tip-2 diyabet oluşturulmuş sıçanların eritrositlerindeki yağ asidi değişimi üzerine çam ve acı badem yağlarının etkileri (%)

	K	D	D+AB	D+ÇY
16:0	31.43±0.16 ^a	31.18±0.12 ^a	30.19±0.37 ^b	28.98±0.19 ^c
18:0	14.33±0.11 ^b	14.35±0.12 ^b	15.06±0.14 ^a	13.10±0.20 ^c
ΣSFA	45.76±0.20	45.54±0.21 ^a	45.25±0.44 ^a	42.08±0.36 ^b
18:1, n-9	10.81±0.07 ^a	9.43±0.17 ^b	7.90±0.08 ^c	9.70±0.02 ^b
18:2, n-6	12.13±0.20 ^b	13.78±0.25 ^a	14.06±0.15 ^a	12.57±0.34 ^b
20:4, n-6	21.08±0.4 ^c	29.76±0.22 ^a	30.30±0.30 ^a	28.84±0.22 ^b
22:6, n-3	7.46±0.19 ^a	5.44±0.26 ^c	6.66±0.16 ^b	4.05±0.12 ^d
ΣPUFA	39.18±1.74 ^b	44.76±1.58 ^a	47.92±1.25 ^a	43.44±0.45 ^{ab}
ΣUSFA	49.99±1.78	52.48±1.91	53.67±2.18	53.14±0.45

[a-d: aynı satırda farklı harf taşıyan gruplar arasındaki farklılık istatistiksel bakımdan önemlidir (P<0.05)]

Diyabet oluşturulmuş sıçanların böbrek dokusunda yağ asidi değişimi Tablo 11’de gösterildi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, D grubunda 16:0, 16:1 n-7 ve 18:1 n-9 düzeylerinin belirgin bir şekilde azaldığı ($p<0.001$), 18:0, 20:4 n-6 ve 22:6 n-3 düzeylerinin ise belirgin bir şekilde arttığı ($p<0.001$) bulundu. 18:2 n-6 düzeyinde görülen değişikliğin istatistiksel olarak önemli olmadığı belirlendi ($p>0.05$). Diyabet grubu ile mukayese edildiğinde, D+ÇY grubunun böbrek dokusunda 16:0 ve 18:1 n-9 düzeylerinin anlamlı bir şekilde arttığı ($p<0.001$) saptandı. 16:1 n-7, 18:0, 18:2 n-6, 20:4 n-6 ve 22:6 n-3 düzeylerinde görülen değişikliklerin istatistiksel olarak anlamı olmadığı belirlendi ($p>0.05$). Diyabet+acı badem grubunun böbrek dokusunda oluşan yağ asidi değişimi, D grubu ile karşılaştırıldığında 18:0, 20:4 n-6 ve 22:6 n-3 düzeylerinin kayda değer bir şekilde arttığı ($p<0.001$), 16:0, 16:1 n-7, 18:1 n-9 ve 18:2 n-6 düzeylerinin ise kayda değer bir şekilde azaldığı ($p<0.001$) tespit edilmiştir.

Tablo 11. Tip-2 diyabet oluşturulmuş sıçanların böbrek dokusundaki yağ asidi değişimi üzerine çam ve acı badem yağlarının etkileri (%)

	K	D	D+AB	D+ÇY
16:0	23.83±0.24 ^a	18.99±0.16 ^c	18.02±0.14 ^d	20.04±0.27 ^b
18:0	10.78±0.24 ^c	14.22±0.22 ^b	15.96±0.21 ^a	13.71±0.21 ^b
ΣSFA	34.61±0.39 ^a	33.21±0.19 ^b	33.97±0.20 ^{ab}	33.75±0.29 ^b
16:1, n-7	3.76±0.16 ^a	1.60±0.01 ^b	1.04±0.04 ^c	1.50±0.02 ^b
18:1, n-9	19.72±0.35 ^a	15.92±0.20 ^c	14.91±0.15 ^d	17.06±0.27 ^b
ΣMUFA	23.48±0.48 ^a	17.38±0.29 ^c	15.85±0.17 ^d	18.35±0.43 ^b
18:2, n-6	19.20±0.30 ^a	19.38±0.15 ^a	16.66±0.20 ^b	18.84±0.18 ^a
20:4, n-6	18.33±0.21 ^c	24.10±0.54 ^b	27.06±0.49 ^a	23.59±0.29 ^b
22:6, n-3	0.75±0.04 ^c	1.07±0.02 ^b	1.37±0.04 ^a	1.01±0.02 ^b
ΣPUFA	38.16±0.35 ^c	44.56±0.59 ^{ab}	45.10±0.38 ^a	43.43±0.33 ^b
ΣUSFA	61.64±0.73	61.94±0.75	60.95±0.33	61.78±0.35

[a-d: aynı satırda farklı harf taşıyan gruplar arasındaki farklılık istatistiksel bakımdan önemlidir (P<0.05)]

Diyabet oluşturulmuş sıçanların beyin dokusunda yağ asidi değişimi Tablo 12'de gösterildi. Kontrol grubuna göre, D grubunda 16:0, 16:1 n-7, 18:0, 18:2 n-6, 20:4 n-6 ve 22:6 n-3 düzeylerinin anlamlı bir şekilde ($p<0.001$) arttığı, 18:1 n-9 düzeyinin ise anlamlı bir şekilde ($p<0.001$) azaldığı tespit edildi. Diyabet grubu ile karşılaştırıldığında, D+ÇY grubunun beyin dokusunda 16:0, 18:2 n-6, 20:4 n-6 ve 22:6 n-3 düzeylerinde belirgin bir artış ($p<0.001$), 18:1 n-9 düzeyinde ise belirgin bir azalışın ($p<0.001$) olduğu bulundu. 16:1 n-7 ve 18:0 düzeylerinde görülen değişikliklerin istatistiksel bir anlamı olmadığı saptandı ($p>0.05$). Diyabet grubu ile mukayese edildiğinde, D+AB grubunun beyin dokusunda 16:0, 18:0 ve 20:4 n-6 düzeylerinde kayda değer bir azalma ($p<0.001$), 18:1 n-9 ve 18:2, n-6 düzeylerinde ise kayda değer bir artışın ($p<0.001$) olduğu tespit edildi. Burada 16:1 n-7 ve 22:6 n-3 düzeylerinde görülen değişikliklerin istatistiksel bir anlamı olmadığı saptandı ($p>0.05$). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, D+ÇY grubunun beyin dokusunda 16:0, 18:1 n-9, 18:2 n-6, 20:4 n-6 ve 22:6 n-3 düzeylerinin K grubu değerlerine, D+AB grubunun beyin dokusunda ise 16:0, 18:0, 20:4 n-6 ve 22:6 n-3 değerlerinin K grubu değerlerine yaklaştığı bulundu.

Tablo 12. Tip-2 diyabet oluşturulmuş sıçanların beyin dokusunda yağ asidi değişimi üzerine çam ve acı badem yağlarının etkileri (%)

	K	D	D+AB	D+ÇY
16:0	17.46±0.05 ^c	19.76±0.13 ^a	18.58±0.08 ^b	18.64±0.21 ^b
18:0	16.96±0.03 ^c	18.26±0.03 ^a	17.84±0.13 ^b	18.19±0.06 ^a
ΣSFA	34.42±1.08 ^b	38.02±0.66 ^a	36.42±0.77 ^{ab}	36.83±0.21 ^{ab}
16:1, n-7	0.66±0.02 ^b	0.92±0.03 ^a	0.92±0.02 ^a	0.95±0.01 ^a
18:1, n-9	25.49±0.02 ^a	23.63±0.17 ^c	24.69±0.19 ^b	25.30±0.06 ^a
ΣMUFA	26.03±0.58 ^a	24.32±0.41 ^b	25.61±0.31 ^a	26.25±0.07 ^a
18:2, n-6	0.61±0.02 ^c	0.71±0.02 ^b	0.83±0.01 ^a	0.59±0.02 ^c
20:4, n-6	10.67±0.16 ^b	11.85±0.12 ^a	10.69±0.12 ^b	10.73±0.13 ^b
22:6, n-3	10.60±0.15 ^c	12.20±0.14 ^a	11.94±0.12 ^{ab}	11.58±0.05 ^b
ΣPUFA	21.78±0.55 ^c	24.52±0.55 ^a	23.47±0.38 ^{ab}	22.73±0.17 ^{bc}
ΣUSFA	47,81±0,34	48,83±0,38	49,08±0,41	48,98±0,18

[a-c: aynı satırda farklı harf taşıyan gruplar arasındaki farklılık istatistiksel bakımdan önemlidir (P<0.05)]

Deneysel diyabet oluşturulmuş sıçanların kas dokusunda yağ asidi değişimi Tablo 13'te verildi. Kontrol grubu ile mukayese edildiğinde, D grubunda 16:0, 16:1 n-7, 18:0 düzeylerinin anlamlı bir şekilde azaldığı ($p<0.001$), 18:1 n-9, 18:2 n-6, 18:3 n-3, 20:4 n-6 ve 22:6 n-3 düzeylerinin ise anlamlı bir şekilde ($p<0.001$) arttığı bulundu. Diyabet grubuna göre, D+ÇY grubunun kas dokusunda 16:1 n-7 ($p<0.01$), 18:0 ve 18:2 n-6 ($p<0.001$) düzeylerinin belirgin bir şekilde arttığı, 18:1 n-9, 18:3 n-3, 20:4 n-6 ve 22:6 n-3 düzeylerinin ise belirgin bir şekilde azaldığı ($p<0.001$) saptandı. 16:0 düzeyinde görülen değişikliklerin istatistiksel olarak önemli olmadığı tespit edildi ($p>0.05$). Diyabet grubu ile karşılaştırıldığında, D+AB grubunun kas dokusunda 16:0, 16:1 n-7 ve 18:1 n-9 düzeylerinin kayda değer bir şekilde azaldığı ($p<0.001$), 18:0 ve 20:4 n-6 ve 22:6 n-3 düzeylerinin ise kayda değer bir şekilde arttığı ($p<0.001$) belirlendi. 18:2 n-6 ve 18:3 n-3 düzeylerinde görülen değişikliklerin istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı tespit edildi ($p>0.05$). Kontrol grubuna göre, D+ÇY grubunun kas dokusunda 18:0, 18:1 n-9, 18:3 n-3, 20:4 n-6 ve 22:6 n-3 değerlerinin K grubu değerlerine yaklaştığı saptandı. 16:1 n-7 düzeyi üzerinde kısmi bir etkisinin olduğu bulundu. D+AB grubunun, kas dokusunda ise, 18:0 ve 18:1 n-9 değerlerinin K grubu değerlerine yaklaştığı saptandı.

Tablo 13. Tip-2 diyabet oluşturulmuş sıçanların kas dokusunda yağ asidi değişimi üzerine çam ve acı badem yağlarının etkileri (%)

	K	D	D+AB	D+ÇY
16:0	23.42±0.41 ^a	21.48±0.26 ^b	20.57±0.08 ^c	21.58±0.05 ^b
18:0	23.16±0.70 ^a	17.70±0.15 ^c	18.41±0.06 ^c	21.46±0.10 ^b
ΣSFA	46.59±0.44 ^a	39.19±0.64 ^c	38.99±0.57 ^c	43.04±0.78 ^b
16:1, n-7	5.10±0.18 ^a	2.57±0.06 ^c	2.10±0.03 ^d	2.88±0.02 ^b
18:1, n-9	7.39±0.05 ^c	9.49±0.10 ^a	8.74±0.07 ^b	7.64±0.07 ^c
ΣMUFA	12.49±0.16 ^a	12.06±0.30 ^a	10.84±0.23 ^b	10.52±0.14 ^b
18:2, n-6	22.97±0.26 ^c	28.53±0.09 ^b	28.92±0.11 ^{ab}	29.29±0.29 ^a
18:3, n-3	0.74±0.01 ^b	0.85±0.02 ^a	0.88±0.01 ^a	0.74±0.02 ^b
20:4, n-6	8.96±0.19 ^c	10.60±0.09 ^b	11.12±0.10 ^a	8.52±0.02 ^d
22:6, n-3	1.53±0.04 ^d	2.90±0.03 ^b	3.49±0.02 ^a	1.63±0.03 ^c
ΣPUFA	34.08±0.78 ^c	42.46±0.45 ^a	44.01±0.71 ^a	39.97±0.17 ^b
ΣUSFA	46.56±1.81 ^c	54.52±0.91 ^a	54.85±1.10 ^a	50.49±0.32 ^b

[a-d: aynı satırda farklı harf taşıyan gruplar arasındaki farklılık istatistiksel bakımdan önemlidir (P<0.05)]

Tip 2 diyabet oluşturulmuş sıçanların serumunda ADEK vitaminleri, kolesterol ve sterol değişimi Tablo 14'te gösterildi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, D grubunda D-2, D-3 ($p<0.05$), retinol ($p<0.01$), α -tokoferol, kolesterol, K-2 ve sterol (Stigmasterol ve β -sitosterol) düzeylerinin kayda değer bir şekilde arttığı ($p<0.001$) saptandı. K-1 düzeyinde görülen değişikliğin ise istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulundu ($p>0.05$). Diyabet grubuna göre, D+ÇY grubunun serumunda stigmasterol ($p<0.01$), α -tokoferol, K-2 vitamini, β -sitosterol düzeylerinin belirgin bir şekilde azaldığı ($p<0.001$), buna karşın D-2 ($p<0.05$), D-3, retinol, K-1 ve kolesterol düzeylerinin ise belirgin bir şekilde arttığı ($p<0.001$) saptandı. Diyabet grubu ile mukayese edildiğinde, D+AB grubunun serumunda K-2, α -tokoferol, K-1, kolesterol, stigmasterol ve β -sitosterol düzeylerinin anlamlı bir şekilde azaldığı ($p<0.001$), retinol düzeyinin ise anlamlı bir şekilde arttığı ($p<0.01$) bulundu. D-3 ve D-2 düzeyinde görülen değişikliğin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi ($p>0.05$).

Tablo 14. Tip-2 diyabet oluşturulmuş sıçanların serumunda ADEK vitaminleri, kolesterol ve sterol değişimi üzerine çam ve acı badem yağlarının etkileri (µg/g)

	K	D	D+AB	D+ÇY
K-2	0.62±0.06 ^c	2.97±0.13 ^a	0.65±0.02 ^{bc}	0.93±0.03 ^b
D-2	0.20±0.03 ^c	0.29±0.02 ^b	0.32±0.01 ^{ab}	0.38±0.04 ^a
D-3	0.10±0.00 ^c	0.16±0.02 ^b	0.18±0.01 ^b	0.47±0.03 ^a
α-Tokoferol	26.86±0.21 ^c	64.43±0.84 ^a	25.72±0.33 ^c	29.88±0.81 ^b
Retinol	0.30±0.03 ^d	0.42±0.02 ^c	0.51±0.03 ^b	0.60±0.02 ^a
K-1	0.54±0.02 ^b	0.53±0.02 ^b	0.32±0.02 ^c	1.07±0.06 ^a
Kolesterol µmol/g	0.69±0.03 ^c	0.96±0.01 ^b	0.63±0.02 ^d	1.06±0.02 ^a
Stigmasterol	2.50±0.21 ^c	3.60±0.09 ^a	2.54±0.16 ^c	3.00±0.06 ^b
β-sitosterol	3.72±0.12 ^d	11.54±0.20 ^a	5.69±0.18 ^c	7.51±0.17 ^b

[a-d: aynı satırda farklı harf taşıyan gruplar arasındaki farklılık istatistiksel bakımdan önemlidir (P<0.05)]

Diyabet+çam yağı grubunun serumunda K-2, α-tokoferol, stigmasterol ve β-sitosterol değerlerinin, K grubu değerlerine yaklaştığı saptandı. Aynı şekilde D+AB grubunun K-2, α-tokoferol, kolesterol, stigmasterol ve β-sitosterol değerlerinin, K grubu değerlerine yaklaştığı belirlendi.

Tip 2 diyabet oluşturulmuş sıçanların eritrositlerinde ADEK vitaminler, kolesterol ve sterol değişimi Tablo 15'de belirtildi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, D grubunun eritrositlerinde K-2, D-3, α-tokoferol, K-1, kolesterol, β-sitosterol ve stigmasterol düzeylerinde belirgin bir artış ($p<0.001$), buna karşın retinol ve D-2 düzeylerinde ise belirgin bir azalışın olduğu ($p<0.01$) görüldü. Diyabet+çam yağı grubu, D grubu ile mukayese edildiğinde K-2, α-tokoferol, β-sitosterol ve stigmasterol düzeylerinin anlamlı bir şekilde azaldığı ($p<0.001$), D-2, retinol, K-1 ve kolesterol düzeylerinin ise anlamlı bir şekilde arttığı ($p<0.001$) saptandı. Ayrıca D-3 düzeyinde görülen değişikliklerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p>0.05$).

Tablo 15. Tip-2 diyabet oluşturulmuş sıçanların eritrositlerinde ADEK vitaminler, kolesterol ve sterol değişimi üzerine çam ve acı badem yağlarının etkileri (µg/g)

	K	D	D+AB	D+ÇY
K2	0.13±0.01 ^d	0.59±0.02 ^b	0.63±0.02 ^a	0.45±0.04 ^c
D2	0.43±0.04 ^b	0.38±0.01 ^c	0.34±0.02 ^d	0.55±0.04 ^a
D3	0.12±0.01 ^c	0.18±0.01 ^{ab}	0.17±0.01 ^b	0.19±0.01 ^a
α- Tokoferol	30.84±1.49 ^c	65.28±2.94 ^a	53.47±3.33 ^b	50.47±2.80 ^b
Retinol	0.14±0.01 ^b	0.13±0.01 ^c	0.11±0.01 ^d	0.16±0.01 ^a
K1	0.33±0.05 ^c	1.02±0.04 ^b	1.20±0.05 ^a	1.22±0.10 ^a
Kolesterol µmol/g	0.76±0.03 ^d	1.76±0.03 ^b	1.21±0.06 ^c	2.18±0.09 ^a
β-sitosterol	3.40±0.15 ^d	8.71±0.37 ^b	11.15±0.70 ^a	7.55±0.42 ^c
Stigmasterol	6.27±0.19 ^c	13.91±0.65 ^a	13.82±0.61 ^a	9.63±0.58 ^b

[a-d: aynı satırda farklı harf taşıyan gruplar arasındaki farklılık istatistiksel bakımdan önemlidir (P<0.05)]

Eritrosit vitamin verileri Mean ± SD olarak gösterildi.

Yine diyabet grubuna göre, D+AB grubunun eritrositlerinde K-2, K-1 ve β-sitosterol düzeylerinde kayda değer bir artış ($p<0.001$), D-2 ($p<0.01$), α-tokoferol, retinol ve kolesterol düzeylerinde ise kayda değer bir azalışın ($p<0.001$) olduğu bulundu. Ayrıca D-3 ve stigmasterol düzeylerinde görülen değişikliklerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p>0.05$). Kontrol grubuna göre, uygulanan çam yağının eritrositlerde K-2, α-tokoferol, β-sitosterol ve stigmasterol düzeyleri üzerinde olumlu etkileri olduğu, acı badem yağının ise α-tokoferol, retinol ve kolesterol düzeyleri üzerinde olumlu etkiler gösterdiği tespit edildi.

Tip 2 diyabet oluşturulmuş sıçanların karaciğerinde ADEK vitaminler, kolesterol ve sterol değişimi Tablo 16'da gösterildi. Kontrol grubu ile mukayese edildiğinde, D grubunun karaciğer dokusunda D-3 ($p<0.05$), K-2, α-tokoferol, retinol, K-1, kolesterol, stigmasterol ve β-sitosterol düzeylerinde önemli artış ($p<0.001$), δ-tokoferol ve vitamin D-2 düzeylerinde ise önemli azalışın ($p<0.001$) olduğu tespit edildi. Diyabet grubu ile karşılaştırıldığında, D+ÇY grubunun karaciğer dokusunda K-2, D-3, α-tokoferol, K-1 ve β-sitosterol düzeylerinde kayda değer bir ($p<0.001$) artış, □-tokoferol ve stigmasterol düzeylerinde kayda değer bir azalışın ($p<0.001$) olduğu bulundu. D-2, retinol ve kolesterol

düzeylerinde gözlemlenen değişikliklerin istatistiksel olarak anlamsız olduğu saptandı ($p>0.05$).

Tablo 16. Tip-2 diyabet oluşturulmuş sıçanların karaciğerinde ADEK vitaminler, kolesterol ve sterol değişimi üzerine çam ve acı badem yağlarının etkileri ($\mu\text{g/g}$)

	K	D	D+AB	D+ÇY
K-2	1.98 $\pm$ 0.02 ^d	6.36 $\pm$ 0.13 ^c	8.01 $\pm$ 0.24 ^b	16.75 $\pm$ 0.29 ^a
δ-Tokoferol	0.94 $\pm$ 0.02 ^a	0.38 $\pm$ 0.01 ^c	0.82 $\pm$ 0.01 ^b	0.28 $\pm$ 0.01 ^d
D-2	0.96 $\pm$ 0.02 ^a	0.68 $\pm$ 0.02 ^c	0.76 $\pm$ 0.02 ^b	0.72 $\pm$ 0.01 ^{bc}
D-3	0.38 $\pm$ 0.02 ^c	0.44 $\pm$ 0.01 ^b	0.27 $\pm$ 0.02 ^d	1.26 $\pm$ 0.03 ^a
α-Tokoferol	9.67 $\pm$ 0.11 ^d	22.75 $\pm$ 0.19 ^c	32.13 $\pm$ 0.24 ^b	33.75 $\pm$ 0.27 ^a
Retinol $\mu\text{mol/g}$	1.86 $\pm$ 0.02 ^b	2.34 $\pm$ 0.02 ^a	2.35 $\pm$ 0.03 ^a	2.32 $\pm$ 0.02 ^a
K-1	3.99 $\pm$ 0.06 ^d	8.66 $\pm$ 0.13 ^c	9.27 $\pm$ 0.18 ^b	11.86 $\pm$ 0.16 ^a
Kolesterol $\mu\text{mol/g}$	1.82 $\pm$ 0.01 ^b	3.28 $\pm$ 0.03 ^a	3.27 $\pm$ 0.06 ^a	3.38 $\pm$ 0.04 ^a
Stigmasterol	90.29 $\pm$ 0.56 ^c	207.00 $\pm$ 1.01 ^a	210.15 $\pm$ 2.54 ^a	185.04, $\pm$ 1.50 ^b
β-sitosterol	10.73 $\pm$ 0.18 ^c	21.32 $\pm$ 0.23 ^b	26.27 $\pm$ 0.32 ^a	25.55 $\pm$ 0.40 ^a

[a-d: aynı satırda farklı harf taşıyan gruplar arasındaki farklılık istatistiksel bakımdan önemlidir ($P<0.05$)]

Diyabet+acı badem grubunun karaciğeri parametreleri, D grubu parametreler ile mukayese edildiğinde D-2, K-1 ($p<0.01$), K-2, δ -tokoferol, α -tokoferol, ve β -sitosterol düzeylerinde belirgin bir artışın ($p<0.001$) olduğu saptandı. D-3 düzeyinde belirgin bir azalmanın ($p<0.001$) olduğu belirlendi. Retinol, kolesterol ve stigmasterol düzeyinde olan değişikliklerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p>0.05$). Kontrol grubuna göre, D+ÇY grubunun karaciğer dokusunda D-2 ve stigmasterol, D+AB grubunda ise δ -tokoferol ve D-2 düzeyleri üzerinde kısmi bir düzelmenin olduğu saptandı.

Tip 2 diyabet oluşturulmuş sıçanların böbrek dokusunda ADEK vitaminler, kolesterol ve sterol değişimi Tablo 17'de belirtildi. Kontrol grubuna göre, D grubunun böbrek dokusunda α -tokoferol ($p<0.01$), K-2 ve δ -tokoferol düzeylerinde anlamlı bir azalma ($p<0.001$), D-2, retinol, K-1, kolesterol, stigmasterol ve β -sitosterol düzeylerinde ise anlamlı bir artışın ($p<0.001$) olduğu bulundu. D-3 düzeyinde görülen değişikliğin istatistiksel açıdan önemsiz olduğu saptandı ($p>0.05$).

Tablo 17. Tip-2 diyabet oluşturulmuş sıçanların böbrek dokusunda ADEK vitaminler, kolesterol ve sterol değişimi üzerine çam ve acı badem yağlarının etkileri (µg/g)

	K	D	D+AB	D+ÇY
K-2	14.14±0.18 ^a	5.71±0.13 ^d	8.57±0.11 ^b	7.96±0.13 ^c
δ-Tokoferol	0.73±0.01 ^b	0.54±0.01 ^c	1.34±0.02 ^a	1.31±0.01 ^a
D-2	0.21±0.01 ^b	0.36±0.01 ^a	0.35±0.02 ^a	0.21±0.01 ^b
D-3	0.30±0.01 ^b	0.23±0.01 ^b	0.53±0.01 ^a	0.50±0.07 ^a
α-Tokoferol	31.15±0.61 ^c	27.75±0.74 ^d	40.53±0.76 ^a	33.56±0.72 ^b
Retinol	3.25±0.03 ^c	3.60±0.02 ^b	3.76±0.02 ^a	2.37±0.01 ^d
K-1	1.55±0.08 ^b	1.81±0.02 ^a	1.44±0.01 ^c	1.51±0.01 ^{bc}
Kolesterol µmol/g	3.24±0.03 ^c	4.04±0.01 ^a	4.01±0.01 ^a	3.89±0.01 ^b
Stigmasterol	92.61±0.58 ^c	112.14±1.40 ^b	133.53±2.46 ^a	70.83±2.11 ^d
β-sitosterol	10.01±0.17 ^c	17.98±0.16 ^b	23.12±0.51 ^a	4.11±0.01 ^d

[a-d: aynı satırda farklı harf taşıyan gruplar arasındaki farklılık istatistiksel bakımdan önemlidir (P<0.05)]

Diyabet grubu ile karşılaştırıldığında, D+ÇY grubunun böbrek dokusunda K-2, δ-tokoferol, D-3 ve α-tokoferol düzeylerinde kayda değer bir artış ($p<0.001$), D-2, retinol, K-1, kolesterol, stigmasterol ve β-sitosterol düzeylerinde ise kayda değer bir azalışın ($p<0.001$) olduğu bulundu. Diyabet+acı badem grubu, D grubu ile mukayese edildiğinde K-2, δ-tokoferol, D-3, α-tokoferol, retinol, stigmasterol ve β-sitosterol düzeylerinde belirgin bir artış ($p<0.001$), K-1 düzeyinde ise belirgin bir azalışın ($p<0.001$) olduğu saptandı. D-2 ile kolesterol düzeyinde görülen değişikliklerin istatistiki açıdan anlamsız olduğu tespit edildi ($p>0.05$). Kontrol grubuna göre, D+ÇY grubunun böbrek dokusunda D-2 ve K-1 değerlerinin K grubu değerine yaklaştığı, K-2, α-tokoferol ve kolesterol düzeyi üzerinde çam yağının kısmi olumlu etkisinin olduğu, acı badem yağının ise K-2 düzeyi üzerinde kısmi olumlu etki gösterdiği belirlendi.

Tip 2 diyabet oluşturulmuş sıçanların beyin dokusunda ADEK vitaminler, kolesterol ve sterol değişimi Tablo 18'de gösterildi. Kontrol grubu ile mukayese edildiğinde, D grubunda K-1 ($p<0.05$), K-2 ve retinol düzeylerinde kayda değer bir artış ($p<0.001$), stigmasterol ($p<0.01$), α-tokoferol ve kolesterol düzeylerinde ise kayda değer

bir azalışın ($p<0.001$) olduğu tespit edildi. D-3, δ -tokoferol ve β -sitosterol düzeylerinde oluşan değişikliğin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulundu ($p>0.05$).

Tablo 18. Tip-2 diyabet oluşturulmuş sıçanların beyin dokusunda ADEK vitaminler, kolesterol ve sterol değişimi üzerine çam ve acı badem yağlarının etkileri ($\mu\text{g/g}$)

	K	D	D+AB	D+ÇY
K-2	8.90 $\pm$ 0.10 ^c	10.30 $\pm$ 0.40 ^b	14.68 $\pm$ 0.18 ^a	14.87 $\pm$ 0.24 ^a
δ-Tokoferol	0.42 $\pm$ 0.02 ^b	0.40 $\pm$ 0.02 ^b	0.48 $\pm$ 0.01 ^a	0.43 $\pm$ 0.01 ^b
D-3	1.05 $\pm$ 0.02	1.66 $\pm$ 0.67	1.31 $\pm$ 0.01	1.34 $\pm$ 0.02
α-Tokoferol	17.63 $\pm$ 0.26 ^a	14.21 $\pm$ 0.15 ^b	15.25 $\pm$ 0.14 ^b	15.26 $\pm$ 0.13 ^b
Retinol	0.22 $\pm$ 0.02 ^c	1.30 $\pm$ 0.02 ^a	1.27 $\pm$ 0.02 ^a	0.86 $\pm$ 0.01 ^b
K-1	6.48 $\pm$ 0.22 ^d	6.98 $\pm$ 0.14 ^c	8.84 $\pm$ 0.10 ^a	8.10 $\pm$ 0.02 ^b
Kolesterol $\mu\text{mol/g}$	8.59 $\pm$ 0.14 ^a	6.98 $\pm$ 0.10 ^c	8.63 $\pm$ 0.09 ^a	7.66 $\pm$ 0.08 ^b
Stigmasterol	24.68 $\pm$ 0.39 ^b	23.08 $\pm$ 0.33 ^c	34.55 $\pm$ 0.24 ^a	24.38 $\pm$ 0.58 ^b
β-sitosterol	0.96 $\pm$ 0.02	1.29 $\pm$ 0.02	1.66 $\pm$ 0.90	1.19 $\pm$ 0.01

[a-d: aynı satırda farklı harf taşıyan gruplar arasındaki farklılık istatistiksel bakımdan önemlidir ($P<0.05$)]

Diyabet+çam yağı grubu, D grubu ile karşılaştırıldığında stigmasterol ($p<0.05$), K-2, K-1 ve kolesterol düzeylerinde anlamlı bir artış ($p<0.001$), retinol düzeyinde ise anlamlı bir azalışın ($p<0.001$) olduğu görüldü. α -tokoferol, D-3, δ -tokoferol ve β -sitosterol düzeylerinde görülen değişikliğin istatistiksel açıdan anlamlı olduğu saptandı ($p>0.05$). Diyabet grubuna göre, D+AB grubunun beyin dokusunda K-2, δ -tokoferol, K-1, kolesterol ve stigmasterol düzeylerinde belirgin bir artışın olduğu ($p<0.001$) saptandı. α -tokoferol, retinol ve β -sitosterol düzeylerinde görülen değişikliğin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulundu ($p>0.05$). Kontrol grubu ile mukayese edildiğinde, D+ÇY grubunun beyin dokusunda çam yağının δ -tokoferol, α -tokoferol, retinol, kolesterol ve stigmasterol, D+AB grubunda ise acı bademin α -tokoferol ve kolesterol düzeyi üzerinde olumlu etkiye sahip olduğu bulundu.

Tablo 19. Tip-2 diyabet oluşturulmuş sıçanların kas dokusunda ADEK vitaminler, kolesterol ve sterol değişimi üzerine çam ve acı badem yağlarının etkileri (µg/g)

	K	D	D+AB	D+ÇY
K-2	1.19±0.01 ^a	0.39±0.01 ^d	1.00±0.06 ^b	0.75±0.01 ^c
δ-Tokoferol	0.08±0.01 ^d	0.28±0.01 ^c	1.62±0.01 ^b	2.80±0.01 ^a
D-2	0.17±0.01 ^c	0.29±0.01 ^a	0.22±0.01 ^b	-
D-3	0.32±0.01 ^c	0.30±0.01 ^d	0.48±0.01 ^b	0.62±0.01 ^a
α-Tokoferol	7.20±0.06 ^b	9.21±0.01 ^a	6.67±0.01 ^c	5.32±0.01 ^d
Retinol	0.36±0.01 ^b	0.08±0.01 ^d	0.37±0.01 ^a	0.13±0.01 ^c
K-1	0.52±0.01 ^b	0.38±0.01 ^d	0.56±0.01 ^a	0.42±0.02 ^c
Kolesterol	330.66±0.21 ^d	379.45±0.17 ^b	418.80±0.13 ^a	371.01±0.20 ^c
Stigmasterol	43.03±0.14 ^b	40.34±0.01 ^d	47.74±0.06 ^a	41.14±0.02 ^c
β-sitosterol	2.02±0.01 ^a	2.02±0.01 ^a	0.15±0.01 ^c	0.51±0.01 ^b

[a-d: aynı satırda farklı harf taşıyan gruplar arasındaki farklılık istatistiksel bakımdan önemlidir (P<0.05)]

Tip 2 diyabet oluşturulmuş sıçanların kas dokusunda ADEK vitaminler, kolesterol ve sterol değişimi Tablo 19'da gösterildi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, D grubunda K-2, D-3, retinol, K-1 ve stigmasterol düzeylerinde anlamlı bir ($p<0.001$) azalma, δ-tokoferol, D-2, α-tokoferol ve kolesterol düzeylerinde ise anlamlı bir artışın ($p<0.001$) olduğu saptandı. β-sitosterol düzeyinde görülen değişikliğin istatistiksel açıdan önemli olduğu tespit edildi ($p>0.05$). Diyabet grubuna göre, D+ÇY grubunun kas dokusunda K-2, D-3, retinol, K-1, δ-tokoferol ve stigmasterol düzeylerinde belirgin bir artış ($p<0.001$), α-tokoferol, kolesterol ve β-sitosterol düzeylerinde ise belirgin bir azalışın ($p<0.001$) olduğu bulundu. Diyabet grubu ile mukayese edildiğinde, D+AB grubunun kas dokusunda K-2, δ-tokoferol, D-3, retinol, K-1, kolesterol ve stigmasterol düzeylerinde önemli bir artış ($p<0.001$), D-2, α-tokoferol ve β-sitosterol düzeylerinde ise önemli bir azalışın ($p<0.001$) olduğu tespit edildi. Diyabet+çam yağı grubunun kas dokusunda K-2 ve stigmasterol düzeylerinin azalarak K grubu değerlerine yaklaştığı, kolesterol, retinol ve K-1 düzeyleri üzerinde ise çam yağının kısmi olumlu etki gösterdiği saptandı. Diyabet+acı badem grubunun kas dokusunda K-2, D-2, α-tokoferol, retinol ve K-1 düzeylerinin azalarak K grubu değerlerine yaklaştığı tespit edildi.

3.2. Deneysel Tip 1 Diyabete Ait Bulgular

Tip 1 diyabet oluşturulmuş sıçanların postprandial kan glukoz düzeyi üzerine çam yağı ile acı bademin etkisi Tablo 20’de gösterildi. Streptozotosin enjeksiyonundan sonra K grubuyla karşılaştırıldığında, diyabet guruplarında (D, D+AB ve D+ÇY) postprandial kan glukoz düzeyinin anlamlı derecede arttığı ($p<0.001$) saptandı. Diyabet grubu ile karşılaştırıldığında, hem çam ($p<0.001$), hem de acı badem yağı ($p<0.01$) uygulanmasından bir ay sonra postprandial kan glukoz düzeyinde anlamlı azalmaların olduğu saptandı. Deney sonunda diyabet grubu ile karşılaştırıldığında, D+AB ve D+ÇY gruplarında postprandial kan glukoz düzeylerinin anlamlı düzeyde azaldığı ($p<0.001$), fakat K grubuna göre her iki grubun postprandial kan glukoz düzeylerinin hala yüksek olduğu tespit edildi.

Tablo 20. Tip-1 diyabet oluşturulmuş sıçanların postprandial kan glukoz düzeyi üzerine çam ile acı badem yağlarının etkileri (mg/dl)

	K	D	D+AB	D+ÇY
Deney başlangıcı	99.83±0.83	98.01±1,07	98.20±0.93	98.54±0.92
STZ ‘ den sonra	92.17±0.40 ^c	296.92±8.88 ^b	329.25±14.10 ^a	308.54±14.88 ^b
STZ’den 15 gün sonra	100.67±1.43 ^c	357.69±14.04 ^{ab}	344.18±9.42 ^b	378.75±10.38 ^a
STZ’den 30 gün sonra	99.01±1.37 ^d	330.08±14.28 ^a	294.60±15.66 ^b	246.90±13.56 ^c
Deneyin Sonu	107.33±1.98 ^d	435.91±9.44 ^a	343.83±7.76 ^b	271.22±13.39 ^c

[a-d: aynı satırda farklı harf taşıyan gruplar arasındaki farklılık istatistiksel bakımdan önemlidir ($P<0.05$)]

Deneysel olarak Tip-1 diyabet oluşturulmuş sıçanlarda çam ve acı badem yağının canlı ağırlık üzerine etkisi Tablo 21’de belirtildi. Kontrol grubuna göre diyabet grubunu oluşturan sıçanların (D, D+AB ve D+ÇY) vücut ağırlığında belirgin bir azalmanın ($p<0.001$) olduğu belirlendi. Deney sonunda diyabet grubu ile karşılaştırıldığında, hem D+AB hem de D+ÇY grubunda vücut ağırlığının belirgin bir şekilde arttığı ($p<0.001$) tespit edildi.

Tablo 21. Tip-1 diyabette çam ile acı badem yağlarının canlı ağırlık üzerine etkileri (g)

	K	D	D+AB	D+ÇY
Deneyin Başlangıcı	184.67±0.49	219.62±1.27	218.67±1.10	217.77±2.20
	192.50±0.50 ^c	219.92±1.28 ^a	215.30±2.48 ^a	208.83±2.46 ^b
	197.33±0.21 ^b	204.08±2.68 ^b	215.80±3.15 ^a	200.60±2.75 ^b
Deneyin Sonu	254.67±0.88 ^a	216.09±0.89 ^c	231.22±1.49 ^b	231.33±1.76 ^b

[a-c: aynı satırda farklı harf taşıyan gruplar arasındaki farklılık istatistiksel bakımdan önemlidir ($P<0.05$)]

Tablo 22’de deneysel olarak oluşturulmuş Tip 1 diyabette MDA-TBA, indirgenmiş glutasyon ve total protein miktarındaki değişim gösterildi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, D gruplarının (D, D+AB, D+ÇY) karaciğer, böbrek, beyin, kas ve kan (serum ve eritrosit) dokularında MDA-TBA düzeyinin belirgin düzeyde arttığı ($p<0.001$) tespit edildi. Diyabet grubu ile mukayese edildiğinde D+ÇY grubunun karaciğer, böbrek, beyin, kas ve kan (serum ve eritrosit) dokularında MDA-TBA düzeyinin kayda değer bir şekilde ($p<0.001$) azalarak K grubu değerlerine yaklaştığı belirlendi. Aynı şekilde D grubuna göre D+AB grubunun böbrek, beyin, kas ve kan (serum ve eritrosit) dokusunda MDA-TBA düzeyinin önemli derecede azalarak ($p<0.001$) K grubu değerlerine yaklaştığı, buna karşılık karaciğer dokusunda MDA-TBA düzeyinin arttığı fakat bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ($p>0.05$) (Tablo 22).

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, D grubunda karaciğer, böbrek, beyin, kas ve kan (eritrosit) dokularında GSH düzeyinin anlamlı bir şekilde ($p<0.001$) azaldığı tespit edildi. Diyabet grubuna göre, D+AB grubunun karaciğer dokusunda GSH düzeyi bakımından istatistiksel bir farklılık bulunmazken ($p>0.05$), D+ÇY grubunda ise GSH düzeyinin anlamlı şekilde azaldığı ($p<0.01$), en düşük GSH düzeyinin D+ÇY grubunda olduğu saptandı.

Diyabet grubuna göre, hem D+AB, hem de D+ÇY gruplarının eritrosit, böbrek ve beyin dokusunda GSH düzeyinin anlamlı bir şekilde arttığı ($p<0.001$) tespit edildi. D+AB grubunun böbrek dokusunda GSH düzeyinin K grubu değerlerine yaklaştığı ($p<0.001$), D+ÇY grubunda ise GSH düzeyinin D grubuna göre anlamlı bir şekilde arttığı ($p<0.001$)

saptandı. Beyin dokusunda D+AB ve D+ÇY grubunda GSH düzeyinin anlamlı derecede artarak ($p<0.001$) K grubu değerlerine yaklaştığı belirlendi. Diyabetik sıçanlara uygulanan acı badem ve çam yağı neticesinde, kas dokusunda GSH düzeyinin önemli düzeyde arttığı ($p<0.001$), D+ÇY grubunun kas dokusunda ise GSH düzeyinin kontrol grubu değerine yaklaştığı ($p<0.001$) saptandı (Tablo 22).

Tablo 22. Deneysel olarak oluşturulmuş Tip-1 diyabette MDA-TBA, indirgenmiş glutatyon ve total protein düzeyine çam ve acı badem yağlarının etkileri

Parametreler	Dokular	K	D	D+AB	D+ÇY
MDA-TBA (nmol/g)	Serum	5.87±0.06 ^c	8.08±0.05 ^a	6.26±0.06 ^b	6.16±0.15 ^b
	Eritrosit	411.32±2.56 ^c	756.35±8.30 ^a	358.41±16.04 ^d	492.36±6.47 ^b
	Karaciğer	34.18±0.75 ^b	44.92±1.46 ^a	50.32±3.00 ^a	36.20±2.38 ^b
	Böbrek	22.44±0.34 ^b	30.28±0.76 ^a	23.35±0.22 ^b	23.35±0.29 ^b
	Beyin	12.35±0.16 ^b	14.05±0.21 ^a	11.79±0.23 ^{bc}	11.32±0.13 ^c
	Kas	10.13±0.17 ^b	13.88±0.18 ^a	9.98±0.23 ^b	10.56±0.16 ^b
GSH (μmol/g)	Eritrosit	6.15±0.04 ^a	2.09±0.07 ^d	4.44±0.13 ^b	2.51±0.05 ^c
	Karaciğer	10.29±0.04 ^a	7.16±0.05 ^b	7.12±0.02 ^b	6.74±0.06 ^c
	Böbrek	4.04±0.19 ^a	1.87±0.02 ^d	3.01±0.03 ^b	2.40±0.04 ^c
	Beyin	1.63±0.01 ^a	0.68±0.02 ^d	1.03±0.01 ^c	1.15±0.03 ^b
	Kas	1.19±0.02 ^a	0.22±0.01 ^d	0.36±0.01 ^c	0.74±0.01 ^b
Total Protein (μg/g)	Serum	42.54±0.65 ^b	41.83±0.64 ^b	48.10±0.75 ^a	41.51±1.09 ^b
	Eritrosit	39.07±1.83 ^b	42.35±0.79 ^{ab}	38.08±2.75 ^b	44.68±0.90 ^a
	Karaciğer	152.97±1.39 ^c	173.33±2.07 ^b	189.24±1.94 ^a	168.70±2.53 ^b
	Böbrek	86.95±1.86 ^a	63.52±0.72 ^c	67.47±1.16 ^b	62.23±0.56 ^c
	Beyin	45.93±1.70	44.18±0.90	46.89±1.02	45.39±0.80
	Kas	48.45±0.53 ^b	46.25±0.42 ^c	51.66±0.53 ^a	50.84±0.41 ^a

[a-d: aynı satırda farklı harf taşıyan gruplar arasındaki farklılık istatistiksel bakımdan önemlidir ($P<0.05$)]

Karaciğer dokusunda total protein düzeyi K grubu ile karşılaştırıldığında D ve D+AB grubunda belirgin derecede arttığı ($p<0.001$), D+ÇY grubunda ise belirgin derecede azalarak ($p<0.001$) K grubu değerlerine yaklaştığı bulundu. Böbrek dokusunda K grubuna göre D, D+AB ve D+ÇY grubunda total protein düzeyinin önemli bir şekilde azaldığı ($p<0.001$) saptandı. D ve D+ÇY gruplarına göre, D+AB grubunda total protein düzeyinin anlamlı bir şekilde arttığı ($p<0.001$) bulundu. Beyin dokusunda total protein düzeyi açısından gruplar arasında istatistiksel bir farklılığın olmadığı belirlendi (K, D, D+AB ve D+ÇY) ($p>0.05$). Kas dokusunda ise K grubuna göre D grubunda, total protein düzeyinin kayda değer bir şekilde azaldığı ($p<0.01$), D+AB ($p<0.001$) ve D+ÇY ($p<0.01$) gruplarında ise total protein düzeylerinin kayda değer bir şekilde arttığı saptandı. Serumda K, D ve D+ÇY grubunda total protein düzeyinde görülen değişikliklerin istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı ($p>0.05$), K grubuna göre D+AB grubunda ise total protein düzeyinin belirgin bir şekilde arttığı ($p<0.001$) belirlendi. Eritrositlerde ise K grubuna göre D grubunda total protein düzeyinin arttığı, fakat bu artışın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı ($p>0.05$), D+ÇY grubunda total protein düzeyinin önemli düzeyde arttığı ($p<0.05$), D+AB grubunda ise azaldığı, fakat bu azalışın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı tespit edildi ($p>0.05$) (Tablo 22).

Tablo 23’de Tip 1 diyabet oluşturulan sıçanların karaciğer dokusunda yağ asidi değişim düzeyi gösterilmiştir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, D grubunun karaciğer dokusunda 16:1 n-7, 18:2 n-6 ve 20:4 n-6 düzeylerinde önemli azalma ($p<0.001$), 18:0, 18:1 n-9 ve 22:6 n-3 düzeylerinde ise önemli artışın ($p<0.001$) olduğu tespit edildi. 16:0 düzeyinde görülen değişikliğin istatistiksel olarak önemli olmadığı bulundu ($p>0.05$). Diyabet grubu ile mukayese edildiğinde, D+ÇY grubunun karaciğer dokusunda 16:0, 16:1 n-7 ve 18:2 n-6 düzeylerinde belirgin azalma ($p<0.001$), 18:0 ($p<0.01$) ve 20:4 n-6 ($p<0.001$) düzeylerinde ise belirgin bir artışın olduğu saptandı. 18:1 n-9 ve 22:6 n-3 düzeyinde görülen değişikliklerin istatistiksel açıdan önemli olmadığı bulundu ($p>0.05$). Diyabet grubuna göre, D+AB grubunun karaciğer dokusunda ise 16:1 n-7 ve 20:4 n-6 düzeylerinde kayda değer bir azalma ($p<0.001$), 18:0, 18:2 n-6 ($p<0.05$), 18:1 n-9 ($p<0.001$), ve 22:6 n-3 ($p<0.01$) düzeylerinde kayda değer bir artışın olduğu saptandı. Kontrol grubuna göre, D+AB grubunda 18:2 n-6 düzeyinin K grubu değerlerine yaklaştığı, D+ÇY grubunda ise 20:4 n-6 düzeyi üzerinde çam yağının kısmi olumlu etki gösterdiği belirlendi.

Tablo 23. Tip-1 diyabet oluşturulmuş sıçanların karaciğer dokusunda yağ asidi değişimi üzerine çam ve acı badem yağlarının etkileri (%)

	K	D	D+AB	D+ÇY
16:0	17.03±0.22	17.19±0.16	17.12±0.21	16.59±0.13
18:0	15.87±0.17 ^c	19.59±0.14 ^b	20.20±0.19 ^a	20.34±0.24 ^a
ΣSFA	32.90±0.30 ^b	36.78±0.17 ^a	37.32±0.26 ^a	36.93±0.24 ^a
16:1, n-7	1.72±0.01 ^a	1.23±0.02 ^b	0.89±0.03 ^d	1.06±0.01 ^c
18:1, n-9	3.53±0.14 ^c	7.67±0.06 ^b	8.66±0.15 ^a	7.88±0.13 ^b
ΣMUFA	4.96±0.36 ^c	8.90±0.06 ^b	9.55±0.15 ^a	8.94±0.13 ^b
18:2, n-6	20.18±0.26 ^a	18.66±0.18 ^c	19.28±0.17 ^b	17.18±0.21 ^d
20:4, n-6	33.17±0.14 ^a	23.88±0.22 ^c	22.81±0.20 ^d	25.72±0.14 ^b
22:6, n-3	4.54±0.05 ^c	5.49±0.08 ^b	5.83±0.09 ^a	5.72±0.14 ^{ab}
ΣPUFA	57.84±0.37 ^a	48.03±0.31 ^b	47.92±0.30 ^b	48.62±0.30 ^b
ΣUSFA	62.80±0.37 ^a	56.92±0.30 ^b	57.47±0.27 ^b	57.57±0.29 ^b

[a-d: aynı satırda farklı harf taşıyan gruplar arasındaki farklılık istatistiksel bakımdan önemlidir (P<0.05)]

Tip-1 diyabet oluşturulan sıçanların, böbrek dokusunda yağ asidi değişim düzeyi Tablo 24’de gösterildi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, D grubunun böbrek dokusunda 16:0, 16:1 n-7, 18:1 n-9 ve 18:2 n-6 düzeylerinin anlamlı bir şekilde azaldığı ($p<0.001$), buna karşılık 18:0, 20:4 n-6 ve 22:6 n-3 düzeylerinin ise anlamlı bir şekilde ($p<0.001$) arttığı bulundu. Diyabet grubuna göre, D+ÇY grubunun böbrek dokusunda 22:6, n-3 düzeyinde önemli azalmanın olduğu ($p<0.001$) tespit edildi. 16:0, 16:1 n-7, 18:0, 18:1 n-9, 18:2 n-6 ve 20:4 n-6 düzeylerinde görülen değişikliklerin istatistiksel olarak anlamsız olduğu saptandı ($p>0.05$). Diyabet grubu ile mukayese edildiğinde, D+AB grubunun böbrek dokusunda 18:1 n-9, 22:6, n-3 ($p<0.001$) ve 18:2 n-6 ($p<0.01$) düzeylerinin kayda değer bir şekilde arttığı, 20:4 n-6 ($p<0.001$) ve 18:0 ($p<0.05$) düzeylerinin ise kayda değer bir şekilde azaldığı bulundu. 16:0 ve 16:1 n-7 düzeylerinde görülen değişikliklerin istatistiksel olarak önemli olmadığı belirlendi ($p>0.05$). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, D+AB grubunda 18:1 n-9, 18:2 n-6 ve 20:4 n-6, D+ÇY grubunda ise, 20:4 n-6 ve 22:6 n-3 düzeylerinde kısmi düzeltilmelerin olduğu saptandı.

Tablo 24. Tip-1 diyabet oluşturulmuş sıçanların böbrek dokusunda yağ asidi değişimi üzerine çam ve acı badem yağlarının etkileri (%)

	K	D	D+AB	D+ÇY
16:0	21.81±0.14 ^a	16.30±0.18 ^{bc}	16.11±0.16 ^c	16.65±0.17 ^b
18:0	11.28±0.27 ^b	16.74±0.17 ^a	16.17±0.20 ^a	16.64±0.16 ^a
ΣSFA	33.09±0.33 ^a	33.04±0.23 ^{ab}	32.27±0.20 ^b	33.29±0.29 ^a
16:1, n-7	4.31±0.10 ^a	0.93±0.02 ^b	0.89±0.02 ^b	0.87±0.02 ^b
18:1, n-9	17.94±0.10 ^a	10.45±0.08 ^c	11.30±0.21 ^b	10.80±0.19 ^c
ΣMUFA	22.26±0.13 ^a	11.30±0.09 ^c	12.19±0.21 ^b	11.67±0.20 ^c
18:2, n-6	19.45±0.31 ^a	16.99±0.17 ^c	17.70±0.10 ^b	16.78±0.17 ^c
20:4, n-6	21.34±0.24 ^c	29.00±0.21 ^a	27.64±0.10 ^b	28.78±0.14 ^a
22:6, n-3	0.95±0.01 ^d	1.92±0.02 ^b	2.06±0.01 ^a	1.81±0.02 ^c
ΣPUFA	41.74±0.32 ^b	47.91±0.23 ^a	47.39±0.16 ^a	47.38±0.19 ^a
ΣUSFA	64.00±0.41 ^a	59.21±0.24 ^b	59.59±0.26 ^b	59.05±0.32 ^b

[a-d: aynı satırda farklı harf taşıyan gruplar arasındaki farklılık istatistiksel bakımdan önemlidir (P<0.05)]

Deneyssel Tip 1 diyabet oluşturulmuş sıçanların beyin dokusunda yağ asidi değişimi Tablo 25' de belirtildi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, D grubunun beyin dokusunda 16:0 ($p<0.01$), 16:1 n-7, 18:0, 18:2 n-6 ($p<0.001$) ve 18:1 n-9 ($p<0.05$) düzeylerinin belirgin bir şekilde arttığı, 20:4 n-6 ($p<0.001$) ve 22:6 n-3 ($p<0.05$) düzeylerinin ise belirgin bir şekilde azaldığı, 18:3 n-3 düzeyinde görülen değişikliğin ise istatistiksel açıdan önemsiz olduğu saptandı ($p>0.05$). Diyabet grubuna göre, D+ÇY grubunun beyin dokusunda 16:0, 20:4 n-6 ve 22:6 n-3 düzeylerinin önemli bir şekilde arttığı ($p<0.001$), 18:0 ($p<0.05$), 18:1 n-9, 18:2 n-6 ve 18:3 n-3 ($p<0.001$) düzeylerinin ise önemli bir şekilde azaldığı bulundu. 16:1 n-7 düzeyinde ortaya çıkan değişikliğin istatistiksel açıdan önemli olmadığı saptandı ($p>0.05$). Diyabet grubu ile mukayese edildiğinde, D+AB grubunun beyin dokusunda ise 16:0, ve 22:6 n-3 düzeylerinde anlamlı artma ($p<0.001$), 18:1 n-9 ve 18:3 n-3 düzeylerinde ise anlamlı azalmanın ($p<0.001$) olduğu saptandı. 16:1 n-7, 18:0, 18:2 n-6 ve 20:4 n-6 düzeyinde görülen değişikliklerin istatistiksel olarak anlamsız olduğu tespit edildi ($p>0.05$). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, uygulanan acı bademin 22:6 n-3 düzeyini K grubu değerine yaklaştırdığı, çam yağı uygulaması sonucunda ise 18:1 n-9,

20:4 n-6 ve 22:6 n-3 düzeylerinin K grubu değerlerine yaklaştığı, 18:0 ve 18:2 n-6 düzeyi üzerinde ise kısmi olumlu etki gösterdiği bulundu.

Tablo 25. Tip-1 diyabet oluşturulmuş sıçanların beyin dokusunda yağ asidi değişimi üzerine çam ve acı badem yağlarının etkileri (%)

	K	D	D+AB	D+ÇY
16:0	16.57±0.30 ^c	17.26±0.11 ^b	18.51±0.06 ^a	18.08±0.15 ^a
18:0	17.05±0.24 ^c	19.14±0.08 ^a	19.38±0.15 ^a	18.66±0.18 ^b
ΣSFA	33.62±0.30 ^c	36.39±0.10 ^b	37.89±0.15 ^a	36,74±0.16 ^b
16:1, n-7	1.13±0.02 ^b	1.23±0.02 ^a	1.24±0.01 ^a	1.20±0.02 ^a
18:1, n-9	21.94±0.17 ^b	22.40±0.12 ^a	21.51±0.11 ^c	21.71±0.16 ^{bc}
ΣMUFA	22.88±0.29 ^b	23.63±0.12 ^a	22.75±0.11 ^b	22.76±0.25 ^b
18:2, n-6	0.54±0.01 ^c	0.81±0.02 ^a	0.79±0.02 ^a	0.66±0.01 ^b
18:3, n-3	0.33±0.02 ^a	0.32±0.01 ^a	0.24±0.01 ^b	0.25±0.01 ^b
20:4, n-6	10.44±0.04 ^a	9.73±0,10 ^b	10.06±0.10 ^b	10.54±0.15 ^a
22:6, n-3	12.46±0.06 ^a	11.94±0,14 ^b	12.79±0.18 ^a	12.73±0.14 ^a
ΣPUFA	23.52±0.20 ^a	22.80±0.21 ^b	23.84±0.17 ^a	23.89±0.25 ^a
ΣUSFA	46.40±0.48	46.43±0.19	46.59±0.25	46.65±0.42

[a-c: aynı satırda farklı harf taşıyan gruplar arasındaki farklılık istatistiksel bakımdan önemlidir (P<0.05)]

Deneyssel Tip 1 diyabet oluşturulmuş sıçanların kas dokusunda yağ asidi değişimi Tablo 26'da gösterildi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, D grubunun kas dokusunda 16:0, 18:1 n-9 ve 18:3 n-3 düzeylerinde anlamlı ($p<0.001$) azalma, 18:0, 16:1 n-7, 20:4 n-6 ve 22:6 n-3 düzeylerinde ise anlamlı bir artış ($p<0.001$) olduğu belirlendi. 18:2 n-6, düzeyinde ortaya çıkan değişikliklerin istatistiksel olarak önemli olmadığı bulundu ($p>0.05$). Diyabet grubuna göre, D+ÇY grubunun kas dokusunda 18:1 n-9 ($p<0.001$) ve 18:2 n-6 ($p<0.05$) düzeylerinde belirgin bir artış, 16:0, 16:1 n-7, 18:0, 20:4 n-6 ve 22:6 n-3 düzeylerinde belirgin bir azalışın ($p<0.001$) olduğu saptandı. 18:3 n-3 düzeyinde görülen değişikliğin istatistiksel olarak önemli olmadığı belirlendi ($p>0.05$).

Tablo 26. Tip-1 diyabet oluşturulmuş sıçanların kas dokusunda yağ asidi değişimi üzerine çam ve acı badem yağlarının etkileri (%)

	K	D	D+AB	D+ÇY
16:0	23.04±0.17 ^a	19.50±0.25 ^b	18.86±0.26 ^b	17.81±0.20 ^c
18:0	5.92±0.11 ^d	10.98±0.18 ^a	10.17±0.24 ^b	7.59±0.22 ^c
ΣSFA	28.97±0.19 ^b	30.48±0.26 ^a	29.03±0.42 ^b	25.40±0.30 ^c
16:1, n-7	6.24±0.12 ^a	2.38±0.02 ^b	1.65±0.02 ^c	1.36±0.02 ^d
18:1, n-9	23.31±0.47 ^b	19.87±0.31 ^c	20.76±0.32 ^c	30.73±0.38 ^a
ΣMUFA	29.56±0.57 ^b	21.82±0.49 ^c	22.05±0.49 ^c	32.08±0.39 ^a
18:2, n-6	28.35±0.36 ^b	29.30±0.26 ^b	31.68±0.63 ^a	30.76±0.47 ^a
18:3, n-3	0.82±0.02 ^b	0.60±0.02 ^c	1.08±0.03 ^a	0.58±0.03 ^c
20:4, n-6	6.42±0.31 ^c	9.66±0.20 ^a	8.55±0.34 ^b	5.06±0.18 ^d
22:6, n-3	1.91±0.04 ^c	3.41±0.10 ^a	2.90±0.02 ^b	2.04±0.05 ^c
ΣPUFA	37.35±0.30 ^b	42.53±0.34 ^a	43.48±0.41 ^a	38.18±0.58 ^b
ΣUSFA	66.90±0.51 ^b	64.35±0.55 ^c	65.53±0.79 ^{bc}	70.26±0.56 ^a

[a-d: aynı satırda farklı harf taşıyan gruplar arasındaki farklılık istatistiksel bakımdan önemlidir (P<0.05)]

Diyabet grubu ile mukayese edildiğinde, D+AB grubunun kas dokusunda 18:2 n-6 ve 18:3 n-3 düzeylerinde önemli ($p<0.001$) artış, 18:0 ($p<0.01$), 16:1 n-7, 20:4 n-6 ve 22:6 n-3 düzeylerinde ise önemli bir azalış ($p<0.001$) olduğu tespit edildi. 16:0 ve 18:1 n-9 düzeyinde görülen değişikliklerin istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı belirlendi ($p>0.05$). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, acı badem uygulanan grupta 18:1 n-9, 18:3 n-3, 20:4 n-6 ve 22:6 n-3, çam yağı uygulanan grupta ise 18:0 ve 22:6 n-3 düzeyleri üzerinde kısmi olumlu etki gösterdikleri saptandı.

Tip 1 diyabet oluşturulmuş sıçanların serumunda yağ asidi değişimi Tablo 27'de gösterildi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, D grubunun serumunda 18:1 n-9 ($p<0.001$) ve 18:2 n-6 düzeylerinde kayda değer bir ($p<0.01$) artış, 16:1 n-7, 18:0, 20:4 n-6 ($p<0.001$) ve 22:6 n-3 düzeylerinde ise kayda değer bir azalışın ($p<0.01$) olduğu belirlendi. 16:0 düzeyinde ortaya çıkan farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ($p>0.05$).

Tablo 27. Tip-1 diyabet oluşturulmuş sıçanların serumunda yağ asidi değişimi üzerine çam ve acı badem yağlarının etkileri (%)

	K	D	D+ÇY	D+AB
16:0	21.81±0.25 ^a	22.24±0.32 ^a	21.18±0.41 ^{ab}	20.62±0.29 ^b
18:0	15.14±0.50 ^a	13.27±0.32 ^b	13.96±0.32 ^b	10.57±0.38 ^c
ΣSFA	36.95±0.60 ^a	35.51±0.58 ^a	35.14±0.64 ^a	31.19±0.49 ^b
16:1, n-7	2.76±0.08 ^a	2.14±0.04 ^{bc}	2.06±0.03 ^c	2.23±0.06 ^b
18:1, n-9	8.16±0.40 ^c	10.27±0.31 ^b	10.42±0.17 ^b	14.23±0.39 ^a
ΣMUFA	10.37±0.66 ^c	12.22±0.40 ^b	12.48±0.18 ^b	16.09±0.34 ^a
18:2, n-6	26.66±0.46 ^b	28.88±0.32 ^a	26.49±0.37 ^b	29.57±0.76 ^a
20:4, n-6	19.24±0.34 ^a	16.26±0.21 ^b	19.78±0.37 ^a	16.60±0.35 ^b
22:6, n-3	2.57±0.17 ^a	2.25±0.05 ^b	2.61±0.09 ^a	2.16±0.04 ^b
ΣPUFA	47.95±0.60	47.39±0.43	48.89±0.33	48.33±0.54
ΣUSFA	58.32±0.87 ^c	59.61±0.45 ^c	61.37±0.31 ^b	64.41±0.77 ^a

[a-c: aynı satırda farklı harf taşıyan gruplar arasındaki farklılık istatistiksel bakımdan önemlidir (P<0.05)]

Diyabet grubuna göre, D+ÇY grubunun serumunda 18:2 n-6 düzeyinin belirgin bir şekilde arttığı ($p<0.001$), 16:0 ($p<0.05$), 20:4 n-6 ve 22:6 n-3 düzeylerinin ise belirgin bir şekilde ($p<0.001$) azaldığı bulundu. 16:1 n-7, 18:0 ve 18:1 n-9 düzeyinde ortaya çıkan değişikliklerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p>0.05$). Aynı şekilde D grubu ile mukayese edildiğinde, D+AB grubunun serumunda 16:0 ve 18:0 düzeylerinin anlamlı bir şekilde ($p<0.001$) azaldığı, 18:1 n-9 düzeyinin ise anlamlı bir şekilde ($p<0.001$) arttığı saptandı. 16:1 n-7, 18:2 n-6, 20:4 n-6 ve 22:6 n-3 düzeylerinde ortaya çıkan değişikliklerin istatistiksel açıdan önemli olmadığı saptandı ($p>0.05$). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, D+ÇY grubunda 16:0, 18:2 n-6, 20:4 n-6 ve 22:6 n-3 değerlerinin, D+AB grubunda ise 16:0 değerinin K grubu değerlerine yaklaştığı belirlendi.

Tip 1 diyabet oluşturulmuş sıçanların eritrositlerinde yağ asidi değişimi Tablo 28'de verilmiştir. Kontrol grubuna göre, D grubunda 16:0, 16:1 n-7 ve 18:0 düzeylerinin önemli bir şekilde ($p<0.001$) arttığı, 20:4 n-6 ve 22:6 n-3 düzeylerinin ise önemli bir şekilde

($p<0.001$) azaldığı bulundu. 18:1 n-9 ve 18:2, n-6 düzeylerinde ortaya çıkan değişikliklerin istatistiksel açıdan anlamsız olduğu tespit edildi ($p>0.05$).

Tablo 28. Tip-1 diyabet oluşturulmuş sıçanların eritrositlerinde yağ asidi değişimi üzerine çam ve acı badem yağlarının etkileri (%)

	K	D	D+ÇY	D+AB
16:0	24.42±0.25 ^c	27.53±0.27 ^b	28.57±0.37 ^a	24.35±0.30 ^c
18:0	12.62±0.19 ^c	14.13±0.17 ^b	15.66±0.22 ^a	13.56±0.17 ^b
ΣSFA	37.04±0.30 ^c	41.66±0.35 ^b	44.24±0.34 ^a	37.91±0.38 ^c
16:1, n-7	2.24±0.07 ^b	2.92±0.04 ^a	3.05±0.10 ^a	2.46±0.04 ^b
18:1, n-9	7.40±0.14 ^{ab}	7.88±0.22 ^a	7.87±0.24 ^a	6.95±0.26 ^b
ΣMUFA	9.63±0.11 ^b	10.80±0.26 ^a	10.91±0.32 ^a	9.41±0.26 ^b
18:2, n-6	10.91±0.46	10.27±0.26	10.20±0.16	11.08±0.20
20:4, n-6	24.94±0.22 ^a	19.56±0.35 ^c	16.65±0.31 ^d	22.50±.73 ^b
22:6, n-3	1.66±0.03 ^a	1.38±0.06 ^b	1.03±0.04 ^c	1.44±0.05 ^b
ΣPUFA	37.51±0.28 ^a	30.97±0.64 ^c	27.78±0.41 ^d	35.02±0.88 ^b
ΣUSFA	47.14±0.38 ^a	41.77±0.56 ^c	38.69±0.40 ^d	44.42±0.63 ^b

[a-d: aynı satırda farklı harf taşıyan gruplar arasındaki farklılık istatistiksel bakımdan önemlidir ($P<0.05$)]

Diyabet grubu ile karşılaştırıldığında, D+ÇY grubunun eritrositlerinde 16:0 ($p<0.01$) ve 18:0 düzeylerinin kayda değer bir şekilde arttığı ($p<0.001$), 20:4 n-6 ve 22:6 n-3 düzeylerinin ise kayda değer bir şekilde ($p<0.001$) azaldığı belirlendi. 16:1 n-7, 18:1 n-9 ve 18:2, n-6 düzeylerinde ortaya çıkan değişikliklerin istatistiksel olarak anlamsız olduğu saptandı ($p>0.05$). Diyabet grubu ile mukayese edildiğinde, D+AB grubunda 16:0, 16:1 n-7 ($p<0.001$) ve 18:1 n-9 düzeylerinin belirgin bir şekilde ($p<0.01$) azaldığı, 20:4 n-6 düzeyinin ise belirgin bir şekilde ($p<0.001$) arttığı, 18:0, 18:2, n-6 ve 22:6 n-3 düzeylerinde oluşan değişikliklerin istatistiksel olarak önemli olmadığı tespit edildi ($p>0.05$). Kontrol grubuna göre, D+ÇY grubunda 18:1 n-9, D+AB grubunda ise, 16:0, 16:1 n-7 ve 18:1 n-9 değerlerinin K grubu değerlerine yaklaştığı saptandı.

Tablo 29. Tip-1 diyabet oluşturulmuş sıçanların karaciğer dokusunda ADEK vitaminler, kolesterol ve sterol değişimi üzerine çam ve acı badem yağlarının etkileri (µg/g)

	K	D	D+AB	D+ÇY
K-2	2.64±0.02 ^d	5.53±0.05 ^a	3.91±0.03 ^c	4.49±0.07 ^b
D-2	0.95±0.02 ^b	0.70±0.01 ^d	1.31±0.01 ^a	0.89±0.01 ^c
α- Tokoferol	15.71±0.17 ^d	108.42± 0.49 ^b	118.74±1.54 ^a	104.03±0.62 ^c
Retinol µmol/g	2.12±0.01 ^c	4.30±0.04 ^a	4.02±0.04 ^b	4.20±0.02 ^a
K-1	2.34±0.08 ^d	7.89±0.12 ^a	5.77±0.14 ^b	5.14±0.02 ^c
Kolesterol µmol/g	1.76±0.01 ^d	3.56±0.02 ^b	3.27±0.02 ^c	3.68±0.02 ^a
Stigmasterol	64.93±0.46 ^d	120.30±1.78 ^c	169.63±1.62 ^a	134.83±0.53 ^b
β-sitosterol	5.09±0.29 ^d	13.46±0.20 ^c	27.39±0.09 ^a	22.26±0.24 ^b

[a-d: aynı satırda farklı harf taşıyan gruplar arasındaki farklılık istatistiksel bakımdan önemlidir (P<0.05)]

Tip 1 diyabet oluşturulmuş sıçanların karaciğer dokusunda ADEK vitaminler, kolesterol ve sterol değişimi Tablo 29'da gösterildi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, D grubunda K-2, α-tokoferol, retinol, K-1, kolesterol ve sterol (stigmasterol ve β-sitosterol) düzeylerinde önemli artış ($p<0.001$), D-2 düzeyinde ise önemli azalış ($p<0.001$) olduğu tespit edildi. Diyabet grubu ile karşılaştırıldığında, D+ÇY grubunda K-2, α-tokoferol ve K-1 düzeylerinde belirgin bir azalma ($p<0.001$), kolesterol ($p<0.01$), D-2, sterol ve düzeylerinde ise belirgin bir artış ($p<0.001$) olduğu bulundu. Retinol düzeyinde ortaya çıkan değişikliğin istatistiksel olarak önemli olmadığı tespit edildi ($p>0.05$). Yine D grubu ile mukayese edildiğinde, D+AB grubunda K-2, retinol, K-1 ve kolesterol düzeylerinin anlamlı bir şekilde azaldığı ($p<0.001$), D-2, α-tokoferol ve sterol düzeylerinin ise anlamlı bir şekilde ($p<0.001$) arttığı saptandı. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, D+ÇY grubunda K-2, D-2, α-tokoferol, retinol ve K-1 değerlerinin, D+AB grubunda ise K-2, retinol ve K-1 değerlerinin K grubu değerlerine yaklaştığı, acı bademin kolesterol düzeyi üzerinde kısmi düşürücü etki gösterdiği bulundu.

Tablo 30'da deneysel Tip 1 diyabet oluşturulmuş sıçanların böbrek dokusunda ADEK vitaminler, kolesterol ve sterol değişimi verildi.

Tablo 30. Tip-1 diyabet oluşturulmuş sıçanların böbrek dokusunda ADEK vitaminler, kolesterol ve sterol değişimi üzerine çam ve acı badem yağlarının etkileri (µg/g)

	K	D	D+AB	D+ÇY
K-2	14.01±0.04 ^a	6.21±0.01 ^c	4.51±0.02 ^d	7.07±0.04 ^b
δ-Tokoferol	0.28±0.08 ^c	0.61±0.01 ^a	0.43±0.01 ^b	0.46±0.01 ^b
D-2	0.19±0.01 ^d	0.22±0.01 ^c	0.37±0.01 ^a	0.30±0.01 ^b
D-3	0.19±0.01 ^d	0.28±0.01 ^c	0.39±0.01 ^b	0.47±0.01 ^a
α- Tokoferol	24.93±0.33 ^c	95.88± 0.33 ^a	75.81±0.16 ^b	94.60±0.71 ^a
Retinol	3.58±0.02 ^d	6.81±0.02 ^a	5.94±0.01 ^b	4.82±0.01 ^c
K-1	1.32±0.02 ^b	2.06±0.01 ^a	1.19±0.02 ^c	1.11±0.02 ^d
Kolesterol µmol/g	4.46±0.01 ^a	4.29±0.01 ^c	4.10±0.01 ^d	4.34±0.01 ^b
Stigmasterol	122.88±0.24 ^c	148.43±0.34 ^a	100.81±0.20 ^d	124.29±0.30 ^b
β-sitosterol	7.51±0.03 ^d	18.23±0.03 ^b	21.24±0.14 ^a	16.39±0.04 ^c

[a-d: aynı satırda farklı harf taşıyan gruplar arasındaki farklılık istatistiksel bakımdan önemlidir (P<0.05)]

Kontrol grubuna göre, D grubunda K-2 ve kolesterol düzeylerinde anlamlı azalma ($p<0.001$), D-2 ($p<0.01$), δ-tokoferol, D-3, α-tokoferol, retinol, K-1 ve sterol düzeylerinde ise anlamlı bir artışın ($p<0.001$) olduğu saptandı. Diyabet grubu ile mukayese edildiğinde, D+ÇY grubunda K-2, D-2, D-3 ve kolesterol düzeylerinde önemli artış ($p<0.001$), δ-tokoferol, retinol, K-1 ve sterol düzeylerinde ise önemli bir azalmanın ($p<0.001$) olduğu belirlendi. α-tokoferol düzeyinde görülen değişikliğin istatistiksel açıdan önemli olmadığı görüldü ($p>0.05$). Aynı şekilde D grubu ile karşılaştırıldığında, D+AB grubunda K-2, δ-tokoferol, α-tokoferol, retinol, K-1, kolesterol ve stigmasterol düzeylerinde kayda değer bir ($p<0.001$) azalma, D-2, D-3 ve beta-sitosterol düzeylerinde ise kayda değer bir artışın ($p<0.001$) olduğu bulundu. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, D+ÇY grubunda K-2, δ-tokoferol, retinol, K-1, kolesterol ve sterol, D+AB grubunda ise K-2, δ-tokoferol, α-tokoferol, retinol ve K-1 değerlerinin K grubu değerlerine yaklaştığı tespit edildi.

Tip 1 diyabet oluşturulmuş sıçanların beyin dokusunda ADEK vitamin, kolesterol ve sterol değişimi Tablo 31'de gösterildi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, D grubunda K-2, D-3 ve stigmasterol düzeylerinde belirgin bir artış ($p<0.001$), α-tokoferol, kolesterol ve beta-sitosterol düzeylerinde ise belirgin bir ($p<0.001$) azalışın olduğu saptandı

Tablo 31. Tip-1 diyabet oluşturulmuş sıçanların beyin dokusunda ADEK vitaminler, kolesterol ve sterol değişimi üzerine çam ve acı badem yağlarının etkileri (µg/g)

	K	D	D+AB	D+ÇY
K2	2.80±0.04 ^d	18.49±0.10 ^c	22.51±0.27 ^a	19.96±0.19 ^b
D3	0.26±0.02 ^c	1.65±0.03 ^a	1.29±0.03 ^b	1.65±0.02 ^a
α- Tokoferol	109.26±2.59 ^a	60.48±0.24 ^d	79.02±1.08 ^b	71.71±0.78 ^c
Kolesterol µmol/g	7.18±0.23 ^a	6.33±0.02 ^c	6.87±0.18 ^{ab}	6.50±0.12 ^{bc}
Stigmasterol	2.28±0.08 ^d	14.42±0.04 ^a	9.78±0.19 ^c	11.92±0.23 ^b
β-sitosterol	2.94±0.02 ^b	0.74±0.02 ^d	3.43±0.03 ^a	2.63±0.08 ^c

[a-d: aynı satırda farklı harf taşıyan gruplar arasındaki farklılık istatistiksel bakımdan önemlidir (P<0.05)]

Diyabet grubu ile mukayese edildiğinde, D+ÇY grubunda K-2, α-tokoferol ve beta-sitosterol düzeylerinin anlamlı bir şekilde arttığı ($p<0.001$), stigmasterol düzeyinin ise anlamlı bir şekilde azaldığı ($p<0.001$) belirlendi. D-3 ve kolesterol düzeyinde görülen değişikliklerin istatistiksel öneminin olmadığı tespit edildi ($p>0.05$). Diyabet grubuna göre, D+AB grubunda kolesterol ($p<0.01$), K-2, α-tokoferol ve β-sitosterol düzeylerinde kayda değer bir artış ($p<0.001$), D-3 ve stigmasterol düzeylerinde ise kayda değer bir azalışın ($p<0.001$) olduğu tespit edildi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, D+ÇY grubunda çam yağının α-tokoferol, kolesterol, stigmasterol ve β-sitosterol, D+AB grubunda ise acı bademin D-3, α-tokoferol, kolesterol ve stigmasterol düzeyleri üzerinde kısmi olumlu etki gösterdiği saptandı.

Tablo 32'de Tip 1 diyabet oluşturulmuş sıçanların kas dokusunda ADEK vitaminler, kolesterol ve sterol değişimi gösterildi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, D grubunda δ-tokoferol, D-3, α-tokoferol, retinol, K-1, kolesterol ve sterol düzeylerinde belirgin bir artışın ($p<0.001$) olduğu bulundu. Diyabet grubuna göre, D+ÇY grubunun kas dokusunda δ-tokoferol, D-3, retinol ve kolesterol düzeylerinde önemli bir azalma ($p<0.001$), α-tokoferol ($p<0.05$), stigmasterol ($p<0.01$) ve β-sitosterol ($p<0.001$) düzeylerinde ise önemli bir artışın olduğu bulundu. K-1 düzeyinde görülen değişikliğin istatistiksel olarak önemli olmadığı bulundu ($p>0.05$).

Tablo 32. Tip-1 diyabet oluşturulmuş sıçanların kas dokusunda ADEK vitaminler, kolesterol ve sterol değişimi üzerine çam ve acı badem yağlarının etkileri (µg/g)

	K	D	D+AB	D+ÇY
δ-Tokoferol	0.47±0.07 ^c	2.73±0.16 ^a	1.16±0.04 ^b	1.50±0.03 ^b
D-3	0.52±0.05 ^b	0.84±0.05 ^a	0.40±0.03 ^b	0.46±0.03 ^b
α- Tokoferol	2.72±0.20 ^d	43.75±1.67 ^b	37.58±1.63 ^c	49.56±2.01 ^a
Retinol	1.26±0.08 ^b	1.83±0.10 ^a	1.27±0.06 ^b	1.00±0.06 ^b
K-1	0.46±0.04 ^c	1.20±0.04 ^a	0.65±0.03 ^b	1.10±0.04 ^a
Kolesterol µmol/g	0.63±0.02 ^c	1.86±0.01 ^a	1.84±0.01 ^a	1.62±0.02 ^b
Stigmasterol	93.74±1.66 ^d	230.72±3.44 ^b	167.13±0.96 ^c	253.33±10.67 ^a
β-sitosterol	2.80±0.12 ^c	6.77±0.23 ^b	6.67±0.10 ^b	7.96±0.19 ^a

[a-d: aynı satırda farklı harf taşıyan gruplar arasındaki farklılık istatistiksel bakımdan önemlidir (P<0.05)]

Aynı şekilde D grubu ile mukayese edildiğinde kas dokusunda, D+AB grubunda α-tokoferol ($p<0.01$), δ-tokoferol, D-3, retinol, K-1 ve stigmasterol düzeylerinde kayda değer bir azalmanın ($p<0.001$) olduğu saptandı. Kolesterol ve β-sitosterol düzeyinde görülen değişikliklerin ise istatistiksel olarak önemli olmadığı belirlendi ($p>0.05$). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, D+ÇY grubunda D-3 değerinin K grubu değerine yaklaştığı, δ-tokoferol ve kolesterol düzeyleri üzerinde ise çam yağının kısmi olumlu etki gösterdiği, D+AB grubunda ise δ-tokoferol, retinol ve K-1 değerlerinin K grubu değerlerine yaklaştığı, acı bademin α-tokoferol ve stigmasterol düzeyleri üzerinde ise kısmi olumlu etki gösterdiği tespit edildi.

Tablo 33'de Tip 1 diyabet oluşturulmuş sıçanların serumunda ADEK vitaminleri, kolesterol ve sterol değişimi gösterildi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, D grubunda α-tokoferol asetat ($p<0.001$) ve K-2 ($p<0.01$) düzeylerinin anlamlı bir şekilde arttığı, K-1 ($p<0.01$), D-2, kolesterol, stigmasterol ve β-sitosterol düzeylerinin ise anlamlı bir şekilde ($p<0.001$), azaldığı, α-tokoferol, D-3 ve retinol düzeyinde ortaya çıkan değişikliklerin istatistiksel açıdan önemli olmadığı belirlendi ($p>0.05$).

Tablo 33. Tip-1 diyabet oluşturulmuş sıçanların serumunda ADEK vitaminleri, kolesterol ve sterol değişimi üzerine çam ve acı badem yağlarının etkileri (µg/g)

	K	D	D+ÇY	D+AB
K-2	0.38±0.09 ^c	0.53±0.01 ^{ab}	0.54±0.02 ^a	0.42±0.04 ^{bc}
D-2	0.16±0.01 ^a	0.09±0.01 ^b	0.07±0.01 ^b	0.09±0.02 ^b
D-3	0.16±0.02	0.16±0.02	0.22±0.01	0.18±0.08
α-Tokoferol	8.89±0.26 ^b	7.83±0.19 ^b	8,58±0,27 ^b	20,20±1,09 ^a
α-Tokoferol asetat	0.66±0.02 ^c	1.64±0.02 ^a	1.16±0.04 ^b	1.18±0.04 ^b
K-1	0.29±0.04 ^a	0.11±0.02 ^b	0.05±0.01 ^b	0.15±0.04 ^b
Retinol	0.24±0.05 ^a	0.22±0.02 ^{ab}	0.14±0.01 ^b	0.15±0.04 ^{ab}
Kolesterol µmol/g	1.01±0.02 ^a	0.68±0.03 ^b	0.68±0.01 ^b	0.49±0.02 ^c
Stigmasterol	9.65±0.40 ^a	6.97±0.23 ^b	3,96±0,29 ^d	5.13±0.17 ^c
β-sitosterol	6.21±0.35 ^a	3.08±0.17 ^c	1.16±0.07 ^d	4.07±0.51 ^b

[a-d: aynı satırda farklı harf taşıyan gruplar arasındaki farklılık istatistiksel bakımdan önemlidir (P<0.05)]

Diyabet grubuna göre, D+ÇY grubunun serumunda retinol ($p<0.05$), α-tokoferol asetat, stigmasterol ve β-sitosterol düzeylerinin belirgin bir şekilde azaldığı ($p<0.001$), K-2, D-2, D-3, α-tokoferol, K-1 ve kolesterol düzeyinde ortaya çıkan değişikliklerin istatistiksel açıdan önemli olmadığı tespit edildi ($p>0.05$). Aynı şekilde D grubu ile mukayese edildiğinde, D+AB grubunun serumunda α-tokoferol ($p<0.001$) ve β-sitosterol ($p<0.01$) düzeylerinin kayda değer bir şekilde arttığı, α-tokoferol asetat, kolesterol ve stigmasterol düzeylerinin ise kayda değer bir şekilde azaldığı ($p<0.001$) saptandı. D-3, K-2, D-2, retinol, ve K-1 düzeyinde ortaya çıkan değişikliklerin istatistiksel olarak önemli olmadığı bulundu ($p>0.05$). D+ÇY grubunda α-tokoferol, D+AB grubunda ise K-2 düzeylerinin K grubu değerlerine yaklaştığı tespit edildi.

Tablo 34'de Tip 1 diyabet oluşturulmuş sıçanların eritrositlerinde ADEK vitaminler, kolesterol ve sterol değişimi gösterildi. Kontrol grubuna göre, D grubunda K-2, D-3 ve α-tokoferol düzeylerinin belirgin bir şekilde azaldığı ($p<0.001$), D-2, α-tokoferol asetat ve kolesterol düzeylerinin ise belirgin bir şekilde arttığı ($p<0.001$) belirlendi. K-1,

stigmasterol ve β -sitosterol düzeyinde ortaya çıkan değişikliklerin ise istatistiksel açıdan önemsiz olduğu tespit edildi ($p>0.05$).

Tablo 34. Tip-1 diyabet oluşturulmuş sıçanların eritrositlerinde ADEK vitaminler, kolesterol ve sterol değişimi üzerine çam ve acı badem yağlarının etkileri ($\mu\text{g/g}$)

	K	D	D+ÇY	D+AB
K-2	1.69 $\pm$ 0.14 ^a	0.48 $\pm$ 0.02 ^b	0.43 $\pm$ 0.02 ^b	0.48 $\pm$ 0.01 ^b
D-2	0.06 $\pm$ 0.01 ^c	0.15 $\pm$ 0.01 ^b	0.21 $\pm$ 0.02 ^a	0.13 $\pm$ 0.01 ^b
D-3	0.72 $\pm$ 0.04 ^a	0.05 $\pm$ 0.01 ^b	0.08 $\pm$ 0.02 ^b	0.07 $\pm$ 0.01 ^b
α-Tokoferol	6.40 $\pm$ 0.22 ^b	3.03 $\pm$ 0.11 ^c	8.90 $\pm$ 0.25 ^a	6.11 $\pm$ 0.24 ^b
α-Tokoferol asetat	2.15 $\pm$ 0.06 ^d	3.68 $\pm$ 0.11 ^b	3.27 $\pm$ 0.14 ^c	5.86 $\pm$ 0.12 ^a
K-1	0.36 $\pm$ 0.02 ^b	0.40 $\pm$ 0.03 ^b	0.36 $\pm$ 0.02 ^b	1.10 $\pm$ 0.12 ^a
Kolesterol $\mu\text{mol/g}$	1.77 $\pm$ 0.03 ^b	2.28 $\pm$ 0.06 ^a	2.42 $\pm$ 0.04 ^a	2.46 $\pm$ 0.12 ^a
Stigmasterol	16.61 $\pm$ 0.50 ^b	16.51 $\pm$ 0.35 ^b	15.68 $\pm$ 0.29 ^b	22.32 $\pm$ 0.65 ^a
β-sitosterol	10.83 $\pm$ 0.38 ^b	10.71 $\pm$ 0.13 ^b	7.60 $\pm$ 0.42 ^c	16.69 $\pm$ 0.46 ^a

[a-d: aynı satırda farklı harf taşıyan gruplar arasındaki farklılık istatistiksel bakımdan önemlidir ($P<0.05$)]

Diyabet grubu ile mukayese edildiğinde, D+ÇY grubunun eritrositlerinde D-2 ve α -tokoferol düzeylerinin anlamlı bir şekilde ($p<0.001$) arttığı, α -tokoferol asetat ($p<0.01$) ve β -sitosterol düzeylerinin ise anlamlı bir şekilde ($p<0.001$) azaldığı saptandı. K-2, D-3, K-1, kolesterol ve stigmasterol düzeyinde ortaya çıkan değişikliklerin istatistiksel olarak önemli olmadığı bulundu ($p>0.05$). Yine D grubu ile karşılaştırıldığında, D+AB grubunun eritrositlerinde α -tokoferol, α -tokoferol asetat, K-1, stigmasterol ve β -sitosterol düzeylerinin kayda değer bir şekilde arttığı ($p<0.001$), K-2, D-2, D-3 ve kolesterol düzeyinde ortaya çıkan değişikliklerin istatistiksel açıdan önemli olmadığı belirlendi ($p>0.05$). D+ÇY grubunda K-1 ve stigmasterol, D+AB grubunda ise α -tokoferol düzeylerinin K grubu değerlerine yaklaştığı saptandı.

4. SONUÇLAR ve TARTIŞMA

Diabetes mellitus insülin sekresyonu veya insülin direnci sonucunda meydana gelen karbohidrat, lipid ve protein metabolizmasında bozukluklara yol açan ve kendisine özgü komplikasyonları olan bir hastalıktır. Çok su içme, çok idrara çıkma, normal veya aşırı yemeye rağmen, kilo kaybı klasik semptomlarıdır (American Diabetes Association, 2012). Son yıllarda dünya genelinde diyabetli insan sayısında ciddi bir artış görülmekte ve 2030 yılında diyabetli hasta sayısının 366 milyona ulaşacağı öngörülmektedir (Wild vd., 2004). Bu tarihte Türkiye'de diyabetli hasta sayısının yaklaşık olarak 6,5 milyon kişiye ulaşacağı tahmin edilmektedir (Türker ve Süzmeçelik, 2010). Diyabet metabolik bir hastalık grubudur, Tip-1 ve Tip-2 iki olmak üzere iki kategoriye ayrılmıştır. Bu iki tip birbirinden farklı oluşum özelliğine sahip olmakla birlikte, hiperglisemi ve uzun döneme yayılmış hiperglisemi sonucunda ortaya çıkan ve yaşam kalitesini ciddi anlamda etkileyen komplikasyonlar her iki diyabet tipinin ortak özelliğidir (Kim vd., 2009). Diyabet hastalarının yaşam kalitesini arttırmak için, diyabet komplikasyonlarını önleme ya da geriye döndürmede kan glukoz düzeyinin etkili bir şekilde kontrol edilmesi çok önemlidir (Bell, 2001). Diyabet hastaları açısından kan glukoz düzeyinin devamlı düşük tutulması mikrovasküler komplikasyonların gelişme riskini azaltabilmekte, bu durum da mikrovasküler komplikasyonlarla ilişkili olumsuz durumların ortaya çıkma olasılığını azaltabilmektir (Attele vd., 2002; Taş vd., 2005).

Son zamanlarda hem gelişmiş, hem de gelişmekte olan ülkelerde tıbbi bitkiler ve bu bitkilerden elde edilen ilaçlara bir yönelim ortaya çıkmıştır. Doğal olmaları ve daha az yan etkilere sahip olmaları bu bitkileri popüler hale getirmiştir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), dünya genelinde tıbbi amaçlar için kullanılan 21.000 bitkiyi tanımlamış, tanımladığı bitkileri içerisinde diyabet tedavisinde kullanılan bitkiler de bulunmaktadır (Modak vd., 2007). Çeşitli bitki türleri ve bu bitki türlerinden elde edilen yağ, ekstrakt ile fitokimyasalların çeşitli hastalıkların tedavisi ya da önlenmesinde anti diyabetik ajan ya da antioksidan olarak geleneksel tıpta yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (Coskun vd., 2005; Karthikesan vd., 2010a).

Literatürde, çam dallarından elde edilen çam yağı ile acı badem yağ ekstraktının hiperglisemi üzerine etkileri şimdiye kadar rapor edilmemiştir. Elde edilen veriler bu açıdan önemlidir. Bu çalışmada deneysel olarak oluşturulan Tip-1 ve Tip-2 diyabetik sıçanlara 60 gün süreyle uygulanan çam yağı ile acı badem yağ ekstraktının ilk etapta kan glukoz ile canlı ağırlık düzeyi üzerine etkisi incelenmiş, daha sonraki aşamada ise bazı biyokimyasal parametrelere etkileri incelenerek, bu etkileri istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

4.1. Çam ile Acı Badem Yağlarının Posprandial ve Açlık Kan Glukoz Düzeyi Üzerine Etkileri

Deney hayvanlarında streptozotosinin neden olduğu hiperglisemi, antihiperglisemik özelliği olan tıbbi bitkiler ile bu bitkilerin sahip olduğu aktif ajanların ön incelemeleri için iyi bir model olduğu ve STZ'nin deney hayvanlarında oluşturduğu kalıcı diyabetin insan diyabetindeki patolojik bulguları iyi bir şekilde taklit ettiği kabul edilmektedir. STZ ile indüklenen deneysel diyabette, oksidatif stres aracılığı ile diyabete özgü komplikasyonlar oluşturabilmektedir (Saravanan ve Ponmurugan, 2011).

Diyabet çalışmalarında postprandial kan glukoz düzeyinin, açlık kan glukoz düzeyine göre daha iyi bir belirteç olduğu ileri sürülmüştür. Postprandial kan glukoz düzeyinin 200 mg/dl'yi aştığında mortalitenin belirgin olarak arttığı, postprandial glukoz düzeyinin azaltılması ile mortalite düzeyinin de azaldığı saptanmıştır (Bozkurt vd., 2005). Ayrıca ortaya çıkan verilere göre uygun HbA1c (kandaki şekerin hemoglobinle etkileşime girmesi sonucunda ortaya çıkan bir proteindir) hedefine varılmasında postprandial kan glukoz düzeyinin azaltılmasının çok önemli etkisinin olduğu ifade edilmiştir (Ceriello, 2008). Hem Tip-1 hem de Tip-2 diyabette HbA1c' yi %7'nin altında tutmanın nöropati, retinopati ve nefropatinin ortaya çıkışı ile ilerleyişini yavaşlattığı kontrollü klinik çalışmalarla ortaya çıkmıştır (Bozkurt vd., 2005; Ohkubo vd., 1995; Hurel ve Mohan, 2006).

Bulgularımıza göre, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında diyabet grubunda hem açlık kan glukoz düzeyinin, hem de postprandial kan glukoz düzeyinin anlamlı şekilde

arttığı, uygulanan çam ile acı badem yağı sonucunda açlık ve postprandial kan glukoz düzeyinin anlamlı bir şekilde azaldığı saptandı (sırasıyla Tablo 5 ve Tablo 20).

Çeşitli araştırmacılar bitkilerden elde edilen yağların antihiperglisemik aktiviteye sahip olduğu ve diyabet tedavisinde kullanılabileceğini bildirmişler (Ping vd., 2010a; Sepici vd., 2004; El-Soud vd., 2011; Liu vd., 2006). Ayrıca çeşitli araştırmacılar bitkilerden elde edilen yağların antimikrobyal (Ogbolu vd., 2007), antibakteryal (Prabuseenivasan vd., 2006) antioksidan (Boukhris vd., 2012), antihiperglisemik (Ramesh vd., 2006) ve antihiperlipidemik (Kaithwas ve Majumdar, 2012) aktiviteye sahip olduklarını ortaya çıkarmışlar.

Hipoglisemik ajanlar aşağıda belirtilen yollardan en az biri ile aktivite gösterebilmektedir. Bu yollar; **(i)** İnsülin sinyal yollarının uyarılmasıyla, insülin sekresyonu ve insülin kullanımının artması, **(ii)** kortikosteroid konsantrasyonunun engellenmesi, **(iii)** endojen glukoz üretiminin azaltılması, **(iiii)** peroksizom proliferatör aktive reseptör gama aktivitesinin azaltılması, **(iiiii)** glukoz taşıyıcıları ile glukoz absorpsiyonunun engellenmesi, ya da alfa glukozidaz enzim aktivitesinin engellenmesi şeklinde olmaktadır (Hui vd., 2009; El-Zein ve Kreydiyyeh, 2011; Schäfer ve Högger, 2007). Bitkisel ürünler ile yapılan çalışmalarda, bazı etkin biyomoleküllerin karbohidrat sindiriminde görevli α -amilaz ve α -glukozidaz gibi enzimlerin aktivitesini engellenmesi sonucu, monosakkaritlerin kana geçişlerini geciktirdiği ve böylelikle postprandial kan glukoz düzeyini azalttığı ileri sürülmüştür (Wolffenbuttel ve Graal, 1996). Karbohidrat sindirimine katılan enzimlerin aktivitelerinin engellenmesi diyabet tedavisi için oldukça önemlidir (Kim vd., 2004). Alfa-glukozidaz, ince barsakta fırçamsı kenar hücrelerinde bulunan oligosakkaridleri ve disakkaridleri monosakkaridlere parçalar. Alfa glukozidaz inhibitörlerinin aktivitesiyle postprandial kan şeker düzeyinin diyabetiklerde azaldığı ifade edilmiştir (Krentz ve Bailey, 2005; Lebovitz, 1998).

Kim ve arkadaşları (2004), çam kabuğu ve yaprağından izole ettikleri moleküllerin α -glukozidaz enziminin aktivitesini engellediğini, yapılan bir başka çalışmada ise çam kabuk ekstraktının diyabetik farelerinde (*Lep^{ob}[ob/ob]*) postprandial kan glukoz düzeyini azalttığı ifade edilmiştir (Kim vd., 2005). Yine bu çalışmada yiyeceklerin etki düzeyini

azalttığı için (özellikle karbohidratların) obezitenin kontrolünde çam kabuk ekstraktının kullanılabileceği araştırmacılar tarafından öne sürülmüştür.

Yapılan çalışmalarda Fransız deniz çamının kabuğundan elde edilen ekstraktın, α -glukozidaz aktivitesini engelleme özelliği olan ve medikal tedavide kullanılan akarbozdan 190 kez daha güçlü olduğu rapor edilmiştir. Bu sonuçta bize göstermiştir ki, çam kabuk ekstraktında bulunan moleküllerin karbohidratların sindirimini geciktirmek suretiyle diyabetiklerde kan glukoz düzeyini azalttığı bildirilmiştir. Aynı zamanda çam kabuk ekstraktının bulunan moleküllerin çeşitli dejeneratif hastalıklar üzerinde olumlu etkileri olduğu ifade edilmiştir (Maimoona vd., 2011).

Çam kabuk ekstraktı ile yapılan bir başka çalışmada ise, çam kabuk ekstraktının Caco-2 hücrelerinin membranında bulunan GLUT-2 glukoz taşıyıcılarının sayısını azalttığı bildirilmiştir (El-Zein ve Kreydiyyeh, 2011). Ayrıca bir çok çalışmada, bitkilerden elde edilen ekstraktların α -glukozidaz aktivitesini engellediği ve bu özelliğe sahip bitkisel ürünlerin diyabet tedavisinde kullanılabileceği belirtilmiştir (Kang vd., 2011; Zhang vd., 2011; Ping vd., 2010b).

Yapılan çeşitli çalışmalarda bademin fenolik bileşikler ile diğer organik bileşikler bakımından zengin olduğu ve anti inflamatuvar, antioksidan, antihiperlipidemik, antihiperglisemik, anti-tümöral ve nöron koruyucu özellikleri bulunduğu araştırmacılar tarafından ifade edilmiştir (Esfahlan vd., 2010; Yada vd., 2011; Mandalari vd., 2011; Choudhary vd., 2009). Ayrıca bademin alfa glukozidaz inhibitör aktivitesine sahip olduğu ileri sürülmüştür (Bilaničová vd., 2010; Josse vd., 2007).

Yapılan çeşitli çalışmalarda, bademin postprandial kan glukoz, bozulmuş glukoz toleransı ve insülin duyarlılığı üzerinde olumlu etkileri bulunduğu ortaya çıkmıştır (Mori vd., 2011; Josse vd., 2007; Wien vd., 2010; Cohen ve Johnston, 2011; Li vd., 2011; Jenkins vd., 2008b). Yine yapılan bir başka çalışmada Tip-2 diyabetli bayan hastalara, verilen bademin hem açlık kan glukoz düzeyini, hem de postprandial kan glukoz düzeyini azalttığı bildirilmiştir (Choudhary vd., 2009).

Diyabetik sıçanlara uygulanan çam yağı ile acı bademin barsakta bulunan alfa glukozidaz enzimi ile GLUT-2 taşıyıcılarının aktivitesini bloke etmeleri veya içerdikleri fitokimyasalların glukoz metabolizması üzerindeki olumlu etkileri ile kan glukoz düzeyini azalttığını düşünmekteyiz çünkü yapılan çeşitli çalışmalarda birçok bitkinin yukarıda bahsedilen aktiviteler ile hipoglisemik aktivite gösterdiği ileri sürülmüştür (Vadivel ve Biesalski, 2011; You vd., 2011; Jaiswal vd., 2012; Tadera vd., 2006).

Asad ve arkadaşları (2011), yaptıkları çalışmada diyabetik sıçanlara verdikleri *Acacia nilotica* yaprak ekstraktının diyabet grubuna göre açlık kan glukoz düzeyini önemli düzeyde azalttığı halde serum insülin düzeyi üzerinde belirli bir etkisinin olmadığını saptamışlar. Jaiswal ve arkadaşları (2012), yaptıkları çalışmada *Acacia nilotica*'nın kan glukoz düzeyini düşürme aktivitesinin alfa glukozidaz aktivitesinden kaynaklandığını bildirmişler.

Shah ve arkadaşları (2011), acı badem çekirdeği, yaprağı ve çiçeğinden elde ettikleri ekstraktları, glibenklamid olarak adlandırılan ve diyabet tedavisinde kullanılan oral anti-diyabetik ilaçla kıyaslayarak yaptıkları bir çalışmada, bu üç ekstraktın diyabet grubuna göre, diyabetik sıçanlarda kan glukoz düzeyini glibenklamid ve kontrol grubu değerlerine kadar azalttığı, aynı zamanda bu üç ekstraktın kreatin, üre, alkalın fosfataz düzeylerinde ortaya çıkan yükselmeleri azaltarak glibenklamid ve kontrol grubu değerlerine azalttığını rapor etmişler.

Yapılan iki aylık bir çalışmada, diyabetik tavşanlara acı bademin çekirdekleri, bu çekirdeklerden elde edilen yağsız kısım ile acı badem çekirdeklerinden elde edilen yağın uygulanması neticesinde acı bademin hipoglisemik aktivite gösterdiği belirlenmiştir (Bnouham vd., 2006; Teotia ve Singh, 1997). Yapılan çalışmalarda acı badem çekirdeklerinin anti-diyabetik özelliği bulunduğu ifade edilmiştir (Pandeya vd., 2013; Rao vd., 2010).

Sankar ve arkadaşları (2010), Tip-2 diyabetli hastalara verdikleri susam yağının olumlu sonuçlar gösterdiğini kaydetmişler. Diyabetli sıçanlarda susam yağının, kan glukoz, lipit peroksidasyon, antioksidan ve lipit parametreleri üzerinde yararlı etkileri olduğu tespit edilmiştir (Ramesh, 2011). Al-Amoudi ve Abu Araki (2013), balık yağı ile bazı bitkisel

yağların diyabetin neden olduğu yan etkilerin düzeltilmesinde iyi bir diyet stratejisi olduğunu yaptıkları çalışma sonunda elde ettikleri verilerle ortaya koymuşlar.

4.2. Çam ile Acı Badem Yağlarının Ağırlık Değişimi Üzerine Etkileri

Streptozotosinin neden olduğu deneysel diyabette, kilo kayıplarının olduğu bilinmektedir. Yapısal proteinlerin vücut ağırlığı üzerinde önemli etkileri bulunmakta, ancak diyabette yapısal proteinlerde meydana gelen bozulmalardan dolayı kilo kayıpları ortaya çıkmaktadır (Ramesh vd., 2007). Ayrıca diyabette yağ ve protein metabolizmasındaki katabolik olaylar ile dehidratasyon nedeniyle de diyabetik sıçanlarda kilo kayıpları olabilmektedir (Hakim vd., 1997).

Düşük doz STZ verilerek yapılan deneysel çalışmalarda, çalışma boyunca hem diyabet hem de, uygulama gruplarını oluşturan sıçanlarda kilo artışlarının olduğu ifade edilmiştir (Li, 2007; Sundaram vd., 2012). Bizim bulgularımızda da, düşük doz STZ verdiğimiz sıçanlarda deney boyunca kilo artışlarının olduğu görülmekte (Tablo 6), bu açıdan bakıldığında elde ettiğimiz bulguların mevcut çalışma bulgularıyla uyum içinde olduğu görülmektedir.

Bulgularımızda, kontrol grubuna göre Tip-1 diyabet grubunu oluşturan sıçanlarda kilo kayıplarının olduğu, uyguladığımız acı badem ve çam yağının Tip-1 diyabetik sıçanlarda ağırlık artışına yol açtığı tespit edildi (Tablo 21). Bu ağırlık artışı, çam ile acı bademin yağının glikoliz metabolizması üzerindeki olumlu etkilerinden dolayı ortaya çıkmış olabilir. Çünkü kanın glukoz konsantrasyonunun azalması hücrelere glukoz girişinin olduğunu düşündürmekte, hücrelere giren glukoz metabolize edilerek enerji ve ara metabolitlerin sentezlenmesinde kullanılmakta, diyabetin metabolizma üzerindeki dejeneratif etkilerinin azaltılmasını sağlayarak diyabetik sıçanlarda kilo artışlarına sebep olmuş olabilir.

Deneysel diyabet çalışma verileri incelendiğinde, diyabetik sıçanlara uygulanan çeşitli bitki ekstraktları ile aktif biyomoleküllerin insülin düzeyinde artışa yola açtığı, diğer bir deyişle glukoz metabolizmasında düzelmelere sebep oldukları ve buna bağlı olarak da sıçanlarda kilo artışlarının olduğu ifade edilmiştir (Eliza vd., 2009; Kumar vd., 2011). Bu

bakımdan elde ettiğimiz bulguların mevcut çalışma bulgularıyla uyum içinde olduğu görülmektedir.

4.3. Çam ile Acı Badem Yağlarının LPO (MDA-TBA) Düzeyine Etkileri

Amygdalin gülgiller familyasına ait bitkilerin çekirdeğinde bulunan bir glukozittir (Renklidağ ve Karaman, 2003). Acı badem olarak da bilinen *Prunus dulcis*'in çekirdeğinden izole edilmiştir. Amygdalin'in geleneksel Çin tıbbında astım ve tümör tedavisinde yaygın bir şekilde kullanıldığı ifade edilmiştir (Zhao, 2012; Fukuda vd., 2003). Amygdalin, asit ortamda daha yavaş hidroliz olur. Bu nedenle amygdalin içeren çekirdekler, mideden duodenuma geçerken alkali ortam oluştuğu için hidroliz ile birlikte benzaldehit, glukoz ve hidrojen siyanür (Hidrosiyanik Asit) ortaya çıkmaktadır. Hidrojen siyanür zehirli bir maddedir ve her bir acı badem çekirdeğinde ortalama 4-9 mg kadar hidrojen siyanürün bulunduğu bildirilmiştir (Rao ve Lakshmi, 2012). Hidrojen siyanür, elektron taşıma zincirinde sitokrom a'nın sitokrom a₃'e dönüşme basamağını bloke eder ve sonuçta siyanür, sitokrom oksidaz enzimine bağlanarak hücresel oksijen metabolizmasını engelleyerek (hipoksia) hücre ölümüne yol açmaktadır (Klaassen, 1980; Shargg vd., 1982; Rao ve Lakshmi, 2012). Oksijen, yaşam için gerekli olmakla birlikte, oksijen düzeyinin çok düşük, ya da çok fazla olması oksidatif hasara yol açabilmektedir (Zhao ve Haddad, 2011). Bu veriler ışığında Tip-1 diyabette, karaciğer dokusunda MDA-TBA düzeyinde görülen artışın, hücresel oksijen düzeyinin azalmasından dolayı çıkmış olabileceği kanaatindeyiz.

Kronik hiperglisemiye bağlı olarak diyabetik sıçanlarda serbest radikal düzeyinin artması, antioksidan savunma sisteminin aktivitesini azalttığı rapor edilmiştir (Kumar vd., 2008; Ihara vd., 1999). Serbest radikal düzeyinin artması LPO düzeyinin de artmasına sebep olmaktadır (Baynes, 1991, Lery vd., 1999; Hong vd., 2004). Hem Tip-1 hem de Tip-2 diyabette LPO düzeyinin arttığı ve bu durumunda doku hasarlarına sebep olduğu ifade edilmiştir (Feillet-Coudray vd., 1999).

Yaptığımız çalışmada, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hem Tip-1 hem de, Tip-2 diyabet gruplarında MDA-TBA düzeylerinin önemli ölçüde arttığı tespit edildi. Uygulanan çam ile acı badem yağı sonucunda, Tip-1 ve Tip-2 diyabetli sıçanların

incelenen dokularında MDA-TBA düzeylerinin önemli ölçüde azalarak kontrol grubu değerlerine yaklaştığı saptandı (Tablo 7 ve Tablo 22). Elde ettiğimiz bulguların daha önce yapılan çalışmalarıyla paralellik gösterdiğini tespit ettik.

Lipit peroksidasyonunun, membran organizasyonu ile fonksiyonunun bozulmasına, protein ve DNA yapısında değişikliklere yol açtığı, aynı zamanda çeşitli hastalıkların ortaya çıkmasında önemli bir faktör olduğu araştırmacılar tarafından ifade edilmiştir. Kolesterol ve çoklu doymamış yağ asitlerinin hem serbest, hem de ester formları *in vivo*'da lipit peroksidasyonunun en önemli substratını oluşturmakta, bunlar enzimatik veya nonenzimatik mekanizmalarla oksitlenerek çeşitli ürünler oluşturmaktadırlar. Yapılan çeşitli çalışmalar sonucunda sağlıklı bireylerin plazmalarında LPO ürünlerinin 1 µM'ın bile altında olduğu rapor edilmiştir. Lipit peroksidasyonunun kontrolsüz bir şekilde artışı patolojik bozukluklara ve hastalıklara yol açabilmektedir (Niki, 2009). Oksidatif stres hücreleri için toksik olan reaktif oksijen radikallerinin üretimine sebep olur. Oluşan bu radikaller hücre zarını oluşturan çift katlı lipit tabakasıyla etkileşime girerek lipit peroksidlerini oluşturur. Endojen antioksidan enzimler (örneğin, süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz) ve antioksidan özelliği olan çeşitli moleküller zararlı oksijen radikallerinin detoksifikasyonundan sorumludurlar (Tatsuki vd., 1997). Diyabetli sıçanlarda TBARS düzeyinin artması peroksidatif hasara ve diyabete ait komplikasyonların gelişmesinde etkili olabileceği ifade edilmiştir (Saravanan ve Ponmurugan, 2011; Kajimoto ve Kaneto, 2004).

Baharat, kuruyemiş taze sebze ve meyveler en önemli fitokimyasal kaynaklarıdır. Fitokimyasalların sahip oldukları antioksidan, antikanserojen, antibakteriyel, antifungal, antiviral, antitrombotik, anti-inflamatuar, kolesterol düşürücü, bağışıklık sistemini destekleyici, kan basıncı ile kan şekerini düzenleyici etkileri ile insan sağlığına olumlu katkıları olduğu bildirilmiştir (Schreiner ve Huyskens-Keil, 2006; Liu, 2003; Shahidi vd., 2008; Rao ve Rao, 2007; Pandey ve Rizvi, 2009).

Çam kabuğu ve yaprağından elde edilen ekstraktların antioksidan aktiviteye sahip olduğu, bu aktivitenin, çam kabuğu ile yaprağında bulunan fitokimyasalların varlığından ileri geldiği bildirilmiştir (Saleem vd., 2003; Park vd., 2011; Kim vd., 2012b; Packer vd., 1999; Kim vd., 2004; Yesil-Celiktas vd., 2008). Gülçin ve arkadaşları (2003), karaçamdan

elde ettikleri terebentinin, önemli bir doğal antioksidan kaynağı olduğu ve güçlü analjezik aktiviteye sahip olduğunu bildirmişler.

Deneysel ve klinik verilerde göstermiştir ki, diyabet yönetiminde antioksidan özellikli moleküllerin önemli rolleri bulunmaktadır. Klinik ve deneysel çalışmalarda çam kabuk ekstraktında bulunan piknogenol®'ün antioksidan ve anti-diyabetik potansiyeli olduğu rapor edilmiştir. Piknogenol®'ün kullanıldığı diyabet çalışmalarında LPO düzeyinin azaldığı, antioksidan savunma sisteminin aktivitesinin arttığı, ortaya çıkan bu verileri histopatolojik incelemelerin desteklediği ifade edilmiştir (Parveen vd., 2010 ve 2013).

Çam kabuk ekstraktından elde edilen Piknogenol®'ün, reaktif oksijen türleri ile lipit peroksidasyon oluşumunu engellediği dolayısı ile oksidatif strese karşı dokuları koruduğu rapor edilmiştir (Chowdhury ve Watson, 2013). Yapılan çeşitli çalışmalarda hem çam kabuk ekstraktının, hem de çam kabuk ekstraktından elde edilen piknogenol®'ün oksidatif hasara karşı koruyucu özellik gösterdiği araştırmacılar tarafından ifade edilmiştir (Parveen vd., 2009; Kim vd., 2012a). Farklı çam türlerinden elde edilen gerek kabuk gereksede yaprak ekstraktlarının antioksidan aktiviteye sahip olduğu araştırmacılar tarafından bildirilmiştir (Guri vd., 2006; Jerez vd., 2007).

Aynı şekilde bademinde önemli bir antioksidan aktiviteye sahip olduğu ve içerisinde alfa tokoferol, çeşitli fenolik bileşikler ve doymamış yağ asitleri bulunduğu rapor edilmiştir (Wijeratne vd., 2006; Isfahlan vd., 2010 ve 2012; Amarowicz vd., 2005; Yang vd., 2009; Mishra vd., 2010).

Yapılan bir pilot çalışmada, sigaranın neden olduğu oksidatif stres ile DNA hasarına karşı badem tüketiminin koruyucu etkiler gösterdiği belirlenmiştir (Jia vd., 2006). Polifenol bakımından zengin gıdaların tüketiminden sonra plazmanın total antioksidan kapasitesinde artış olduğu ifade edilmiştir (Lotito ve Frei, 2006)

Yapılan bir çalışmada badem yağının anti-lipid peroksidatif ve antioksidan etkisinin, badem yağının içinde bulunan doymamış yağ asitleri, fenolik bileşikler ve tokoferollerin varlığına bağlı olabileceği ifade edilmiştir (Jia vd., 2011). Ayrıca badem yağında bulunan oleik asidin oksidatif strese karşı etkili bir antioksidan olduğu da rapor

edilmiştir (Jia vd., 2011; Cerón vd., 2007). Fenolik bileşikler ile tokoferollerin önemli antioksidan aktiviteye sahip olduğu bilinmektedir (Miraliakbari ve Shahidi, 2008).

Yukarıdaki sonuçlara göre uyguladığımız bitkisel yağların içerisinde bulunan fitokimyasalların sahip oldukları antioksidan potansiyelden dolayı, lipid peroksidasyondan dokuları koruduğunu vurgulayabiliriz. Çünkü yapılan çalışmalarda bitkilerin sahip olduğu fitokimyasal bileşiklerin, deneysel olarak yapılan çalışmalarda ortaya çıkan patolojik durumları bu bileşiklerin sahip olduğu antioksidan potansiyele bağlı olarak iyileştirici etki gösterdiği araştırmacılar tarafından ifade edilmiştir (Ku vd., 2007; Jia vd., 2011; Karthikesan vd., 2010b). Bu açıdan bakıldığında elde ettiğimiz bulguların daha önceki çalışma bulguları ile uyumlu olduğu görülmektedir.

4.4. Çam ile Acı Badem Yağlarının İndirgenmiş Glutasyon Düzeyine Etkileri

Glutasyon (GSH), hücrelerde bulunan protein-olmayan tiyoldür (Sastre vd., 2005). GSH, reaktif oksijen türlerine (ROS) karşı hücre bütünlüğünün korunmasında en önemli bileşiklerden biridir. GSH, hem hidrojen peroksit düzeyini azaltabilmekte hem de serbest radikalleri temizleyebilmektedir. GSH metabolizmasından sorumlu en önemli organ karaciğerdir burada oluşan glutasyon diğer dokulara taşınmaktadır. GSH düzeyinin azalarak bazal düzeyin altına düştüğü bir süreç, ROS üretimi ile oksidatif stres oluşumunu teşvik etmekte bunun sonucunda hem hücre hem de organel membranlarının olumsuz etkilere daha açık hale geleceği bir durum ortaya çıkmaktadır. GSH aynı zamanda vitamin C' nin geri dönüşümü ile glutasyon S-transferaz ve glutasyon peroksidaz gibi enzimlerin ortak substratı olarak da kullanılmaktadır.

GSH düzeyinin azalması dokuları oksidatif hasara daha duyarlı hale getirmektedir. Çeşitli çalışmalarda kontrol grubuna kıyasla STZ verilerek diyabet yapılan sıçanlarda GSH düzeyinde anlamlı azalmaların olduğu bilinen bir durumdur (Srinivasan ve Pari, 2012; Gupta vd., 2011). Çalışmamızda da kontrol grubuna kıyasla STZ verilerek Tip-2 ve Tip-1 diyabet yapılan sıçanların hedef dokularında GSH düzeyinin azalmış olduğu, uyguladığımız çam ile acı badem yağlarının dokularda GSH düzeyini önemli ölçüde arttırdığı saptandı (sırasıyla Tablo 7 ve Tablo 22).

Jia ve arkadaşları (2011), karbon tetraklorür vererek karaciğer hasarı oluşturdıkları sıçanlara uyguladıkları badem yağının antioksidan enzimlerin aktiviteleri üzerinde olumlu etkiler gösterdiğini bildirmişler. Li ve arkadaşları (2007), sigara içen erkeklerde badem tüketiminin lipit peroksidasyon ile oksidatif DNA hasarını azalttığını bildirmişler. Yapılan bir çalışmada, kabuklu yemiş tüketiminin plazmada polifenol konsantrasyonu ile total antioksidan kapasitede artışa yol açtığı, aynı zamanda lipit peroksidasyon düzeyinde ise azalmaya neden olduğu tespit edilmiştir (Torabian vd., 2009).

Acı badem ile çam yağında bulunan antioksidan etkili moleküllerin diyabetik sıçanların antioksidan savunma sistemini desteklenmesinden dolayı GSH düzeyinde bu artışın ortaya çıktığını düşünmekteyiz. Daha önce yapılan çalışmalarda da streptozotosinin neden olduğu deneysel diyabette, uygulanan farklı bitki ekstraktları ile çeşitli fitokimyasalların deney hayvanlarının çeşitli dokularında GSH düzeyini, diyabet grubuna göre anlamlı düzeyde arttırdığı ifade edilmiştir (Kamalakkannan ve Prince, 2006; Sancheti vd., 2010; Arulmozhi vd., 2010). Bu bağlamda, elde ettiğimiz bulguların benzer çalışma bulgularıyla uyumlu olduğu görülmektedir.

Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz (G6PD), pentoz fosfat yolunun ilk ve hız sınırlayan enzimidir (Şaşmaz, 2009). Diyabet koşullarında G6PD enzim aktivitesi azaldığından dolayı pentoz fosfat yolunun aktivitesinin de azaldığı bildirilmiştir (Abdel-Rahim vd., 1992). Pentoz fosfat yolunun temel görevi, organizmaya nikotin adenin dinükleotid fosfat (NADPH) ve beş karbonlu şekerler sağlamaktır. NADPH, okside glutatyonun tekrardan indirgenmiş hale dönüşümünü sağlayan glutatyon redüktaz enziminin kofaktörü olarak görev yapar ve GSH miktarıyla ilişkilidir (Şaşmaz, 2009). Çalışmamızda Tip-1 ve Tip-2 diyabetik sıçanların incelenen dokularında GSH düzeyinde ortaya çıkan farklılıkların pentoz fosfat yolunun aktivitesinin azalması neticesinde NADPH düzeyindeki azalmadan kaynaklanmış olabileceğini düşünmekteyiz.

Çünkü, NADPH GSH'ın yenilenmesinde kullanılmaktadır (Şaşmaz, 2009). NADPH hücresel antioksidan sistem için merkezi öneme sahiptir. Birçok hücrede antioksidan sistem başlıca GSH, CAT ve SOD'dan oluşmakta ve bu sistemin aktivitesi NADPH'a bağlıdır (Xu vd., 2010).

4.5. am ile Acı Badem Yağlarının Doku Yağ Asidi Kompozisyonuna Etkileri

Hem klinik (Ruiz-Gutierrez vd., 1993), hem de deneysel diyabette (Holman vd., 1983; Murugan ve Pari, 2007) yağ asidi kompozisyonunun değıştiğı bilinmektedir. Lipit profilinde görölen değışiklikler diyabetin en önemli komplikasyonlarından biridir. Yağ dokusundan yağ asidi mobilizasyonunun artması sonucu kanda serbest yağ asidi düzeyi artmakta, ortaya çıkan bu durum diyabette lipit metabolizması bozukluklarının temelini oluşturmaktadır (Ramkumar vd., 2008). Fosfolipitler hücre zarının en önemli bileşenlerinden biridir. Diyabette plazma, aort, böbrek, kalp ve karaciğer dokularında fosfolipit düzeyinde değışikliklerin olduğu ve dokularda araşidonik ve palmitoleik asit düzeyinin azaldığı, linoleik ve eikosatrienoik asit (20:3, n-6) (dihomo-γ-linolenik asit) düzeyinin arttığı ileri sürölmüştür. Ortaya çıkan bu dalgalanmaların diyabette delta 9, delta 6 ve delta 5 desaturaz enzim aktivitesinin baskılanmasından dolayı ortaya çıktığı ifade edilmiştir (Nishida vd., 1998). Rimoldi ve arkadaşları (2001) delta 6 desaturaz (D6D) ekspresyonunun insüline bağılı olduğu, diyabetik sıçanlarda D6D mRNA düzeyinin azaldığını, insülin ilavesiyle durumun düzeldiğini bildirmişler. İnsülin, bu enzimlerin aktivitesinden sorumlu olan en önemli hormondur. Diyabet koşullarında aktiviteleri baskılanan bu enzimlerin, insülin uygulaması ile tekrardan eski aktivitelerini geri kazandıkları saptanmıştır (Montanaro vd., 2005).

Diyabet koşullarında bu enzimlerin aktivitesi baskılandığından dolayı, bu enzimlerin sorumlu olduğu metabolik yollarda çeşitli yağ asidi metabolitlerinin biriktiğı ya da azaldığı gözlenmiştir. Memelilerde çoklu doymamış yağ asidi biyosentezi linoleik, α-linolenik ve oleik asitten delta 5 desaturaz ve delta 6 desaturaz aracılığı ile gerçekleşmektedir (Brenner, 2003; Nakamura ve Nara, 2004). Delta 6 desaturaz araşidonik asit biyosentezinin ilk enzimi olup aynı zamanda hız sınırlayıcı basamağını oluşturmaktadır (Nishida vd., 1998). Delta 6 desaturaz, linoleik asidi gamma linolenik aside dönüştürmekte gamma linolenik asitte de zincir uzatılma reaksiyonları ile eikosatrienoik asit dönüşmekte, delta 5 desaturaz eikosatrienoik asidi araşidonik aside dönüştürmektedir. Araşidonik asitte, delta 4 desaturaz tarafından dokosaheksaenoik aside dönüştürölmektedir.

Deneysel Tip-1 ve Tip-2 diyabet oluşturduğumuz sıçanların kan (eritrosit, serum), karaciğer, böbrek, beyin ve kas dokusu çoklu doymamış yağ asidi kompozisyonunda (linoleik, α -linolenik, araşidonik ve dokosaheksaenoik asit) önemli değişikliklerin olduğu saptandı. Hem klinik hem de deneysel diyabette gamma linolenik asit ürünlerinin azaldığı bilinen bir durumdur. Araşidonik asit bir gamma linolenik asit ürünü olduğu için, gamma linolenik asit düzeyinde ortaya çıkan bir azalma, araşidonik asit düzeyinde yansımaktadır (Jamal, 1990).

Deneysel olarak oluşturulan diyabette, doymuş yağ asidi kompozisyonunun değiştiği bilinen bir durumdur (Pari ve Venkateswaran, 2004). Asetil CoA karboksilaz ve yağ asidi sentaz enzimleri doymuş yağ asidi olan palmitik asit sentezini gerçekleştirmektedir. Diyabette ortaya çıkan insülin eksikliğinden dolayı asetil CoA karboksilaz ve yağ asidi sentaz enzimlerinin aktivitesinin azaldığı bildirilmiştir (Choi vd.,1989; Lee vd., 1973; Wang ve Sul, 1998; Griffin ve Sul, 2004; Witters ve Kempn, 1992).

Oleik ve palmitoleik asit en önemli tekli doymamış yağ asitleridir ve depo ve membran fosfolipitlerinin en önemli kaynağını oluşturmaktadır. Bu yağ asitleri sterol CoA desaturaz (Delta 9 desaturaz) tarafından sentezlenmektedir. Oleik asidin stearik aside oranı membran akışkanlığı ile hücre etkileşimini etkileyen önemli faktörlerden biridir. Bu oranda meydana gelen anormal değişikliklerin yaşlanma, kanser, nörolojik ve immün sistem hastalıkları, obezite, diyabet, hipertansiyon ve kalp damar hastalıklarını da kapsayan çeşitli hastalık ve fizyolojik durumlarda önemli rolü olduğu gösterilmiştir (Ntambi, 1999).

Sterol CoA (SCD) desaturaz, en çok karaciğer ve yağ dokusunda bulunmakta, uzun zincirli doymamış yağ asidi sentezinin ilk basamağını oluşturmaktadır. Dokularda sterol CoA desaturaz aktivitesinde meydana gelen değişiklikler hücre membran fosfolipidlerinin bileşimini yansıtır. Bundan dolayı sterol CoA desaturaz, fizyolojik değişiklikleri düzenlemede önemli düzenleyici role sahiptir, örneğin insülin hassasiyeti ve insülinin metabolik oranının membran yağ asidi profilini etkilediği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (Kumar vd., 2013; Srinivasan ve Pari, 2013).

Diyabetik sıçanların karaciğerinde sterol CoA desaturazın, mRNA düzeyini dramatik bir şekilde azalttığı, insülin ya da diyetle fruktoz eklenmesiyle SCD mRNA

düzeyinin eski düzeyini geri kazandığı, ancak burada insülin veya fruktozun tek başına uygulanmaktansa ikisinin beraber uygulanmasının daha etkili sonuçlar ortaya çıktığı belirlenmiştir. SCD'nin insülininden bağımsız bir şekilde glukoz ile upregüle edilebildiği rapor edilmiştir (Jones vd., 1998).

SREBPs-1c (Sterol düzenleyici eleman bağlayıcı proteinler) lipojenik enzimleri kodlayan genlerin ekspresyonunun kontrolünden sorumlu bir transkripsiyon faktörüdür. Lipit biyosentezine katılan enzimleri kodlayan gen bölgelerine bağlanarak bu enzimlerin mRNA düzeyini, ya da ekspresyonunu arttırmaktadır. Bu enzimler Asetil-CoA karboksilaz (ACC), yağ asidi sentaz (FAS), stearoil CoA desaturaz 1 ve 2, ATP sitrat liyaz, glukoz-6-fosfat dehidrojenaz ve gliserol-3-fosfat açıl transferazdır. STZ kullanılarak diyabet yapılan sıçanların karaciğerinde SREBP-1c'nin mRNA ekspresyonunun azaldığı, insülin uygulaması ile eski düzeyini geri kazandığı tespit edilmiştir. *In vivo* deneylerde insülinin SREBP-1c'nin transkripsiyonu üzerinde rolünün olduğu tespit edilmiştir (Matsuzaka vd., 2004; Shimomura vd., 1999; Ferré ve Foulle, 2007; Xiao ve Song, 2013).

Diyabette SREBP-1c aktivitesinde ortaya çıkan azalma, yağ asidi içeriğinde meydana gelen değişikliklerin en önemli sebebini oluşturmaktadır. Delta 6 desaturaz, delta 5 desaturaz, delta 9 desaturaz, asetil CoA desaturaz ve yağ asidi sentaz enzimlerinin aktivitesinin insüline bağlı olduğu araştırmacılar tarafından ifade edilmiştir (Nishida vd., 1998; Griffin ve Sul, 2004).

Bulgularımızda, Tip-1 ve Tip-2 diyabet oluşturduğumuz sıçanların incelediğimiz dokularında doymuş ve doymamış yağ asidi kompozisyonunun değiştiği, uyguladığımız acı badem ve çam yağının metabolizmada salgılanan insülin miktarı üzerinde yeterince etkili olmaması sebebiyle yağ asidi kompozisyonunda ortaya çıkan değişiklikleri önlemede yetersiz kaldıklarını düşünmekteyiz. Çünkü yukarıda bahsettiğimiz enzimlerin aktivitesi insüline bağlıdır, insülin düzeyinde ortaya çıkan azalma, doğrudan yağ asidi sentezine katılan enzimlerin aktivitesine olumsuz yönde yansımaktadır.

Uyguladığımız acı badem ve çam yağının kan şekerini diyabet grubuna göre azaltmış olmasına karşın, kontrol grubuna göre hala yüksektir (Tip-1). Kanda şeker düzeyinin yüksek olması, kanda yeterli miktarda insülin bulunmadığını göstermektedir

(Tip-1). Yaptığımız literatür taramasında göre, diyabette, yağ asidi kompozisyonuna yönelik yapılan çalışmalarda farklı sonuçların ortaya çıktığı görülmektedir. Bitkisel ekstraktlar veya çeşitli fitokimyasal maddelerin kullanıldığı diyabet çalışmalarında, uygulanan ekstrakt ve maddelerin kan şeker düzeyini etkili bir şekilde düşürdüğü ve kontrol grubu değerlerine yakın değerlerde pankreastan insülin salgılandığı araştırmacılar tarafından rapor edilmiştir.

Bu ekstrakt ve fitokimyasalların kan şekerini pankreasta bulunan mevcut beta hücrelerinden salgılanan insülin miktarını arttırarak etki gösterdiği ve bu çalışmalarda, yağ asidi kompozisyonunda görülen düzelmenin, insülin düzeyinde ortaya çıkan artıştan kaynaklandığı öne sürülmüştür (Ramesh vd., 2007; Ramkumar vd., 2008; Murugan ve Pari, 2007; Pari ve Venkateswaran, 2004; Kumar vd., 2013). Yukarıda belirtilen araştırmacıların elde ettiği bulgular incelendiğinde, diyabetik sıçanlara uyguladıkları ekstrak ve fitokimyasalların pankreastan salgılanan insülin miktarında ciddi artışlara sebep olduğu, bu yolla da doku yağ asidi kompozisyonunun korunmasına katkı yaptıkları ifade edilmiştir

4.6. Çam ile Acı Badem Yağlarının Doku ADEK Vitaminleri, Kolesterol ve Sterol Düzeyine Etkileri

Tip-1 ve Tip-2 diyabet oluşturulmuş sıçanların karaciğer, böbrek, beyin, kas ve kan dokusunda ADEK vitaminler, kolesterol ve sterol düzeyinde anlamlı değişikliklerin olduğu belirlendi. A, D, E ve K vitaminleri yağda çözündüklerinden dolayı, yağda çözünen vitaminler olarak adlandırılırlar. Sağlık için gerekli olmakla birlikte her birinin vücutta çok önemli fonksiyonları vardır. Yağda çözünen vitaminler yağlarla birlikte barsaklardan dolaşıma geçer. Yağ emilimini etkileyen her bir hastalık veya bozukluk, bu vitaminlerin eksikliğine neden olur. Dolaşıma geçtikten sonra karaciğer dokusuna taşınırlar. A, D ve K vitaminleri karaciğerde depolanırken, E vitamini vücudun yağ dokularına dağılır. A ve D vitaminleri vücutta birikebilir ve toksik etkilere neden olabilirler (İlhan vd. 2006).

D vitamini, hormon benzeri fonksiyonları olan ve yağda eriyen vitaminler arasında bulunmaktadır. D vitamini diyetle alınabilmekte veya endojen olarak vücutta sentezlenebilmektedir. D vitamininin, bitkilerde bulunan şekli ergokalsiferol (D2 vitamini),

hayvan dokularında bulunan şekli ise kolekalsiferol (vitamin D3)'dur. Kolekalsiferol endojen olarak kolesterol sentezinde ara metabolit olan 7 dehidrokolesterolden sentezlenmektedir. 7 dehidrokolesterolden güneş ışığının etkisiyle dermis ve epidermisde kolekalsiferol (vitamin D3) oluşmaktadır. Diyetle alınan D2 ve D3 vitaminleri şilomikronlarla birleşmekte, lenfatik sistem ile venöz sirkulasyonuna taşınmaktadır. Diyetle alınan veya endojen olarak yapılan D2 veya D3 vitaminleri yağ hücrelerinde depo edilmekte ve gerektiğinde dolaşıma salınmaktadır. Deride yapılan veya diyetle alınan D2 ve D3 vitaminleri biyolojik olarak aktif değildir. Dolaşımdaki D vitamini, D vitamini bağlayıcı protein ile karaciğere taşınmakta ve karaciğerdeki 25 hidroksilaz enzimi ile 25 hidroksivitamin D'ye [25(OH)D] dönüştürülmektedir (Öngen vd., 2008). İnsülin duyarlılığında azalma, beta hücre fonksiyonlarında bozulma ve sistemik inflamasyon glukoz intoleransı ve Tip-2 diyabetin gelişmesine neden olmaktadır. D vitamininin bu mekanizmalara etki ettiğine dair kanıtlar mevcuttur. Ayrıca yapılan gözlemsel çalışmalarda da düşük D vitamin düzeyi ile Tip-2 diyabet gelişme riski arasında bir bağlantının olduğu ifade edilmiştir (İyidir ve Altınova, 2012). Yapılan bir çalışmada başlangıçta diyabetik olmayan 5200 vaka 5 yıl izlenmiş ve diyabet gelişen 199 hastanın D vitamin düzeyinin gelişmeyenlere göre düşük olduğu saptanmıştır (Gagnon vd., 2011). Son yıllarda insanlar ve hayvanlarla yapılan çalışmalarda D vitamininin, diyabetin oluşma riskini değiştirici özelliği olduğu ileri sürülmüştür (Zella ve DeLuca, 2003; Zipitis ve Akobeng, 2008). D vitamininin, glukoz ve insülin metabolizma bozukluklarında önemli rolünün olduğu saptanmıştır (Bourlon vd., 1999; Baynes vd., 1997). İnsan (Stene vd., 2000) ve hayvanlarla (Levy vd., 1994) yapılan çalışmalarda D vitamini uygulamasının Tip-1 diyabetin tedavisinde çok olumlu sonuçlar gösterdiği, hatta Tip-1 diyabeti önlemede çok önemli rolü olduğu ileri sürülmüştür. Pankreasta bulunan beta hücrelerinin glukozla uyarılması neticesinde insülin cevabını arttırmak suretiyle D vitaminin aktivite gösterdiği, fakat bazal insülin sekresyonunu etkilemediği tespit edilmiştir (Bourlon vd., 1999). Sıçanlarda D vitamini eksikliğinde, insülin sekresyonunun azaldığı (Norman vd., 1980) fakat D vitamini uygulanması ile glukoz toleransı ve insülin salgısının önemli ölçüde düzeldiği tespit edilmiştir (Cade vd., 1987).

Kolesterol hücre yapısını oluşturan önemli moleküllerden biridir. Yapılan deneysel çalışmalarda diyabetik sıçanların çeşitli dokularında kolesterol düzeyinin arttığı, buna kolesterologenesisin artmasının katkı yaptığı, HMG-CoA redüktaz (3-hidroksi-3-metil-

glutaril-KoA redüktaz) enzimi kolesterol biyosentezinin hız sınırlayıcı basamağını katalizlemekte ve doku kolesterol biyosentezi ile HMG-CoA redüktaz enziminin aktivitesi arasında yakın bir ilişkinin bulunduğu belirtilmiştir (Pari ve Venkateswaran, 2004; Bopanna vd., 1997). Ayrıca SREBPs-2 (Sterol düzenleyici eleman bağlayıcı proteinler) kolesterol metabolizmasından sorumlu genlerin aktivitesini kontrol eden bir transkripsiyon faktörüdür ve aktivitesi insüline bağlıdır (Xiao ve Song, 2013). Bu transkripsiyon faktörü, HMG CoA sentaz, HMG CoA redüktaz, farnesil difosfat sentaz ve squalen sentaz enzimlerinin gen ekspresyonları ile LDL reseptör sayısının düzenlenmesinde aktive gösterdiği ifade edilmiştir (Suzuki vd., 2010; Shimano, 2001). STZ verilerek diyabet yapılmış farelerde SREBPs-2 aktivitesinin azaldığı, insülin uygulanması ile aktivitesini geri kazandığı saptanmıştır (Matsuzaka vd., 2004; Shimomura vd., 1999). Diyabetik sıçanların karaciğer dokusunda HMG-CoA redüktaz aktivitesinin önemli ölçüde arttığı tespit edilmiştir (Al-Shamaony vd., 1994). NADPH, pentoz fosfat yolundan elde edilen hem kolesterol, hem de yağ asidi biyosentezi için gerekli olan bir koenzimdir. Diyabette pentoz fosfat yolunun aktivitesi azaldığı için, NADPH düzeyinde azalmıştır (Abdel-Rahim vd., 1992; Pari ve Rajarajeswari, 2009). HMG-CoA redüktaz enziminin aktivitesi için de NADPH gereklidir. Yapılan bir çalışmada diyabetik sıçanlara uygulanan *Centaurium erythraea* ekstraktının NADPH düzeyini azaltarak kolesterol ve trigliserit düzeyini azalttığı araştırmacılar tarafından ileri sürülmüştür (Sefi vd., 2011).

Elde ettiğimiz verilere göre diyabetik sıçanlara verilen acı badem ve çam yağının karaciğer, böbrek, kas ve beyin dokusunda kolesterol düzeyi üzerinde farklı etkilerinin bulunduğunu belirledik. Ortaya çıkan bu etkilerin insülin eksikliğinden kaynaklanmış olabileceğini düşünmekteyiz. Çünkü insülin kolesterol biyosentezinin en önemli düzenleyicisidir. Diyabet durumunda, insülin düzeyinin azalması yukarıda belirtilen metabolik yolların aktivitesini olumsuz etkilediği için, kolesterol biyosentezinin bozulması kaçınılmaz olmuştur.

Daha önce yapılan çalışmalarda da bademin kolesterol ve trigliserit düşürücü özelliği olduğu gösterilmiştir (Spiller vd., 1998; Berryman vd., 2011). Çalışmamızda diyabet grubunu oluşturan sıçanların serumunda, kolesterol düzeyinin önemli düzeyde arttığı, acı badem verilen diyabetik sıçanlarda kolesterol düzeyinin anlamlı derecede azaldığı, çam yağı verilen diyabetik sıçanlarda ise, kolesterol düzeyinin anlamlı derecede

arttığı saptandı. Diyabet hastalarında artmış ateroskleroz ile koroner kalp hastalıklarının görülme sıklığı normal bireylere göre 3-4 kat daha fazla olduğu saptanmıştır (Scoppola vd., 1995). Badem gibi kuruyemiş tüketiminin, kolesterol metabolizması üzerinde olumlu etkileri olduğu için koroner kalp hastalığı riskinin azaltılması ile badem tüketimi arasında önemli bir ilişkinin bulunduğu ifade edilmiştir (Jenkins vd., 2008a).

E vitamini yağda çözünebilen ve antioksidan özelliği olan bir vitamindir. E vitamini kanser, nörodejeneratif ve kardiovasküler hastalıklar ile diyabet gibi patolojik durumların çeşitli dokularda oluşturduğu lipit peroksidasyona karşı hücre membranını koruyucu etkileri bulunmaktadır. Ayrıca E vitamini, lipoprotein ve hücre membran kompozisyonunu oluşturan lipit moleküllerini, lipit peroksidasyonuna karşı korumada çok önemli rolü bulunmaktadır (Miyazaki vd., 2013). Alfa tokoferol doğada en çok bulunan formudur. E vitamini serbest radikal reaksiyonlarının yayılmasını engelleyerek zincir kırıcı antioksidan olarak işlev görür (Tappel, 1962; Burton ve Ingold, 1986; Kamal-Eldin ve Appelqvist, 1996; Pazdro ve Burgess, 2010). Alfa tokoferol taşıyıcı protein, selektif bir şekilde alfa tokoferole bağlanarak plazma ve periferel dokulara taşınımını düzenlemektedir (Kaempf-Rotzoll vd., 2003). F₂-isoprostanlar, araşidonil içeren membran lipidlerinden siklooksijenaz enzimi tarafından oluşturulmaktadır (Klein vd., 1997; Lynch vd., 1994). Deneysel diyabette E vitamini eksikliğinde plazma ve dokularda F₂-isoprostan düzeyinin artışı belirlenmiştir (Awad vd., 1994). Ayrıca, hayvan ateroskleroz modeli (apo E eksikliği olan fare) bir çalışmada, E vitamini uygulanmasının sadece F₂-isoprostan üretimini baskılamakla kalmadığı, aynı zamanda aterosklerotik lezyon oluşumunu da azalttığı saptanmıştır (Pratico vd., 1998). Acı badem ve çam yağında önemli miktarda alfa tokoferol bulunduğu çalışmamızda da ortaya kondu (Tablo 4).

Alloksan kullanarak diyabet oluşturulan farelere uygulanan vitamin E'nin insülin düzeyinde ortaya çıkan azalmayı önlediği ifade edilmiştir (Kamimura vd., 2013). Başka bir çalışmada ise diyabetik insanlar verilen vitamin E'nin diyabete özgü komplikasyonların ortaya çıkmasını geciktirici aynı zamanda komplikasyonların ilerlemesinin yavaşlatıcı özelliği olduğu rapor edilmiştir (Jain ve Jain, 2012). Diyabetik sıçanlarda vitamin E'nin lipit peroksidasyonunu önleyerek koruyucu ve düzenleyici etki gösterdiği, böylece kalp-damar rahatsızlıklarını engellediği kanaatine varıldığı araştırmacılar tarafından ifade edilmiştir (Çelik ve Yılmaz, 1999). Miyazaki ve arkadaşları (2013), Tip-2 diyabetik Goto-

Kakizaki ratlarını kullanarak yaptıkları çalışmada kontrol gurubuna göre diyabetik ratların plazma ve karaciğerinde alfa-tokoferol düzeyinin arttığını, ortaya çıkan bu durumun alfa-tokoferol transfer protein düzeyinin artmasından dolayı ortaya çıktığını ifade etmişler. Yapılan çalışmalarda diyabetik kişilerin plazmalarında β -karoten ve alfa tokoferol düzeyinin kontrol gurubuna göre yükseldiği tespit edilmiştir (Hozumi vd., 1998). Diyabetik sıçanlara (od/od) verilen α -tokoferolün, bu sıçanların serum ve karaciğerlerinde α -tokoferol düzeyinin kontrol grubuna göre önemli düzeyde arttırdığını belirlemişler (Nakano vd., 2008).

Yapılan çalışmalarda hem Tip-1 hem de Tip-2 diyabetik kişilerde retinol (A vitamini) ve retinol bağlayıcı protein (retinol-binding protein) düzeyinin plazmada azaldığı tespit edilmiştir. Deneysel olarak diyabet oluşturulmuş sıçanların karaciğerinde A vitamini düzeyinin yükselmesine karşılık, plazmada A vitamini düzeyinin azaldığı belirlenmiştir (Hiroshi, 2003; Basu ve Basualdo, 1997). Krempf ve arkadaşları (1991), Tip-2 diyabetli bireylerde retinol düzeyinin diyabet olmayan bireylere göre arttığını rapor etmişler. Diyabetli hayvanlara uygulanan A vitamini diyetinin bu hayvanların dolaşım sistemindeki retinol düzeyine etkisinin olmadığı sadece karaciğerde retinol düzeyinin daha da artmasına yol açtığını saptanmışlar (Tuitoek vd., 1996b). Klinik uygulamalarda göstermiştir ki, hiperkarotinemias hipotiroidizm ve diyabet gibi endokrin bozuklukları ile ilişkili olduğu ifade edilmiştir (Cavina vd., 1988). Kouchak ve arkadaşları Tip-2 diyabetik bireylere uyguladıkları omega-3 yağ asitlerinin bu bireylerin serumunda vitamin E ile vitamin A düzeyinde artışa neden olduğunu belirlemişler (Kouchak vd., 2011). Morinob ve Tamai (2000), yaptıkları çalışmada diyabetik ratların plazmalarında retinol düzeyinin kontrol grubuna göre önemli düzeyde azaldığı, ancak karaciğer ise arttığı, ortaya çıkan bu sonucun hepatik dioksijenaz aktivitesinin baskılanmasından dolayı ortaya çıktığı ifade edilmiştir.

A vitaminini depolandığı karaciğerden vücudun diğer kısımlarına taşıyan taşıyıcı sistemin bozulması ve yeterli miktarda A vitamini alınamaması neticesinde, diyabette A vitamini metabolizmasının bozulduğu ifade edilmiştir. A vitamini metabolizmasında yaşanan olumsuzlukların insülin tedavisi ile düzeldiği rapor edilmiştir. Alfa tokoferol ve retinol, hepatosit içinde sentez edilen taşıyıcı proteinler vasıtası ile hepatositlerden plazmaya taşınmakta, fakat diyabette bu taşıyıcı proteinlerin miktarının azaldığı rapor edilmiştir (Hiroshi, 2003; Basu ve Basualdo, 1997).

K vitamini yağda çözünebilen bir vitamindir, K1 (filokinon) ve K2 (menakinon) vitamini olmak üzere iki aktif biyolojik formu bulunmaktadır. K1, K vitaminlerinin en sık görülen formudur, yeşil yapraklı sebzeler ve bazı bitkisel yağlarda, K2 vitamini ise et, süt ve yumurta gibi hayvansal ürünlerde bulunmaktadır. K1 ve K2 alımının Tip 2 diyabetin gelişme riskini azaltabileceği bildirilmiştir (Beulens vd., 2010). Yoshida ve arkadaşları (2008) yaptıkları bir çalışmada 36 ay boyunca yaşlı kadın ve erkeklere K vitamini verilmesinin insülin direncinin ilerlemesini yavaşlatabildiğini bildirmişler. Yapılan bir başka çalışmada ise, K2 vitamininin yeterli miktarda alındığında, koroner kalp hastalığı önlenmesinde yararlı olabileceği saptanmasına karşın, K1 vitamininin bu tarz bir etkisinin bulunmadığı tespit edilmiştir (Geleijnse vd., 2004).

Bitki sterolleri, kolesterolle benzer kimyasal yapı ve fonksiyona sahip bileşiklerdir. Stigmasterol, bitkilerde en çok rastlanandır. Günümüzde insanların yaklaşık 160-400 mg kadar günlük bitkisel sterol aldıkları düşünülmekte, fakat eski toplumlarda bir gram ya da daha fazla bitkisel sterol aldıkları araştırmacılar tarafından ifade edilmiştir. Bitkisel sterollerin en iyi kaynağı özellikle rafine edilmemiş bitkisel yağlardır. Ayrıca kuruyemişler, tahıllar ve tohumlar iyi birer bitkisel sterol kaynağıdır. Sitosterol, kampesterol ve stigmasterol bitkilerde en çok bulunan sterol türleridir. İnsanlarda bitki sterollerinin emilimleri kolesterolden daha azdır. Kolesterolle yapısal benzerlik nedeniyle, bitki sterollerinin ilk etapta kolesterol emilimini inhibe edici özellikleri incelenmiştir (Berger vd., 2004). Yapılan çalışmalarda sterollerin kolesterol emilimini önleyici özellikleri bulunmasının yanı sıra anti-kanser, anti-ateroskleroz, iltihap önleyici, antioksidan ve anti-diyabetik özelliklerinin bulunduğu ifade edilmiştir (Gupta vd., 2011).

Hem acı badem, hem de çam yağının beta sitosterol ve stigmasterol açısından oldukça önemli kaynaklar olduğu Tablo 4'te verilmiştir. Bitkisel sterollerin hem diyabetik hem de diyabetik olmayan bireylerde LDL kolesterolü etkili bir şekilde azalttığı ve diyabetik kişilerde hiperkolesterolemi ile mücadelede bitkisel sterol tüketiminin iyi bir diyet stratejisi olduğu ifade edilmiştir (Lau vd., 2005). Meta analizlerinin değerlendirildiği bir başka çalışmada ise fitosteroller ve stanolce zengin bir beslenmenin kan kolesterol düzeyini önemli derecede düşürdüğü ifade edilmiştir (Wu vd., 2009). Woyengo ve arkadaşları (2009), yaptıkları çalışmada sterol tüketiminin sadece kardiovasküler hastalık

riskini azaltmakla kalmadığı, aynı zamanda kanserden korunmak içinde diyetle dâhil edilebileceğini bildirmişler.

Yapılan çalışmalarda diyabetik ratların dokularında kontrol grubuna göre, kolesterol, bitkisel sterol ve stanol düzeyinin arttığı ifade edilmiştir. Ortaya çıkan bu sonucun karaciğer ve barsaklarda bulunan *Abcg5* (ATP-binding cassette transporter G5) ve *Abcg8* (ATP-binding cassette transporter G8) taşıyıcı protein ekspresyonunun azalması ile sterol regülasyonuna katılan bazı genlerin mRNA düzeyinin azalmasından kaynaklandığı ifade edilmiştir (Scoggan vd., 2009; Calpe-Berdiel vd., 2009; Jansen vd., 2006).

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında diyabet grubunda ADEK vitaminler, kolesterol ve sterol düzeyinde önemli değişikliklerin olduğu uygulanan acı badem ve çam yağının dokularda ADEK vitaminler, kolesterol ve sterol düzeyine farklı etkileri olduğu bu farklı etkilerin taşıyıcı proteinlerin aktivitesindeki değişiklikten kaynaklanmış olabileceğini düşünmekteyiz. Çünkü yapılan çalışmalarda taşıyıcı proteinlerin aktivitesinden sorumlu en önemli faktörün insülin olduğu, metabolizmada insülin düzeyinde oluşan azalmanın taşıyıcı proteinlerin aktivitesini olumsuz etkilediği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (Basu ve Basualdo, 1997; Sung vd., 2012; Tuitoe vd., 1996a; Lu vd., 2000; Blanton vd., 2011; Miyazaki vd., 2013).

Diyabet, tüm dünyada, olduğu gibi, ülkemizde de, insanları etkileyen en önemli kronik hastalıklardan biridir. Yüksek kan glukoz düzeyi ve oksidatif stres, diyabet hastalarında, retinopati, nefropati, nöropati ve kalp damar hastalıkları gibi, diyabete özgü komplikasyonlara sebep olarak, hasta yaşamını, olumsuz yönde etkilemektedir. Son yıllarda diyabet tedavisinde, medikal tedavinin yanında, bitkisel ürünlerin kullanımında artış olmuştur. Ülkemizde bazı diyabet hastaları tarafından acı badem ve çam ürünleri kullanıldığından, bu çalışmaya konu olmuştur. Bu çalışmada, deneysel diyabet oluşturulan sıçanlarda bu ürünlerin bazı biyokimyasal parametreler üzerindeki etkilerini ortaya çıkararak insanları bilinçlendirmek amaçlanmıştır.

Elde ettiğimiz bulgulara göre, acı badem ve çam yağının kan glukoz düzeyini azalttığı, bazı dokularda oksidatif stres parametreleri üzerinde olumlu etkiler gösterdikleri, fakat daha moleküler düzeye inildiğinde, acı badem ve çam yağının enzim aktivitesi üzerinde etkili olmadıkları tespit edildi. Bu çalışmada ortaya çıkan verilerin daha kapsamlı metotlar içeren çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

Abdelmeguid, N.E., Fakhoury, R., Kamal, S.M. and Al Wafai, R.J., 2010. Effects of *Nigella sativa* and thymoquinone on biochemical and subcellular changes in pancreatic β -cells of streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of Diabetes*, **2**, 256–266.

Abdel-Rahim, E.A., El-Saadany, S.S., Abo-Eytta, A.M. and Wasif, M.M., 1992. The effect of sammo administration on some fundamental enzymes of pentose phosphate pathway and energy metabolites of alloxanised rats. *Nahrung.*, **36**, 8–14.

Ahmed, A.M., 2002. History of diabetes mellitus. *Saudi Med. J.*, **23**, 373-378.

Ahmed, N., 2005. Advanced glycation endproducts-role in pathology of diabetic complications. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **67**, 3–21.

Akkuş, İ., 1995. *Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri*, Mimoza Yayınları, Kuzucular Ofset, Konya.

Al-Amoudi, N.S. and Abu Araki, H.A., 2013. Evaluation of vegetable and fish oils diets for the amelioration of diabetes side effects. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, **12**, 1-7.

Al-Shamaony L., Al-Khazraji S.M. and Twaij H.A.A., 1994. Hypoglycemic effect of *Artemisia herba alba*. II. Effect of a valuable extract on some blood parameters in diabetic animals. *Journal of Ethnopharmacology*, **43**, 167–171.

Altan, N., Sepici Dinçel, A. ve Koca, C., 2006. Diabetes mellitus ve oksidatif stres. *Türk Biyokimya Dergisi*, **31**, 51–56.

Amarowicz, R., Troszyńska, A. and Shahidi, F., 2005. Antioxidant activity of almond seed extract and its fractions, *Journal of Food Lipids*, **12**, 344–358.

American Diabetes Association, 2012. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, **35**, 64–71.

Anonim, 2003. “Badem Sektörü 2003”, <http://www.ito.org.tr/itoyayin/0009998.pdf>, 27.09.2012.

Anwer, T., Sharma, M., Pillai, K.K. and Khan, G., 2012. Protective effect of *Withania somnifera* against oxidative stress and pancreatic β -cell damage in type-2 diabetic rats. *Acta Poloniae Pharmaceutica Drug Research*, **69**, 1095-1101.

Aronoff, S.L., Berkowitz, K., Shreiner, B. and Want, L., 2004. Glucose metabolism and regulation: Beyond insulin and glucagon. *Diabetes Spectrum*, **17**, 183-190.

Arulmozhi, S., Mazumder, P.M., Lohidasan, S. and Thakurdesai, P., 2010. Antidiabetic and antihyperlipidemic activity of leaves of *Alstonia scholaris* Linn. R.Br., *European Journal of Integrative Medicine*, **2**, 23-32.

Arunachalam, K. and Parimelazhagan, T., 2013. Antidiabetic activity of *Ficus amplissima* Smith. bark extract in streptozotocin induced diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*, **147**, 302–310

Arya, A., Cheah, S.C., Looi, C.Y., Taha, H., Mustafa, M.R. and Mohd, MA., 2012. The methanolic fraction of *Centrathurum anthelminticum* seed downregulates pro-inflammatory cytokines, oxidative stress and hyperglycemia in STZ-nicotinamide-induced type 2 diabetic rats. *Food and Chemical Toxicology*, **50**, 4209–4220.

Asad, M., Aslam, M., Munir, T.A. and Nadeem, A., 2011. Effect of *Acacia nilotica* leaves extract on hyperglycaemia, lipid profile and platelet aggregation in streptozotocin induced diabetic rats. *J. Ayub Med. Coll. Abbottabad*, **23**, 3-7.

Aslan, M. ve Orhan, N., 2010. Diyabet tedavisinde kullanılan bitkisel ürünler ve gıda destekleri. *Mised*, **23–24**, 27-38.

Aslan, M., Orhan, N., Orhan, D.D. ve Ergun, F., 2010. Hypoglycemic activity and antioxidant potential of some medicinal plants traditionally used in Turkey for diabetes. *Journal of Ethnopharmacology*, **128**, 384–389.

Ateş, M.B., 2009. Kronik hastalıklar ve sosyal fobi (meme kanseri ve diabetes mellitus karşılaştırması), *Uzmanlık Tezi*, T.C Sağlık Bakanlığı Dr. Lütü Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği, İstanbul.

Attele, A.S., Zhou, Y.P., Xie, J.T., Wu, J.A., Zhang, L. and Dey, L., 2002. Antidiabetic effects of *Panax ginseng* berry extract and the identification of an effective component. *Diabetes*, **51**, 1851–1858.

Awad, J.A., Morrow, J.D., Hill, K.E., Roberts, L. J.II. and Burk, R.F., 1994. Detection and localization of lipid peroxidation in selenium and vitamin E-deficient rats using F₂-isoprostanes. *J. Nutr.*, **124**, 810–816.

Bagri, P., Ali, M., Aeri, V., Bhowmik, M. and Sultana, S., 2009. Antidiabetic effect of *Punica granatum* flowers: Effect on hyperlipidemia, pancreatic cells lipid peroxidation and antioxidant enzymes in experimental diabetes. *Food and Chemical Toxicology*, **47**, 50–54.

Baskin, S.I. and Salem, H., 1997. *Oxidants, antioxidants, and free radicals*, Taylor and Francis, Washington DC.

Basu, T.K. and Basualdo, C., 1997. Vitamin A homeostasis and diabetes mellitus. *Nutrition*, **13**, 804-806.

Baydar, S.N., 2006. *Şifalı Bitkiler Ansiklopedisi*, Cilt 1, Palme Yayıncılık, Ankara.

Baynes, J.W. and Thorpe S.R., 1999. Role of oxidative stress in diabetic complications: A new perspective on an old paradigm. *Diabetes*, **48**, 1–9.

Baynes, J.W. and Thorpe, S.R., 2000. Glycoxidation and lipoxidation in atherogenesis. *Free radical biology & medicine*, **28**, 1708-1716.

Baynes, J.W., 1991. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. *Diabetes*, **40**, 405–412.

Baynes, K.C., Boucher, B.J., Feskens, E.J. and Kromhout, D., 1997. Vitamin D, glucose tolerance and insulinaemia in elderly men. *Diabetologia*, **40**, 344-347.

Baytop, T., 2001. *Therapy with Medicinal Plants in Turkey (Past and Present)*, 1st ed. Istanbul University, Istanbul.

Bell, D.S., 2001. Importance of postprandial glucose control. *South. Med. J.*, **94**, 804–809.

Bennion, M., 1995. *Introductory Foods*. 10th Edition. Prentice-Hall Inc., Upper Saddle River, New Jersey.

Berger, A., Jones, P.J.H. and Abumweis, S.S., 2004. Plant sterols: factors affecting their efficacy and safety as functional food ingredients. *Lipids in Health and Disease*, **3**, 1-19.

Berryman, C.E., Preston, A.G., Karmally, W., Deckelbaum, R.J. and Kris-Etherton, P.M., 2011. Effects of almond consumption on the reduction of LDL-cholesterol: a discussion of potential mechanisms and future research directions. *Nutr Rev.*, **69**, 171-185.

Beulens, J.W.J., Van Der, D.L., Grobbee, D.E., Sluijs, I., Spijkerman, A.M.W. and Schouw, Y.T.V., 2010. Dietary phylloquinone and menaquinones intakes and risk of type-2 diabetes. *Diabetes Care*, **33**, 1699-1705.

Bilaničová, D., Mastihuba, V., Mastihubová, M., Báležová J. and Schmidt, Š., 2010. Improvements in enzymatic preparation of alkyl glycosides. *Czech J. Food Sci.*, **28** 69–73.

Blanton, D., Han, Z., Bierschenk, L., Linga-Reddy, M.V., Wang, H., Clare-Salzler, M., Haller, M., Schatz, D., Myhr, C., She, J.X., Wasserfall C. and Atkinson, M., 2011. Reduced serum vitamin D-binding protein levels are associated with type-1 diabetes. *Diabetes*, **60**, 2566-2570.

Blazso, G., Gabor, M. and Rohdewald, P., 1997. Anti-inflammatory activities of procyanidin-containing extracts from *Pinus pinaster* ait. after oral and cutaneous application. *Pharmazie*, **52**, 380–382.

Bnouham, M., Ziyat, A., Mekhfi, H., Tahri, A. and Legssyer, A., 2006. Medicinal plants with potential antidiabetic activity-A review of ten years of herbal medicine research (1990-2000). *Int. J. Diabetes & Metabolism*, **14**, 1-25.

Bopanna, K.N., Kannan, J., Sushma, G., Balaraman R. and Rothod, S.P., 1997. Antidiabetic and antihyperlipidemic effect of neem seed kernel powder on alloxan diabetes. *Indian J. Pharmacol.*, **59**, 8-13.

Boukhris, M., Bouaziz, M., Feki, I., Jemai, H., El Feki, A. and Sayadi, S., 2012. Hypoglycemic and antioxidant effects of leaf essential oil of *Pelargonium graveolens* L'Hér. in alloxan induced diabetic rats. *Lipids in Health and Disease*, **11**, 1-10.

Bourlon, P.M., Billaudel, B. and Faure-Dussert, A., 1999. Influence of vitamin D₃ deficiency and 1,25 dihydroxy vitamin D₃ on de novo insulin biosynthesis in the islets of the rat endocrine pancreas. *Journal of Endocrinology*, **160**, 87-95.

Bozkurt, M., Kayataş, K., Uslu, İ., Saraçoğlu, S., Taştan, E.Z. ve Erhan, N., 2005. Tip-2 diabetes mellitusta koroner arter hastalığı risk faktörü olarak postprandial kan şekeri. *Haseki Tıp Bülteni*, **43**, 1-6.

Brener, R.R., 2000. Effect of experimental diabetes on the fatty acids composition, molecular species of phosphatidylcholine and physical properties of hepatic mikrosomal membranes. *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, **63**, 167-176.

Brenner, R.R., 2003. Hormonal modulation of D6 and D5 desaturases: case of diabetes. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, **68**, 151–162.

Brownlee, M., 1991. Glycosylation products as toxic mediators of diabetic complications. *Annu. Rev. Med.*, **42**, 159-166.

Brownlee, M., 2001. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*, **414**, 813–820.

Brownlee, M., 2005. The pathology of diabetic complications: A unifying mechanism. *Diabetes*, **54**, 1615-1625.

Brownlee, M., Cerami, A. and Vlassara, H., 1988. Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. *The New England Journal of Medicine*, **318**, 1315-1321.

Burton, G.W. and Ingold, K.U., 1986. Vitamin E: application of the principles of physical organic chemistry to the exploration of its structure and function. *Accounts of Chemical Research*, **19**, 194–201.

Büyükblebici, O., 2009. Streptozotosin ile deneysel olarak diyabet oluşturulan sıçanlarda kromun biyokimyasal etkileri, *Doktora Tezi*, A.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.

Cade, C. and Norman, A.W., 1987. Rapid normalization/stimulation by 1,25-dihydroxy vitamin D, of insulin secretion and glucose tolerance in the vitamin D-deficient rat. *Endocrinology*, **120**, 1490-1497.

Calpe-Berdiel, L., Escolà-Gil, J.C. and Blanco-Vaca, F., 2009. New insights into the molecular actions of plant sterols and stanols in cholesterol metabolism. *Atherosclerosis*, **203**, 18–31.

Cameron, N.E. and Cotter, M.A., 1995. Neurovascular dysfunction in diabetic rats: potential contribution of autooxidation and free radicals examined using transition metal chelating agents. *Journal of Clinical Investigation*, **96**, 1159-1163.

Cameron, N.E. and Cotter, M.A., 1997. Metabolic and vascular factors in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetes*, **46**, 31-37.

Carr, A.C., Zhu, B.Z. and Frei, B., 2000. Potential antiatherogenic mechanisms of ascorbate (vitamin C) and alpha-tocopherol (vitamin E). *Circulation Research*, **87**, 349-354.

Cavina, G., Gallinella, B., Porrà, R., Pecora, P. and Suraci, C., 1988. Carotenoids, retinoids and alpha-tocopherol in human serum: Identification and determination by reversed-phase HPLC. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **6**, 259–269.

Ceriello, A., 2000. Oxidative stress and glycemic regulation. *Metabolism*, **49**, 27–29.

Ceriello, A., 2008. The management of post-prandial glucose. *US Endocrinology*, **4**, 63-66.

Cerón, M.C., García-Malea, M.C., Rivas, J., Acien, F.G., Fernandez, J.M. and Del Río, E., 2007. Antioxidant activity of *Haematococcus pluvialis* cells grown in continuous culture as a function of their carotenoid and fatty acid content. *Applied Microbiology and Biotechnology*, **74**, 1112–1119.

Harvey, R.A. and Champe, P.C., 2007. *Lippincott's Illustrated Reviews* Serisinden, Çeviri Ed: Ulukaya E, *Biyokimya*, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul

Cheeseman, K.H. and Slater, T.F., 1993. An introduction to free radical biochemistry. *British Medical Bulletin*, **49**, 481-493.

Cherubini, A., Ruggiero, C., Polidori, M.C. and Mecocci, C., 2005. Potential markers of oxidative stress in stroke. *Free Radical Biology & Medicine*, **39**, 841-852.

Choi, D.H., Choi, J.H., Whang, S.K. and Kim, Y.S., 1989. Regulation of acetyl CoA carboxylase mRNA in rat liver by high carbohydrate diet and insulin. *Yonsei Medical Journal*, **30**, 235-245.

Choi, T.H., Hwang, I.K., Yi, S.S., Ki-Yeon, Y., Lee, C.H., Hyung-cheul, S., Yoon, Y.S. and Moo-Ho, W., 2009. Effects of streptozotocin-induced type-1 diabetes on cell proliferation and neuronal differentiation in the dentate gyrus; Correlation with memory impairment. *The Korean Journal of Anatomy*, **42**, 41-48.

Choudhary, P., Kothari, S. and Sharma, V., 2009. Almond consumption decreases fasting and post-prandial blood glucose level in female type-2 diabetes subject. *American Journal of Infectious Diseases*, **5**, 109-111.

Chowdhury, Z.T. and Watson, R.R., 2013. Pycnogenol® and Antioxidant Activity in Health Promotion. *Bioactive Food as Dietary Interventions for Arthritis and Related Inflammatory Diseases*, **30**, 405-411.

Christie, W.W., 1990. *Gas chromatography and lipids*, The Oil Pres, Glaskow.

Cohen, A.E. and Johnston, C.S., 2011. Almond ingestion at mealtime reduces postprandial glycemia and chronic ingestion reduces hemoglobin A(1c) in individuals with well-controlled type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*, **60**, 1312-1317.

Coskun, O., Kanter, M., Korkmaz, A. ve Oter, S., 2005. Quercetin, a flavonoid antioxidant, prevents and protects streptozotocin induced oxidative stress and β -cell damage in rat pancreas. *Pharmacological Research*, **51**, 117–123.

Culliton, B.J., 1973. Sloan-Kettering: the trials of an apricot pit. *Science*, **182**, 1000-1003.

Çaylak, E., 2011. Hayvan ve bitkilerde oksidatif stres ile antioksidanlar. *Tıp Araştırmaları Dergisi*, **9**, 73-83.

Çelik, S. ve Yılmaz, Ö., 1999. Diabetik ratlarda vitamin E'nin serum lipitleri ve lipit peroksidasyonu üzerine etkisi. *Turkish Journal of Biology*, **23**, 39-46.

Dalle-Donne, I., Ranieri, R., Roberto, C., Daniela, G. and Aldo, M., 2006. Biomarkers of oxidative damage in human disease. *Clinical Chemistry*, **52**, 601-623.

Dara, R., 2006. *Vefalı Dostlarım Şifalı Otlarım*, 1. Baskı, Alfa Yayınları, İstanbul.

Das, K. and Chainy, G.B.N., 2001. Modulation of rat liver mitochondrial antioxidant defense system by thyroid hormone. *Biochimica et Biophysica Acta*, **1537**, 1-13.

Davis, S.N., 2006. *Insulin, oral hypoglycemic agents, and the pharmacology of the endocrine pancreas*, (Ed. Brunton L.L, Lazo J.S., Parker K. L.) The Pharmacological basis of therapeutics. Eleventh Edition, Mc Graw Hill, 1613-1645.

DeFronzo, R.A., Bonadonna, R.C. and Ferrannini, E., 1992. Pathogenesis of NIDDM: A balanced overview. *Diabetes Care*, **15**, 317-368.

Di Mascio, P. Murphy, M.E. and Sies, H., 1991. Antioxidant defense system: the role of carotenoids, tocopherols, and thiols. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **53**, 194-200.

Dikici, İ., 1999. Akut viral hepatitlerle interferon tedavisi görmüş kronik viral hepatitlerde oksidatif stresin araştırılması. S.Ü. Tıp Fak. Biyokimya Anabilim Dalı, *Uzmanlık Tezi*, Konya.

Dimitriadis, G., Parry-Billings, M., Bevan, S., Leighton, B., Krause, U., Piva, T., Tegos, K., Challiss, R.A., Wegener, G. and Newsholme, E.A., 1997. The effects of insulin on transport and metabolism of glucose in skeletal muscle from hyperthyroid and hypothyroid rats. *European Journal of Clinical Investigation*, **27**, 475-483.

Dineshkumar, B., Mitra, A. and Manjunatha, M., 2010. Studies on the anti-diabetic and hypolipidemic potentials of mangiferin (Xanthone Glucoside) in streptozotocin-induced type-1 and type-2 diabetic model rats. *International Journal of Advances in Pharmaceutical Sciences*, **1**, 75-85.

Diplock, A., 1998. Healthy life styles nutrition and physical activity. Antioxidant nutrients, ILSI Europe Concise Monograph Series, Belgium.

Duncan, B.D., 1957. Multiple range test for correlated and heteroscedastic means. *Biometrics*, **13**, 359–364.

Dunlop, M., 2000. Aldose reductase and the role of polyol pathway in diabetic nephropathy. *Kidney International*, **58**, 3-12.

Dunn, J.S., 1943. An experimental lesion of the pancreatic islets. *Surgo*, **9**, 32-34.

Duplus, E. and Forest, C., 2002. Is there single mechanism for fatty acid regulation of gene transcription? *Biochemical Pharmacology*, **64**, 893-901.

Edelstein, D. and Brownlee, M., 1992. Mechanistic studies of advanced glycosylation endinhibition by aminoguanidine. *Diabetes*, **41**, 26-29.

Eliza, J., Daisy, P., Ignacimuthu, S. and Duraipandiyan, V., 2009. Antidiabetic and antilipidemic effect of eremanthin from *Costus speciosus* (Koen.) Sm., in STZ-induced diabetic rats. *Chemico-Biological Interactions*, **182**, 67–72.

Elliot, J.G., 1999. Application of antioxidant vitamins in foods and beverages. *Food Tech.*, **53**, 46-48.

Elman, G.I., 1959. Tissue sulfhydryl groups. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, **82**, 70-77.

El-Soud, N.A., El-Laithy, N., El-Saeed, G., Wahby, M.S., Khalil, M., Morsy, F. and Shaffie, N., 2011. Antidiabetic activities of *Foeniculum vulgare* Mill. essential oil in streptozotocin-induced diabetic rats. *Macedonian Journal of Medical Sciences*, **4**, 139-146.

El-Zein, O. and Kreydiyyeh, S.I., 2011. Pine bark extract inhibits glucose transport in enterocytes via mitogen-activated kinase and phosphoinositol 3-kinase. *Nutrition*, **27**, 707–712.

Esfahlan, A.J. and Jamei, R., 2012. Properties of biological activity of ten wild almond (*Prunus amygdalus L.*) species. *Turkish Journal of Biology*, **36**, 201-209.

Esfahlan, A.J., Jamei, R. and Esfahlan, R.J., 2010. The importance of almond (*Prunus amygdalus L.*) and its by-products. *Food Chemistry*, **120**, 349–360.

Fararh, K.M., Atoji, Y., Shimizu, Y. and Takewaki, T., 2002. Isulinotropic properties of *Nigella sativa* oil in streptozotocin plus nicotinamide diabetic hamster. *Research in Veterinary Science*, **73**, 279–282.

Feillet-Coudray, C., Rock, E., Coudray, C., Grzelkowska, K., Azais-Braesco, V., Dardevet, D. and Mazur, A., 1999. Lipid peroxidation and antioxidant status in experimental diabetes. *Clinica Chimica Acta*, **284**, 31-43.

Fernandez, V. and Simitzu, K., 1991. Effects of hyperthyroidism on rat liver glutathione metabolism: related enzymes activities, efflux, and turnover. *Endocrinology*, **129**, 85-91.

Ferré, P. and Foufelle, F., 2007. SREBP-1c Transcription factor and lipid homeostasis: Clinical Perspective. *Horm. Res.*, **68**, 72–82.

Forbes J.M., Soldatos G. and Thomas M.C., 2005. Below the radar: advanced glycation end products that detour "around the side". Is HbA1c not an accurate enough predictor of long term progression and glycemic control in diabetes? *The Clinical Biochemist Reviews*, **26**, 123-134.

Frei, B., 1994. Reactive oxgen species and antioxidant vitamins: Mechanisms of Action. *The American Journal of Medicine*, **97**, 5-13.

Fukuda, T., Ito, H., Mukainaka, T., Tokuda, H., Nishino, H. and Yoshida, T., 2003. Anti-tumor promoting effect of glycosides from *Prunus persica* seeds. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, **26**, 271-273.

Gagnon, C., Lu, Z.X., Magliano, D.J., Dunstan, D.W., Shaw, J.E., Zimmet, P.Z., Sikaris, K., Grantham, N., Ebeling, P.R. and Daly, R.M., 2011. Serum 25-hydroxyvitamin D, calcium intake, and risk of type-2 diabetes after 5 years: results from a national, population-based prospective study (The Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle study). *Diabetes Care*, **34**, 1133-1138.

Garewal, H.S., 1997. *Antioxidants and disease prevention*. Garewal H.S. (ed), CRC Press, Florida, 3-19.

Gavin, J.R., Alberti, K.G.M.M., Davidson, M.B., De Fronzo, R.A., Drash, A., Gabbe, S.G., Genuth, S., Harris, M.I., Kahn, R., Keen, H., Knowler, W.C., Lebovitz, H., Maclaren, N.K., Palmer, J.P., Raskin, P., Rizza, R.A. and Stem, M.P., 2003. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, **26**, 5-20.

Gedik, O., 1997. *Diabetes mellitus mezuniyet sonrası eğitim kursu kitabı*, Hacettepe Üniversitesi Yayınları, 7.

Geleijnse, J.M., Vermeer, C., Grobbee, D.E., Schurgers, L.J., Knapen, M.H.J., Van der Meer, I.M., Hofman, A. and Witteman, J.C.M., 2004. Dietary intake of menaquinone is associated with a reduced risk of coronary heart disease: The Rotterdam Study. *The American Society for Nutritional Sciences*, **134**, 3100-3105.

Gey, K.F., Puska, P., Jordan, P. and Moser, U.K., 1991. Inverse correlation between plasma vitamin E and mortality from ischemic heart disease in cross-cultural epidemiology. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **53**, 326-334.

Greene, D.A., Lattimer, S.A. and Sima, A.A.F., 1987. Sorbitol, phosphoinositides, and sodium-potassium-ATPase in the pathogenesis of diabetic complications. *The New England Journal of Medicine*, **316**, 599-606.

Greene, D.A., Sima, A.A.F., Alberts, J.W. and Pfeifer, M.A., 1990. *Diabetic neuropathy*. In Diabetes Mellitus Theory and Practice, 4th ed. Rifkin H, Porte D Jr, Eds. Elsevier, New York.

Griffin, M.J. and Sul, H.S., 2004. Insulin regulation of fatty acid synthase gene transcription: roles of USF and SREBP-1c. *IUBMB Life*, **56**, 595–600.

Gu, D., Arnush, M. and Sarvetnic, N., 1997. Endocrine/exocrine intermediate cells in streptozotocin-treated Ins-IFN-gamma transgenic mice. *Pancreas*, **15**, 246-250.

Gugliucci, A. and Bendayan M., 1996. Renal fate of circulating advanced glycated end products (AGE): evidence for reabsorption and catabolism of AGE-peptides by renal proximal tubular cells. *Diabetologia*, **39**, 149-160.

Gugliucci, A., 2000. Glycation as the glucose link to diabetic complications. *The Journal of the American Osteopathic Association*, **100**, 621-634.

Gupta, R., Mathur, M., Bajaj, V.K., Katariya, P., Yadav, S., Kamal, R. and Gupta, R.S., 2012. Evaluation of antidiabetic and antioxidant activity of *Moringa oleifera* in experimental diabetes. *Journal of Diabetes*, **4**, 164–171.

Gupta, R., Sharma, A.K., Dobhal, M.P., Sharma M.C. and Gupta, R.S., 2011. Antidiabetic and antioxidant potential of β -sitosterol in streptozotocin-induced experimental hyperglycemia. *Journal of Diabetes*, **3**, 29–37.

Guri, A., Kefalas, P. and Roussis, V., 2006. Antioxidant potential of six pine species. *Phytotherapy Research*, **20**, 263-266.

Gutteridge, J.M., 1995. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clinical Chemistry*, **41**, 1819-1828.

Guyton, A.C. and Hall, J.E., 1996. *Tıbbi Fizyoloji*, Dokuzuncu Baskı, Editör Çavuşoğlu, H. (W.B. Saunders Company). Yüce Yayınları, Nobel Tıp Kitabevi, Bölüm 78, 971-983, İstanbul.

Gülçin, İ., Büyükokuroğlu, M.E., Oktay, M. and Küfrevioğlu, Ö.İ., 2003. Antioxidant and analgesic activities of turpentine of *Pinus nigra* Arn. subsp. *pallsiana* (Lamb.) Holmboe. *Journal of Ethnopharmacology*, **86**, 51–58.

Gürbüz E., 2005. *Koloğlu Endokrinoloji, Temel ve Klinik Endokrinoloji*, 2. Baskı. MN Medikal/Nobel Basım Yayın, İstanbul.

Gürdöl, F. ve Ademoğlu E., 2006. *Biyokimya*, Nobel Tıp Kitapevi, 1. Baskı, İstanbul.

Hakim, Z.S., Patel, B.K. and Goyal, R.K., 1997. Effects of chronic ramipril treatment in streptozotocin-induced diabetic rats. *Indian J. Physiol. Pharmacol.*, **41**, 353–360.

Halliwell, B. and Gutteridge, J.M., 1990. Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: an overview. *Methods Enzymol.*, **186**, 1–85.

Halliwell, B. and Whiteman, M., 2004. Measuring reactive species and oxidative damage in vivo and in cell culture: how should you do it and what do the results mean? *British Journal of Pharmacology*, **142**, 231-255.

Halliwell, B. and Gutteridge, J.M.C., 1999. *Free radicals in biology and medicine*, Oxford University Press, New York.

Hammes, H.P., 2003. Pathophysiological mechanisms of diabetic angiopathy. *Journal of Diabetes and Its Complications*, **17**, 16-19.

Hara, A. and Radin, N.S., 1978. Lipid extraction of tissues with a low-toxicity solvent. *Analytical Biochemistry*, **90**, 420–426.

Hiroshi, T., 2003. Regulation of alpha tocopherol transfer protein in various model rats. *Vitamins*, **77**, 521-525.

Ho, E. and Bray, T.M., 1999. Antioxidants, NFkappaB activation, and diabetogenesis. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, **222**, 205-213.

Holley, A.E. and Cheeseman, K.H., 1993. Measuring free radical reactions in vivo. *British Medical Bulletin*, **49**, 494-505.

Holman, R.T., Johnson, S.B., Gerrard, J.M., Mauer, S.M., Kupcho-Sandberg, S. and Brown, D.M., 1983. Arachidonic acid deficiency in streptozotocin-induced diabetes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **80**, 2375–2379.

Hong, J., Bose, M., Ju, J., Ryu, J.H., Chen, X., Sang, S., Lee, M.J. and Yang, C.S., 2004. Modulation of arachidonic acid metabolism by curcumin and related beta-diketone derivatives: effects on cytosolic phospholipase A(2), cyclooxygenases and 5-lipoxygenase. *Carcinogenesis*, **25**, 1671–1679.

Hozumi, M., Murata, T., Morinobu, T., Manago, M., Kuno, T., Tokuda, M., Konishi, K., Mingci, Z. and Tamai, H., 1998. Plasma beta-carotene, retinol, and alpha-tocopherol levels in relation to glycemic control of children with insulin-dependent diabetes mellitus. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology (Tokyo)*, **44**, 1-9.

Hui, H., Tang, G. and Go, V.L., 2009. Hypoglycemic herbs and their action mechanisms. *Chinese Medicine*, **4:11**, 1-11.

Hurel, S.J. and Mohan, V., 2006. Clinical decision making: managing postprandial hyperglycemia. *Journal of the Association of Physicians of India*, **54**, 871-876.

Ihara, Y., Toyokuni, S., Uchida, K., Odaka, H., Tanaka, T. and Ikeda, H., 1999. Hyperglycemia causes oxidative stress in pancreatic beta-cells of GK rats a model of type-2 diabetes. *Diabetes*, **48**, 927–932.

Imahori, Y., Takemura, M. and Bai, J., 2008. Chilling-induced oxidative stress and antioxidant responses in mume (*Prunus mume*) fruit during low temperature storage. *Postharvest Biology and Technology*, **49**, 54–60.

İlhan, S., Oktar, S. ve Şahna, E., 2006. Yağda çözünen vitaminler. *Türkiye Klinikleri J. Int. Med. Sci.*, **2**, 8-23.

İyidir, Ö.T. ve Altınova, A.E., 2012. Vitamin D ve diabetes mellitus. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism*, **16**, 89-94.

Jain, A.B. and Jain, V.A., 2012. Vitamin E, its beneficial role in diabetes mellitus (DM) and its complications. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, **6**, 1624-1628.

Jaiswal, N., Srivastava, S.P., Bhatia, V., Mishra, A., Sonkar, A. K., Narender, T., Srivastava, A.K. and Tamrakar, A.K., 2012. Inhibition of alpha-glucosidase by *Acacia nilotica* prevents hyperglycemia along with improvement of diabetic complications via aldose reductase inhibition. *J. Diabetes Metab.*, **6**, 2-7.

Jakus, V. and Rietbrock, N., 2004. Advanced glycation end-products and the progress of diabetic vascular complications. *Physiology Research*, **53**, 131–142.

Jamal, G.A., 1990. Pathogenesis of diabetic neuropathy: the role of the n-6 essentially fatty acids and their eicosanoid derivatives. *Diabet. Med.*, **7**, 574–579.

Jansen, P.J., Lütjohann, D., Abildayeva, K., Vanmierlo, T., Plösch, T., Plat, J., von Bergmann, K., Groen, A.K., Ramaekers, F.C., Kuipers, F. and Mulder, M., 2006. Dietary plant sterols accumulate in the brain. *Biochimica et Biophysica Acta*, **1761**, 445–453.

Jenkins, D.J., Hu, F.B., Tapsell, L.C., Josse, A.R. and Kendall, C.W., 2008. Possible benefit of nuts in type 2 diabetes. *Journal of Nutrition*, **138**, 1752-1756.

Jenkins, D.J., Kendall, C.W., Marchie, A., Josse, A.R., Nguyen, T.H., Faulkner, D.A., Lapsley, K.G. and Singer, W., 2008. Effect of almonds on insulin secretion and insulin resistance in nondiabetic hyperlipidemic subjects: a randomized controlled crossover trial. *Metabolism Clinical and Experimental*, **57**, 882–887.

Jerez, M., Selga, A., Sineiro, J., Torres, J.L. and Núñez, M.J., 2007. A comparison between bark extracts from *Pinus pinaster* and *Pinus radiata*: Antioxidant activity and procyanidin composition. *Food Chemistry*, **100**, 439-444

Jia, X., Li, N., Zhang, W., Zhang, X., Lapsley, K., Huang, G., Blumberg, J., Ma, G. and Chen, J., 2006. A pilot study on the effects of almond consumption on DNA damage and oxidative stress in smokers. *Nutrition and Cancer*, **54**, 179-183.

Jia, X.Y., Zhang, Q.A., Zhang, Z.Q., Wang, Y., Yuan, J.F., Wang, H.Y. and Zhao, D., 2011. Hepatoprotective effects of almond oil against carbon tetrachloride induced liver injury in rats. *Food Chemistry*, **125**, 673–678.

Jones, B.H., Standridge, M.K., Claycombe, K.J., Smith, P.J. and Moustaid-Moussa N., 1998. Glucose induces expression of stearoyl-CoA desaturase in 3T3-L1 adipocytes. *Biochemical Journal*, **335**, 405-408.

Josse, A.R., Kendall, C.W., Augustin, L.S., Ellis, P.R. and Jenkins, D.J., 2007. Almonds and postprandial glycemia-a dose-response study. *Metabolism*, **56**, 400-404.

Kaempf-Rotzoll, D.E., Traber, M.G. and Arai, H., 2003. Vitamin E and transfer proteins. *Current Opinion in Lipidology*, **14**, 249-254.

Kaithwas, G. and Majumdar, D.K., 2012. In vitro antioxidant and in vivo anti diabetic, anti hyperlipidemic activity of linseed oil against streptozotocin-induced toxicity in albino rats. *European Journal of Lipid Science and Technology*, **114**, 1237–1245.

Kajimoto, Y. and Kaneto, H., 2004. Role of oxidative stress in pancreatic beta-cell dysfunction. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **1011**, 168-176.

Kamalakkannan, N. and Prince, P.S.M., 2006. Antihyperglycaemic and antioxidant effect of rutin, a polyphenolic flavonoid, in streptozotocin-induced diabetic wistar rats. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, **98**, 97–103.

Kamal-Eldin, A. and Appelqvist, L.A., 1996. The chemistry and antioxidant properties of tocopherols and tocotrienols. *Lipids*, **31**, 671–701.

Kamimura, W., Doi, W., Takemoto, K., Ishihara, K., Wang, D.H., Sugiyama, H., Oda, S. and Masuoka, N., 2013. Effect of vitamin E on alloxan-induced mouse diabetes. *Clinical Biochemistry*, **46**, 795–798.

Kamyab, H., Hejrati, S., Khanavi, M., Malihi, F., Mohammadirad, A., Baeeri, M., Esmaily, H. and Abdollahi, M., 2010. Hepatic mechanisms of the walnut antidiabetic effect in mice. *Central European Journal of Biology*, **5**, 304–309.

Kaneto, H., Kajimoto, Y., Miyagawa, J., Matsuoka, T., Fujitani, Y., Umayahara, Y., Hanafusa, T., Matsuzawa, Y., Yamasaki, Y. and Hori, M., 1999. Beneficial effects of antioxidants in diabetes: possible protection of pancreatic beta-cells against glucose toxicity. *Diabetes*, **48**, 2398–2406.

Kaneto, H., Matsuoka, T.A., Nakatani, Y., Kawamori, D., Matsuhisa, M. and Yamasaki, Y., 2005. Oxidative stress and the JNK pathway in diabetes. *Current Diabetes Reviews*, **1**, 65–72.

Kang, W.Y., Song, Y.L. and Zhang, L., 2011. α -Glucosidase inhibitory and antioxidant properties and antidiabetic activity of *Hypericum ascyron* L. *Medicinal Chemistry Research*, **20**, 809–816.

Karthikesan, K., Pari, L. and Menon, V.P., 2010a. Protective effect of tetrahydrocurcumin and chlorogenic acid against streptozotocin–nicotinamide generated oxidative stress induced diabetes. *Journal of Functional Foods*, **2**, 134–142.

Karthikesan, K., Pari, L. and Menon, V.P., 2010b. Combined treatment of tetrahydrocurcumin and chlorogenic acid exerts potential antihyperglycemic effect on streptozotocin-nicotinamide-induced diabetic rats. *General Physiology and Biophysics*, **29**, 23–30.

Kayaalp, S.O., 2000. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*, 11. Basım, Hacettepe-Taş Kitapçılık, Ankara.

Kızılaslan, Ç. and Sevgi, E., 2013. Ethnobotanical uses of genus *Pinus* L. (Pinaceae) in Turkey. *Indian Journal of Traditional Knowledge*, **12**, 209-220.

Kim Y.M., Wang M.H. and Rhee H.I., 2004. A novel alpha-glucosidase inhibitor from pine bark. *Carbohydrate Research*, **339**, 715-717.

Kim, M.J., Leem, K.H. and Kim, H.K., 2009. *Hydrangea dulcis* folium preserves β -cell mass in diabetic db/db mice. *Food and Chemical Toxicology*, **47**, 1685–1688.

Kim, S.H., Lee, I.C., Lim, J.H., Moon, C., Bae, C.S., Kim, S.H., Shin, D.H., Park, S.C., Kim, H.C. and Kim, J.C., 2012. Protective effects of pine bark extract on developmental toxicity of cyclophosphamide in rats. *Food and Chemical Toxicology*, **50**, 109-115.

Kim, S.M., Kang, S.W., Jeon, J.S. and Um, B.H., 2012. A comparison of Pycnogenol[®] and bark extracts from *Pinus thunbergii* and *Pinus densiflora*: Extractability, antioxidant activity and proanthocyanidin composition. *Journal of Medicinal Plants Research*, **6**, 2839-2849.

Klaassen, C.D., 1980. Nonmetallic environmental toxicants: Airpollutants, solvents and vapors, and pesticides, chap 70, In Gilman AG, Goodman LS, Gilman A (Eds): The Pharmacological Basis of Therapeutics, 6th Ed., Macmillan Publishing, 1651-1652, New York.

Klein, T., Reutter, F., Schweer, H., Seyberth, H.W. and Nusing, R.M., 1997. Generation of the isoprostane 8-epiprostaglandin F₂ alpha in vitro and in vivo via the cyclooxygenases. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **282**, 1658–1665.

Kopáni, M., Celec, P., Danisovic, L., Michalka, P. and Biró, C., 2006. Oxidative stress and electron spin resonance. *Clinica Chimica Acta*, **364**, 61-66.

Kouchak, A., Djalali, M., Eshraghian, M., Saedisomeolia, A., Djazayeri, A. and Hajianfar, H., 2011. The effect of omega-3 fatty acids on serum paraoxonase activity, vitamins A, E, and C in type 2 diabetic patients. *Journal of Research in Medical Sciences*, **16**, 878-884.

Krempf, M., Ranganathan, S., Ritz, P., Morin, M. and Charbonnel, B., 1991. Plasma vitamin A and E in type 1 (insulin-dependent) and type 2 (non-insulin-dependent) adult diabetic patients. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*, **61**, 38-42.

Krentz, A.J. and Bailey, C.J., 2005. Oral antidiabetic agents. *Drugs*, **65**, 385-411.

Ku, C.S., Jang, J.P. and Mun, S.P., 2007. Exploitation of polyphenol-rich pine barks for potent antioxidant activity. *Journal of Wood Science*, **53**, 524-528.

Kumar, G., Banu, G.S. and Murugesan, A.G., 2008. Effect of *Helicteres isora* bark extracts on heart antioxidant status and lipid peroxidation in streptozotocin diabetic rats, *Journal of Applied Biomedicine*, **6**, 89–95.

Kumar, R.N., Sundaram, R., Shanthi, P. and Sachdanandam, P., 2013. Protective role of 20-OH ecdysone on lipid profile and tissue fatty acid changes in streptozotocin induced diabetic rats. *European Journal of Pharmacology*, **698**, 489–498.

Kumar, S., Kumar, V. and Prakash, O., 2011. Antidiabetic, hypolipidemic, and antioxidant activities of *Callistemon lanceolatus* leaves extract. *Journal of Herbs, Spices & Medicinal Plants*, **17**, 144–153.

Kurçer, Z. ve Karaoğlu, D., 2012. Deneysel diyabet modellerinde alloksan ve streptozotosin kullanımı. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism*, **16**, 34-40.

Larson, R.A., 1988. The antioxidants of higher plants. *Phytochemistry*, **27**, 969-978.

Lau, V.W.Y., Journoud, M. and Jones, J.H.P., 2005. Plant sterols are efficacious in lowering plasma LDL and non-HDL cholesterol in hypercholesterolemic type 2 diabetic and nondiabetic persons. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **81**, 1351–1358.

Lebovitz, H.E., 1998. Alpha-glucosidase inhibitors as agents in the treatment of diabetes. *Diabetes Revs.*, **6**, 132-45.

Lee, K.H., Thrall, T. and Kim, K.H., 1973. Hormonal regulation of acetyl CoA carboxylase effect of insulin and epinephrine. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **54**, 1133–1140.

Lery, Y., Zaltzber, H., Ben-Amotz, A., Kanter, Y. and Aviram, M., 1999. β -Carotene affects antioxidant status in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Pathophysiology*, **6**, 157–162.

Levy, J., Gavin, J.R. and Sowers, J.R., 1994. Diabetes mellitus: a disease of abnormal cellular calcium metabolism? *American Journal of Medicine*, **96**, 260-273.

Li, N., Jia, X., Chen, C.Y., Blumberg, J.B., Song, Y., Zhang, W., Zhang, X., Ma, G. and Chen, J., 2007. Almond consumption reduces oxidative DNA damage and lipid peroxidation in male smokers. *Journal of Nutrition*, **137**, 2717–2722.

Li, S.C., Liu, Y.H., Liu, J.F., Chang, W.H., Chen, C.M. and Chen, C.Y., 2011. Almond consumption improved glycemic control and lipid profiles in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism Clinical and Experimental*, **60**, 474–479.

Li, W., Chen, Y., Wang, X. and Qu, S., 1991. Pharmacological studies on the volatile oil isolated from the leaves of *Pinus pumila* (Pall.) Regel. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*, **16**, 172–175.

Li, X.M., 2007. Protective effect of *Lycium barbarum* polysaccharides on streptozotocin-induced oxidative stress in rats. *International Journal of Biological Macromolecules*, **40** 461–465.

Liu, C.T., Wong, P.L., Lii, C.K., Hse, H. and Sheen, L.Y., 2006. Antidiabetic effect of garlic oil but not diallyl disulfide in rats with streptozotocin-induced diabetes. *Food and Chemical Toxicology*, **44**,1377-1384.

Liu, R.H., 2003. Health benefits of fruit and vegetables are from additive and synergistic combinations of phytochemicals. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **78**, 517 – 520.

Lopez-Cervantes, J., Sanchez-Machado, D.I. and Rios-Vazquez, N.J., 2006. High performance liquid chromatography method for the simultaneous quantification of retinol, alpha-tocopherol, and cholesterol in shrimp waste hydrolysate. *Journal of Chromatography A*, **1105**, 135–139.

Lotito, S.B. and Frei, B., 2006., Consumption of flavonoid-rich foods and increased plasma antioxidant capacity in humans: cause, consequence, or epiphenomenon? *Free Radical Biology and Medicine*, **41**, 1727–1746.

Lowry, O.H., Rosenbrough, N.J., Farr, A.L. and Randall, R.J., 1951. Protein measurement with the Folin-phenol reagent. *The Journal of Biochemistry*, **193**, 265-277.

Lu, J., Dixon, W.T., Tsin, A.T. and Basu T.K., 2000. The metabolic availability of vitamin A is decreased at the onset of diabetes in BB rats. *Journal of Nutrition*, **130**, 1958-1962.

- Lynch, S.M., Morrow, J.D., Roberts, L.J. and Frei, B., 1994.** Formation of noncyclooxygenase-derived prostanoids (F₂-isoprostanes) in plasma and low density lipoprotein exposed to oxidative stress in vitro. *Journal of Clinical Investigation*, **93**, 998-1004.
- Maher, P., Lewerenz, J., Lozano, C. and Torres, J.L., 2008.** A novel approach to enhancing cellular glutathione levels. *Journal of Neurochemistry*, **107**, 690-700.
- Maimoona, A., Naeem, I., Saddiqe, Z. and Jameel, K., 2011.** A review on biological, nutraceutical and clinical aspects of French maritime pine bark extract. *Journal of Ethnopharmacology*, **133**, 261–277.
- Makni, M., Fetoui, H., Gargouri, N.K., Garoui el, M. and Zeghal, N., 2011.** Antidiabetic effect of flax and pumpkin seed mixture powder: effect on hyperlipidemia and antioxidant status in alloxan diabetic rats. *Journal of Diabetes and Its Complications*, **25**, 339–345.
- Mandalari, G., Genovese, T., Bisignano, C., Mazzon, E., Wickham, M.S.J., Di Paola, R., Bisignano, G. and Cuzzocrea, S., 2011.** Neuroprotective effects of almond skins in experimental spinal cord injury. *Clinical Nutrition*, **30**, 221-233.
- Maranki, A. ve Maranki, E., 2008.** *Kozmik Bilim Işığında Şifalı Bitkiler*, Mozaik Yayınları. İstanbul.
- Maritim, A.C., Sanders, R.A. and Watkins, J.B., 2003.** Diabetes, oxidative stress and antioxidants: Review. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, **17**, 24-38.
- Marklund, S., 1982.** Human copper-containing superoxide dismutase of high molecular weight. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **79**, 7634-7638.
- Masiello, P., Broca, C., Gross, R., Roye, M., Manteghetti, M., Hillaire-Buys, D., Novelli, M. and Ribes, G., 1998.** Experimental NIDDM: development of a new model in adult rats administered streptozotocin and nicotinamide. *Diabetes*, **47**, 224–229.

Matsuzaka, T., Shimano, H., Yahagi, N., Amemiya-Kudo, M., Okazaki, H., Tamura, Y., Iizuka, Y., Ohashi, K., Tomita, S., Sekiya, M., Hasty, A., Nakagawa, Y., Sone, H., Toyoshima, H., Ishibashi, S., Osuga, J. and Yamada, N., 2004. Insulin-independent induction of sterol regulatory element-binding protein-1c expression in the livers of streptozotocin-treated mice. *Diabetes*, **53**, 560-569.

Maury, P.K., Jain, S.K., Lal, N. and Alok, S., 2012. A review on antiulcer activity. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, **3**, 2487- 2493.

McLennan, S.V., Heffernan, S., Wright, L., Rae, C., Fisher, E., Yue, D.K. and Turtle, J.R., 1991. Changes in hepatic glutathione metabolism in diabetes. *Diabetes*, **40**, 344–348.

McNeil, J.J., Robman, L., Tikellis, G., Sinclair, M.I., McCarty, C.A. and Taylor, H.R., 2004. Vitamin E supplementation and cataract: randomized controlled trial. *Ophthalmology*, **111**, 75- 84.

Memişoğulları, R., 2005. Diyabette serbest radikallerin rolü ve antioksidanların etkisi. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi*, **3**, 30-39.

Miraliakbari, H. and Shahidi, F., 2008. Antioxidant activity of minor components of tree nut oils. *Food Chemistry*, **111**, 421–427.

Mishra, N., Dubey, A., Mishra, R. and Barik N., 2010. Study on antioxidant activity of common dry fruits. *Food and Chemical Toxicology*, **48**, 3316-3320.

Miyazaki, H., Takitani, K., Koh, M., Takaya R., Yoden A. and Tamai, H., 2013. α -Tocopherol status and expression of α -tocopherol transfer protein in type 2 diabetic Goto-Kakizaki rats. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology (Tokyo)*, **59**, 64-68.

Modak, M., Dixit, P., Londhe, J., Ghaskadbi, S. and Devasagayam, T.P.A., 2007. Indian herbs and herbal drugs used for the treatment of diabetes. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, **40**, 163–173.

Montanaro, M.A., Bernasconi, A.M., Gonzalez, M.S., Rimoldi, O.J. and Brenner, RR., 2005. Effects of fenofibrate and insulin on the biosynthesis of unsaturated fatty acids in streptozotocin diabetic rats. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, **73**, 369–378.

Mori, A.M., Considine, R.V. and Mattes, R.D., 2011. Acute and second-meal effects of almond form in impaired glucose tolerant adults: a randomized crossover trial. *Nutrition & Metabolism*, **8:6**, 1-8.

Morinobu, T. and Tama, H., 2000. β -Carotene 15, 15'-dioxygenase activity in streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*, **46**, 263-265.

Mueckler, M. and Thorens, B., 2013. The SLC2 (GLUT) family of membrane transporters. *Molecular Aspects of Medicine*, **34**, 121–138.

Murray, R.K., Granner, D.K., Mayes, P.A. and Rodwell, V.W., 1996 *Harper's of Biochemistry*, 24th ed. Appleton & Lange. Norwalk, Connecticut.

Murugan, P. and Pari, L., 2007. Protective role of tetrahydrocurcumin on changes in the fatty acid composition in streptozotocin-nicotinamide induced type 2 diabetic rats. *Journal of Applied Biomedicine*, **5**, 31–38.

Nakamura, M.T. and Nara, T.Y., 2004. Structure, function, and dietary regulation of delta 6, delta 5, and delta 9 desaturases. *Annu. Rev. Nutr.*, **24**, 345–376.

Nakano, M., Onodera, A., Saito, E., Tanabe, M., Yajima, K., Takahashi, J. and Chuyen, N.V., 2008. Effect of astaxanthin in combination with α -tocopherol or ascorbic acid against oxidative damage in diabetic ODS rats. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*, **54**, 329-334.

Nelson, D.L. and Cox, M.M., 2000. *Lehninger Principles of Biochemistry*, Third Edition, Worth publishers, New York.

Niki, E., 2009. Lipid peroxidation: physiological levels and dual biological effects. *Free Radical Biology and Medicine*, **47**, 469-484.

Nishida, S., Kanno, T. and Nakagawa, S., 1998. Diabetes-induced and age-related changes in fatty acid proportions of plasma lipids in rats. *Lipids*, **33**, 251-259.

Nogueira, F.N., Santos, M.F. and Nicolau, J., 2005. Influence of streptozotocin-induced diabetes on hexokinase activity of rat salivary glands. *Journal of Physiology and Biochemistry*, **61**, 421-427.

Nolte, M.S. and Karam, J.H., 2001. *Pancreatic Hormones & Antidiabetic Drugs*, In: Katzung B (ed) Basic and Clinical Pharmacology, 8th ed. Lange Medical Books/McGraw Hill, 711-734, New York.

Norman, A.W., Frankel, B.J., Heldt, A.M. and Grodsky, G.M., 1980. Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin. *Science*, **209**, 823-825.

Ntambi, J.M., 1999. Regulation of stearyl-CoA desaturase by polyunsaturated fatty acids and cholesterol. *Journal of Lipid Research*, **40**, 1549-1558.

Ogbolu, D.O., Oni, A.A., Daini, O.A. and Oloko, A.P., 2007. In vitro antimicrobial properties of coconut oil on *Candida* species in Ibadan, Nigeria. *Journal of Medicinal Food*, **10**, 384-387.

Ohkawa, H., Ohishi, N. and Yagi, K., 1979. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Analytical Biochemistry*, **95**, 351-358.

Ohkubo, Y., Kishikawa, H., Araki, E., Miyata, T., Isami, S., Motoyoshi, S., Kojima, Y., Furuyoshi, N. and Shichiri, M., 1995. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **28**, 103-117.

Orhan, N., Aslan, M., Orhan, D.D., Ergun, F. and Yeşilada, E., 2006. In-vivo assessment of antidiabetic and antioxidant activities of grapevine leaves (*Vitis vinifera*) in diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*, **108**, 280–286.

Orhan, N., Aslan, M., Süküroğlu, M. and Deliorman, O.D., 2013. In vivo and in vitro antidiabetic effect of *Cistus laurifolius* L. and detection of major phenolic compounds by UPLC–TOF-MS analysis. *Journal of Ethnopharmacology*, **146**, 859–865.

Ou, B., Huang, D., Hampsch-Woodill, M., Flanagan, J.A. and Deemer, E.K., 2002. Analysis of antioxidant activities of common vegetables employing oxygen radical absorbance capacity (ORAC) and ferric reducing antioxidant power (FRAP) assays: A comparative study. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **50**, 3122-3128.

Ozkol, H., Tuluçe, Y., Dilsiz, N. and Koyuncu, I., 2013. Therapeutic potential of some plant extracts used in Turkish traditional medicine on streptozocin-induced type 1 diabetes mellitus in rats. *Journal of Membrane Biology*, **246**, 47–55.

Öngen, B., Kabaroğlu, C. ve Parıldar, Z., 2008. D vitamininin biyokimyasal ve laboratuvar değerlendirmesi. *Türk Klinik Biyokimya Derg.*, **6**, 23-31.

Özşahin, A.D., 2010. Malatya yöresine ait bazı üzüm ve kayısı çeşitlerinin fitokimyasal içeriklerine bağlı olarak antioksidan aktivitelerinin araştırılması. *Doktora Tezi*. F.Ü Fen Bilimleri Enstitüsü, Elazığ.

Öztekin, V., 2006. K.S.Ü. Sekamer koleksiyon parselindeki badem ağaçlarında virüs hastalıklarının serolojik teşhisleri ve kontrol. *Yüksek Lisans Tezi*. K.S.Ü Fen Bilimleri Enstitüsü, Kahramanmaraş.

Öztürk, S.Ç., 2007. Diabetes mellitusta insülin ile tiroid hormonlarının antioksidan enzimler ve lipid peroksidasyon ürünleri üzerine etkileri, *Uzmanlık Tezi*, G.Ü. Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara.

Packer, L., Rimbach, G. and Virgili, F., 1999. Antioxidant activity and biologic properties of a procyanidin-rich extract from pine (*Pinus maritima*) bark, pycnogenol. *Free Radical Biology and Medicine*, **27**, 704–724.

Paganga, G., Miller, N. and Rice-Evans, C.A., 1999. The polyphenolic content of fruit and vegetables and their antioxidant activities. What does a serving constitute? *Free Radical Research*, **30**, 153-162.

Pandey, K.B. and Rizvi, S.I., 2009. Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2:5**, 270-278.

Pandeya, K.B., Tripathi, I.P., Mishra, M.K., Dwivedi, N., Pardhi, Y., Kamal, A., Gupta, P., Dwivedi, N. and Mishra, C., 2013. Critical review on traditional herbal drugs: An emerging alternative drug for diabetes. *International Journal of Organic Chemistry*, **3**, 1-22.

Pari, L. and Rajarajeswari, N., 2009. Efficacy of coumarin on hepatic key enzymes of glucose metabolism in chemical induced type 2 diabetic rats. *Chemico-Biological Interactions*, **181**, 292-296.

Pari, L. and Venkateswaran, S., 2004. Protective role of *Phaseolus vulgaris* on changes in the fatty acid composition in experimental diabetes. *Journal of Medicinal Food*, **7**, 204-209.

Park, Y.S., Jeon, M.H., Hwang, H.J., Park, M.R., Lee, S.H., Kim, S.G. and Kim, M., 2011. Antioxidant activity and analysis of proanthocyanidins from pine (*Pinus densiflora*) needles. *Nutrition Research and Practice*, **5**, 281-287.

Parmaksız, İ., 2011. Diyabet komplikasyonlarında ileri glikasyon son ürünleri. *Marmara Medical Journal*, **24**, 141-148.

Parveen, K., Ishrat, T., Malik, S., Kausar, M.A. and Siddiqui, W.A., 2013. Modulatory effects of Pycnogenol® in a rat model of insulin-dependent diabetes mellitus: biochemical, histological, and immunohistochemical evidences. *Protoplasma*, **250**, 347–360.

Parveen, K., Khan, M.R. and Siddiqui, W.A., 2009. Pycnogenol® prevents potassium dichromate ($K_2Cr_2O_7$)-induced oxidative damage and nephrotoxicity in rats. *Chemico-Biological Interactions*, **181**, 343–350.

Parveen, K., Khan, M.R., Mujeeb, M. and Siddiqui, W.A., 2010. Protective effects of Pycnogenol® on hyperglycemia-induced oxidative damage in the liver of type 2 diabetic rats. *Chemico-Biological Interactions*, **186**, 219–227.

Patel, D.K., Kumar, R., Laloo, D. and Hemalatha, S., 2012. Natural medicines from plant source used for therapy of diabetes mellitus: An overview of its pharmacological aspects. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, **2**, 239-250.

Pazdro, R. and Burgess, J.R., 2010. The role of vitamin E and oxidative stress in diabetes complications. *Mechanisms of Ageing and Development*, **131**, 276–286.

Ping, H., Zhang, G. and Ren, G., 2010a. Antidiabetic effects of cinnamon oil in diabetic KK-^{Ay} mice. *Food and Chemical Toxicology*, **48**, 2344–2349.

Ping, Y.X., Qing, S.C., Ping, Y. and Gang, M.R., 2010b. α -Glucosidase and α -Amylase inhibitory activity of common constituents from traditional chinese medicine used for diabetes mellitus. *Chinese Journal of Natural Medicines*, **8**, 349–352.

Prabuseenivasan, S., Jayakumar, M. and Ignacimuthu, S., 2006. In vitro antibacterial activity of some plant essential oils. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, **6:39** 1-8.

Pratico, D., Tangirala, R.K., Rader, D.J., Rokach, J. and FitzGerald, G.A., 1998. Vitamin E suppresses isoprostane generation in vivo and reduces atherosclerosis in ApoE-deficient mice. *Nat. Med.*, **4**, 1189–1192.

Punithavathi, V.R., Mainzen Prince, P.S., Kumar, M.R. and Selvakumari, C.J., 2011. Protective effects of gallic acid on hepatic lipid peroxide metabolism, glycoprotein components and lipids in streptozotocin-induced type-2 diabetic wistar rats. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, **25**, 68-76.

Quinn, L., 2002. Mechanism in the development of type-2 diabetes mellitus. *Journal of Cardiovascular Nursing*, **16**, 1-16.

Rakieten, N., Rakieten, M.L. and Nadkarni, M.V., 1963. Studies on the diabetic action of streptozotocin. *Cancer Chemotherapy Reports*, **29**, 91-98.

Ramesh, B., 2011. Beneficial effect of substitution of sesame oil on hepatic redox status and lipid parameters in streptozotocin diabetic rats. *I.J.S.N.*, **2**, 488-493.

Ramesh, B., Saravanan, R. and Pugalendi, K.V., 2006. Effect of dietary substitution of groundnut oil on blood glucose, lipid profile, and redox status in streptozotocin-diabetic rats. *Yale Journal of Biology and Medicine*, **79**, 9-17.

Ramesh, B., Viswanathan, P. and Pugalendi, K.V., 2007. Protective effect of umbelliferone on membranous fatty acid composition in streptozotocin-induced diabetic rats. *European Journal of Pharmacology*, **566**, 231–239.

Ramkumar, K.M., Vijayakumar, R.S., Ponmanickam, P., Velayuthaprabhu, S., Archunan, G. and Rajaguru, P., 2008. Antihyperlipidaemic effect of *Gymnema montanum*: a study on lipid profile and fatty acid composition in experimental diabetes. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, **103**, 538–545.

Rang, H.P., Dale, M.M. and Ritter, J.M., 1991. *The endocrine system pharmacology*, In: Pharmacology. Longman Group Ltd., 504–508, UK.

Rao, A.V. and Rao, L.G., 2007. Carotenoids and human health. *Pharmacological Research*, **55**, 207–216.

Rao, H.J. and Lakshmi., 2012. Therapeutic applications of almonds (*Prunus amygdalus* L): A Review. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, **6**, 130-135.

Rao, M.U., Sreenivasulu, M., Chengaiah, B., Reddy, K.J. and Chetty, C.M., 2010. Herbal medicines for diabetes mellitus: A Review. *International Journal of PharmTech Research*, **2**, 1883-1892.

Reaven, G.M., 1995. Pathophysiology of insulin resistance in human disease. *Physiological Reviews*, **75**, 473-486.

Renklidağ, T. ve Karaman, A.G., 2003. Siyanür zehirlenmesi. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*, **12**, 350-353.

Rerup, C.C., 1970. Drugs producing diabetes through damage of the insulin secreting cells. *Pharmacological Reviews*, **22**, 485-518.

Rice-Evans, C.A., Diplock, A.T. and Symons, M.C.R., 1991. Tecniques in free radicals research. *Elsevier*, Amsterdam.

Rimoldi, O.J., Finarelli, G.S. and Brenner R.R., 2001. Effects of diabetes and insulin on hepatic $\Delta 6$ desaturase gene expression. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **283**, 323–326.

Ross, R., 1999. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *The New England Journal of Medicine*, **340**, 115-126.

Ruiz-Gutierrez, V., Stiefel, P., Villar, J., Garcia-Donas, M.A., Acosta, D. and Carneado, J., 1993. Cell membrane fatty acid composition in type 1 (insülin dependent) diabetic patients: Relationship with sodium transport abnormalities and metabolic control. *Diabetologia*, **36**, 850–856.

Saleem, A., Kivelä, H. and Pihlaja, K., 2003. Antioxidant activity of pine bark constituents. *Verlag der Zeitschrift für Naturforschung*, **58**, 351-354.

Sancheti, S., Sancheti, S., Bafna, M. and Seo, S.Y, 2010. Antihyperglycemic, antihyperlipidemic, and antioxidant effects of *Chaenomeles sinensis* fruit extract in streptozotocin-induced diabetic rats. *European Food Research and Technology*, **231**, 415–421.

Sánchez-Machado, D.I., López-Hernández, J. and Paseiro-Losada, P., 2002. High performance liquid chromatographic determination of alpha-tocopherol in macro algae. *Journal of Chromatography A*, **976**, 277–284.

Sankar, D., Ali, A., Sambandam, G. and Rao, R., 2011. Sesame oil exhibits synergistic effect with anti-diabetic medication in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clinical Nutrition*, **30**, 351-358.

Saravanan, G. and Ponmurugan, P., 2011. Ameliorative potential of S-allyl cysteine on oxidative stress in STZ induced diabetic rats. *Chemico-Biological Interactions*, **189**, 100–106.

Sastre, J., Pallardo, F.V. and Viña, J., 2005. Glutathione. *The Handbook of Environmental Chemistry*, **2**, 91-108.

Saz, E.U., Tekgüç, H., Kalkan, S., Özen, S. ve Karapınar, B., 2009. Kayısı çekirdeğinin yol açtığı ağır siyanür zehirlenmesinde başarılı tedavi. *Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi*, **7**, 166-169.

Schäfer, A. and Högger, P., 2007. Oligomeric procyanidins of French maritime pine bark extract (Pycnogenol®) effectively inhibit alpha-glucosidase. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **77**, 41–46.

Schreiner, M. and Huyskens-Keil, S., 2006. Phytochemicals in fruit and vegetables: health promotion and postharvest elicitors. *Critical Reviews in Plant Sciences*, **25**, 267–278.

Scoggan, K.A., Gruber, H., Chen, Q., Plouffe, L.J., Lefebvre, J.M., Wang, B., Bertinato, J., L'Abbé, M.R., Hayward, S. and Ratnayake, W.M., 2009. Increased incorporation of dietary plant sterols and cholesterol correlates with decreased expression of hepatic and intestinal Abcg5 and Abcg8 in diabetic BB rats. *Journal of Nutritional Biochemistry*, **20**, 177–186.

Scoppola, A., Testa, G., Frontoni, S., Maddaloni, E., Gambardella, S., Menzinger, G. and Lala, A., 1995. Effects of insulin on cholesterol synthesis in type-2 diabetes patients. *Diabetes Care*, **18**, 1362-1369.

Sebbagh, N., Cruciani-Guglielmacci, C., Ouali, F., Berthault, M.F., Rouch, C., Sari, D.C. ve Magnan, C., 2009. Comparative effects of *Citrullus colocynthis*, sunflower and olive oil-enriched diet in streptozotocin-induced diabetes in rats. *Diabetes & Metabolism*, **35**, 178–184.

Sefia, M., Fetouia, H., Lachkara, N., Tahraouib, A., Lyoussib, B., Boudawarac, T. and Zeghal, N., 2011. *Centaurium erythraea* (Gentianaceae) leaf extract alleviates streptozotocin-induced oxidative stress and β -cell damage in rat pancreas. *Journal of Ethnopharmacology*, **135**, 243–250.

Sepici, A., Gürbüz, I., Çevik, C. and Yeşilada, E., 2004. Hypoglycaemic effects of myrtle oil in normal and alloxan-diabetic rabbits. *Journal of Ethnopharmacology*, **93**, 311–318.

Shah, K.H., Patel, J.B., Shrma, V.J., Shrma, R.M., Patel, R.P. and Chaunhan, U.M., 2011. Evaluation of antidiabetic activity of *Prunus amygdalus batsch* in streptozotocin induced diabetic mice. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, **2**, 429-434.

Shahidi, F., McDonald, J., Chandrasekara, A. and Zhong, Y., 2008. Phytochemicals of foods, beverages and fruit vinegars: chemistry and health effects. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, **17**, 380-382.

Shargg, T.A., Albertson, T.E. and Fisher, C.J., 1982. Cyanide poisoning after bitter almond ingestion. *West J. Med.*, **136**, 65-69.

Shimano, H., 2001. Sterol regulatory element-binding proteins (SREBPs): transcriptional regulators of lipid synthetic genes. *Progress in Lipid Research*, **40**, 439–452.

Shimomura, I., Bashmakov, Y., Ikemoto, S., Horton, J.D., Brown, M.S. and Goldstein, J.L., 1999. Insulin selectively increases SREBP-1c mRNA in the livers of rats with streptozotocin-induced diabetes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **96**, 13656-13661.

Shivanna, N., Naika, M., Khanum, F. and Kaul, V.K., 2013. Antioxidant, anti-diabetic and renal protective properties of *Stevia rebaudiana*. *Journal of Diabetes and Its Complications*, **27**, 103–113.

Shukri, R., Mohamed, S. and Mustapha, N.M., 2010. Cloves protect the heart, liver and lens of diabetic rats. *Food Chemistry*, **122**, 1116–1121.

Sies, H., 1991. *Oxidative stress: Oxidants and antioxidants*. Academic Press, New York.

Simonson, D.C., Ferrannini, E., Bevilacqua, S., Smith, D., Barrett, E., Carlson, R. and DeFronzo, R.A., 1984. Mechanism of improvement in glucose metabolism after chronic glyburide therapy. *Diabetes*, **33**, 838-845.

Singh, R., Barden, A., Mori, T. and Beilin, L., 2001. Advanced glycation end-products: a review. *Diabetologia*, **44**, 129-146.

Spiller, G.A., Jenkins, D.A., Bosello, O., Gates, J.E., Cragen, L.N. and Bruce, B., 1998. Nuts and plasma lipids: an almond-based diet lowers LDL-C while preserving HDL-C. *Journal of the American College of Nutrition*, **17**, 285-290.

Srinivasan, S. and Pari, L., 2012. Ameliorative effect of diosmin, a citrus flavonoid against streptozotocinnicotinamide generated oxidative stress induced diabetic rats. *Chemico-Biological Interactions*, **195**, 43–51.

Srinivasan, S. and Pari, L., 2013. Antihyperlipidemic effect of diosmin: A citrus flavonoid on lipid metabolism in experimental diabetic rats. *Journal of functional foods*, **5**, 484-492.

Staroverov, V.N. and Davidson, E.R., 2000. Distribution of effectively unpaired electrons. *Chemical Physics Letters*, **330**, 161- 168.

Stene, L.C., Ulriksen, J., Magnus, P. and Joner, G., 2000. Use of cod liver oil during pregnancy associated with lower risk of type 1 diabetes in the offspring. *Diabetologia*, **43**, 1093-1098.

Sundaram, B., Singhal, K. and Sandhir, R., 2012. Ameliorating effect of chromium administration on hepatic glucose metabolism in streptozotocin-induced experimental diabetes. *Biofactors*, **38**, 59-68.

Sung, C.C., Liao, M.T., Lu, K.C. and Wu, C.C., 2012. Role of vitamin D in insulin resistance. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, **2012**, 1-11.

Suzuki, R., Lee, K., Jing, E., Biddinger, S.B., McDonald, J.G., Montine, T.J., Craft, S. and Kahn, C.R., 2010. Diabetes and insulin in regulation of brain cholesterol metabolism. *Cell Metab.*, **12**, 567–579.

Sütpak, E., 2007. Diabetik sıçan lens ve kan dokusunda oluşan oksidatif stres ve antioksidan enzim düzeylerinin incelenmesi, *Yüksek Lisans Tezi*, H.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü, Şanlıurfa.

Şaşmaz, İ., 2009. Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz enzim eksikliği. *Türk Pediatri Arşivi*, **44**, 35-38.

Tadera, K., Minami, Y., Takamatsu, K. and Matsuoka, T., 2006. İnhibition of alpha glucosidase and alpha amylase by flavonoids. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology (Tokyo)*, **52**, 149-153.

Taleb-Senouci, D., Ghomari, H., Krouf, D., Bouderbala, S., Prost, J., Lacaille-Dubois, M.A. and Bouchenak, M., 2009. Antioxidant effect of *Ajuga iva* aqueous extract in streptozotocin-induced diabetic rats. *Phytomedicine*, **16**, 623–631.

Tappel, A.L., 1962. Vitamin E as the biological lipid antioxidant. *Vitam. Horm.*, **20**, 493-510.

Taş, S., Sarandöl, E., Ziyank, S., Aslan, K. ve Dirican, M., 2005. Effects of green tea on serum paraoxonase/arylesterase activities in streptozotocin induced diabetic rats. *Nutrition Research*, **25**, 1061–1074.

Taşdemir, B., 1997. Behçet hastalığında lipit peroksidasyonu, antioksidan durum ve nitrik oksit düzeylerinin değerlendirilmesi. *Uzmanlık Tezi*, O.M.Ü. Tıp Fak. Dermatoloji Anabilim Dalı, Samsun.

Tatsuki, R., Satoh, K., Yamamoto, A., Hoshi, K. and Ichihara, K., 1997. Lipid peroxidation in the pancreas and other organs in streptozotocin diabetic rats. *Jpn. J.Pharmacol.*, **75**, 267-273.

Teotia, S. and Singh, M., 1997. Hypoglycaemic of *Prunus amygdalus* seeds in albino rabbits. *Indian Journal of Experimental Biology*, **35**, 295-296.

Thorpe, S.R. and Baynes, J.W., 2003. Maillard reaction products in tissue proteins: new products and new perspectives. *Amino Acids*, **25**, 275–281.

Tilton, R.G., 2002. Diabetic vascular dysfunction: Links to glucose-induced reductive stress and VEGF. *Microscopy Research and Technique*, **57**, 390-407.

Torabian, S., Haddad, E., Rajaram, S., Banta, J. And Sabaté, J., 2009. Acute effect of nut consumption on plasma total polyphenols, antioxidant capacity and lipid peroxidation. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, **22**, 64–71.

Tuitoek, P.J., Ritter, S.J., Smith, J.E. and Basu, T.K., 1996a. Streptozotocin-induced diabetes lowers retinol-binding protein and transthyretin concentrations in rats. *Br. J. Nutr.*, **76**, 891-897.

Tuitoek, P.J., Ziari, S., Tsin, A.T., Rajotte, R.V., Suh, M. and Basu, T.K., 1996b. Streptozotocin-induced diabetes in rats is associated with impaired metabolic availability of vitamin A (retinol). *Br. J. Nutr.*, **75**, 615-622.

Tuzlacı, E. and Erol, M.K., 1999. Turkish folk medicinal plants. Part II: Eğridir (Isparta). *Fitoterapia*, **70**, 593–610.

Tuzlacı, E. ve Şenkardeş, İ., 2011. Turkish folk medicinal plants, X: Ürgüp (Nevşehir). *Marmara Pharmaceutical Journal*, **15**, 58-68.

Türker, M. ve Süzmeçelik, E., 2010. Türkiye ve dünyada rakamlarla diyabet. *Mised*, **23–24**, 62-66.

Tvrzicka, E., Vecka, M., Stankova, B. and Zak, A., 2002. Analysis of fatty acids in plasma lipoproteins by gas chromatography flame ionisation detection Quantative aspects. *Analytica Chimica Acta*, **465**, 337-350.

Ugarte, M., Brown, M., Hollywood, K.A., Cooper, G.J., Bishop, P.N. and Dunn, W.B., 2012. Metabolomic analysis of rat serum in streptozotocin-induced diabetes and after treatment with oral triethylenetetramine (TETA). *Genome Medicine*, **4**, 1-15.

URL-1, web.ogm.gov.tr/BilgiServisleri/agacturleri/agac.htm . 11 Mart 2013.

Ünal, D., 1999. Serbest radikaller. Sendrom, Mart: 68-80.

Vadivel, V. and Biesalski, H.K., 2011. Contribution of phenolic compounds to the antioxidant potential and type-2 diabetes related enzyme inhibition properties of *Pongamia pinnata* L. Pierre seeds. *Process Biochemistry*, **46**, 1973–1980.

Ventura-Sobrevilla, J., Boone-Villa, V.D., Aguilar, C.N., Román-Ramos, R., Vega-Ávila, E., Campos-Sepúlveda, E. and Alarcón-Aguilar, F., 2011. Effect of varying dose and administration of streptozotocin on blood sugar in male CD1 mice. *Proc. West. Pharmacol. Soc.*, **54**, 5-9.

Vlassara, H. and Palace, M.R., 2002. Diabetes and advanced glycation end products. *Journal of Internal Medicine*, **251**, 87-101.

Voet, D., Voet, J.G., Wiley, J. and Pratt, C.W., 1999. *Biochemistry*, Sons Inc. New York.

Wang, D. and Sul, H.S., 1998. Insulin stimulation of the fatty acid synthase promoter is mediated by the phosphatidylinositol 3-kinase pathway. *Journal of Biological Chemistry*, **273**, 25420–25426.

Ward, W.K., Beard, J.C., Halter, J.B., Pfeifer, M.A. and Porte, D., 1984. Pathophysiology of insulin secretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Care*, **7**, 491-502.

Wien, M., Bleich, D., Raghuwanshi, M., Gould-Forgerite, S., Gomes, J., Monahan-Couch, L. and Oda, K., 2010. Almond consumption and cardiovascular risk factors in adults with prediabetes. *Journal of the American College of Nutrition*, **29**, 189–197.

Wijeratne, S.S.K., Amarowicz, R. and Shahidi, F., 2006. Antioxidant activity of almonds and their by-products in food model systems. *Journal of the American Oil Chemists' Society*, **83**, 223-230.

Wild, S., Roglic, G., Green, A., Sicree, R. and King, H., 2004. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*, **27**, 1047–1053.

Winrow, V.R., Winyard, P.G., Morris, C.J. and Blake, D.R., 1993. Free radicals in Inflammation. Second messengers and mediators of tissue destruction. *Br. Med. Bul.*, **49**, 506-522.

Witters, L.A. and Kempn, B.E., 1992. Insulin activation of acetyl-CoA carboxylase accompanied by inhibition of the 5'-AMP-activated protein kinase. *The Journal of Biological Chemistry*, **267**, 2864-2867.

Wolffenbuttel, B.H.R. and Graal, M.B., 1996. New treatments for patients with type-2 diabetes mellitus. *Postgrad Med J.*, **72**, 657-662.

Woyengo, T.A., Ramprasath, V.R. and Jones, P.J., 2009. Anticancer effects of phytosterols. *European Journal of Clinical Nutrition*, **63**, 813-820.

Wu, T., Fu, J., Yang, Y., Zhang, L. and Han, J., 2009. The effects of phytosterols/stanols on blood lipid profiles: a systematic review with meta-analysis. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.*, **18**, 179-186.

Xiao, X. and Song, B.L., 2013. SREBP: a novel therapeutic target. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, **45**, 2–10.

Xu, Y., Zhang, Z., Hu, J., Stillman, I.E., Leopold, J.A., Handy, D.E., Loscalzo, J. and Stanton, R.C., 2010. Glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient mice have increased renal oxidative stress and increased albuminuria. *The FASEB Journal*, **24**, 609-616.

Yada, S., Lapsley, K. and Huang, G., 2011. A review of composition studies of cultivated almonds: Macronutrients and micronutrients. *Journal of Food Composition and Analysis*, **24**, 469–480.

Yanbeyi, S., 1999. Aspirin ve antioksidant buthylated hydroxyanisole'ün tavşanlarda eritrosit total katalaz, süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz aktiviteleri üzerine etkileri. *Doktora Tezi*, O.M.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü, Samsun.

Yang, J., Liu, R.H. and Halim, L., 2009. Antioxidant and antiproliferative activities of common edible nut seeds. *LWT-Food Science and Technology*, **42**,1–8.

Yenigün, M. ve Altuntaş, Y., 2001. *Her Yönüyle Diabetes mellitus*, Nobel Tıp Kitapevi, 2. Baskı, İstanbul.

Yesil-Celiktas, O., Ganzera, M., Akgun, I., Sevimli, C., Korkmaza K.S. and Bedir, E., 2008. Determination of polyphenolic constituents and biological activities of bark extracts from different *Pinus* species. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, **89**, 1339-1345.

Yılmaz, T., 2007. *Canlıda organik yapı*, Ankara Üniversitesi Basım Evi, Ankara.

Yoshida, M., Jacques, P.F., Meigs, J.B., Saltzman, E., Shea, M.K., Gundberg, C., Hughes, B.D., Dallal, G. and Booth, S.L., 2008. Effect of vitamin K supplementation on insulin resistance in older men and women. *Diabetes Care*, **31**, 2092-2096.

You, Q., Chen, F., Wang, X., Jiang, Y. and Lin, S., 2011. Anti-diabetic activities of phenolic compounds in muscadine against alpha-glucosidase and pancreatic lipase. *LWT - Food Science and Technology*, **46**, 164–168.

Zajac, J., Shrestha, A., Patel, P. and Poretsky, L., 2010. The main events in the history of diabetes mellitus. *Principles of Diabetes Mellitus*, 3-16.

Zella, J.B. and DeLuca, H.F., 2003. Vitamin D and autoimmune diabetes. *Journal of Cellular Biochemistry*, **88**, 216–222.

Zhang, L., Hogan, S., Li, J., Sun, S., Canning, C., Zheng, S.J. and Zhou, K., 2011. Grape skin extract inhibits mammalian intestinal α -glucosidase activity and suppresses postprandial glycemic response in streptozocin-treated mice. *Food Chemistry*, **126**, 466–471.

Zhao, H.W. and Haddad, G.G., 2011. Review: Hypoxic and oxidative stress resistance in *Drosophila melanogaster*. *Placenta*, **32**, 104–108.

Zhao, Y., 2012. Amygdalin content in four stone fruit species at different developmental stages. *Science Asia*, **38**, 218-222.

Zipitis, C.S. and Akobeng, A.K., 2008. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Arch. Dis. Child.*, **93**, 512–517.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Ersin Demir

Doğum Yeri: Elazığ

Yabancı Dil: İngilizce

e-posta: ersnecan.dmr@gmail.com

Tel: 0537 791 73 68

EĞİTİM BİLGİLERİ

2002-2006 **Lisans,** Fırat Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Elazığ, Türkiye

2007-2008 **Tezsiz yüksek lisans,** Fırat Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Öğretmenliği Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

2009- **Doktora,** Fırat Üniversitesi, Fen fakültesi, Biyoloji Bölümü, Zooloji Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

Tez konusu: Tip-1 ve Tip-2 Diyabet Oluşturulmuş Sıçanlarda Hiperglisemi Üzerine Çam ve Acı Badem Yağlarının Etkileri

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ökkeş YILMAZ

YAYINLAR

1. **Ersin Demir**, Serhat Keser, Ökkeş Yılmaz. Phytochemical Compounds and Antioxidant Activities of The Almond Kernel (*Prunus dulcis mill.*). Records of Natural Products. (Hakem değerlendirmesinde)
2. **Ersin Demir**, Ökkeş Yılmaz, Ayşe Dilek Özşahin. The Effect of Some Biochemical Parameters in Brain Tissue of rats Pine Oil's Streptozotocin with Experimental Diabetes in rats. International Journal of Diabetes Research. (Kabul edildi)
3. Ayşe Dilek Özşahin, Ökkeş Yılmaz, Oğuz Ayhan Kireççi, **Ersin Demir**. The Effects of Different *Prunus armeniaca* Extracts Against Oxidative Stress Induced in Yeast Cell With Fenton Reagent. International Journal of Food Science and Nutrition. (Kabul edildi)
4. **Ersin Demir**, Ökkeş Yılmaz. Streptozotosin ile Tip-2 Diyabet Oluşturulan Sıçanlarda Çam Yağının Antihiperglisemik ve Bazı Biyokimyasal Parametrelere Etkisi. Fırat üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi (Veteriner). (Hakem değerlendirmesinde)
5. **Ersin Demir**, Serhat Keser, Ökkeş Yılmaz. Protective Effects of Bitter Almond Kernel Extract on Some Biochemical Parameters of the Liver and Kidney in Streptozotocin-induced Diabetic Rats. International Journal of Food Sciences & Nutrition. (Hakem değerlendirmesinde)

BİLDİRİLER

1. Özşahin, A.D., Tuzcu, M., Yılmaz, Ö., Baydaş, Z. **Demir, E.**, Gençoğlu, H., Ağca, C.A. Hidroksil radikali ve fenolik bileşiklerin sıçan karaciğer dokusundaki bazı biyomoleküller üzerine etkileri. **20. Ulusal Biyoloji Kongresi, 21-25 Haziran 2010, Denizli, Türkiye.**
2. Yılmaz, Ö., Özşahin, A.D., Kireççi, O.A., Aslan, A., **Demir, E.** Fenton reaktifi içeren gelişme ortamında *Prunus armeniaca* L. cv. Hacıhaliloğlu meyvesinin *Saccharomyces cerevisiae*'nin lipid sentezi üzerine etkisinin araştırılması. **20. Ulusal Biyoloji Kongresi, 21-25 Haziran 2010, Denizli, Türkiye.**
3. Erecevit, P., Önganer, A.N., Kırbağ, S., Yılmaz, Ö., **Demir, E.** *Avena sativa* (yulaf)'nın fitokimyasal içeriklerinin belirlenmesi ve bazı probiyotik mayalar üzerinde oluşturduğu etki. **20. Ulusal Biyoloji Kongresi, 21-25 Haziran 2010, Denizli, Türkiye.**
4. Kürşat M, Emre İ, Yılmaz Ö, Civelek Ş, **Demir E**, Türkoğlu İ. Fatty acid and vitamin contents of *Artemisa armaniaca* and *Artemisa incana* growing in Turkey. **20. Ulusal Biyoloji Kongresi, 21-25 Haziran 2010, Denizli, Türkiye.**
5. Kürşat M, Emre İ, Yılmaz Ö, Civelek Ş, **Demir E**, Türkoğlu İ. Flavonoid contents and radical scavenging capacities of *Artemisa tournefortiana* and *Artemisa haussknechtii* growing in Turkey. **20. Ulusal Biyoloji Kongresi, 21-25 Haziran 2010, Denizli, Türkiye.**
6. Ayşe Dilek Özşahin, Ökkeş Yılmaz, Oğuz Ayhan Kireççi, Zehra Gökçe, **Ersin Demir.** *Castanea sativa* ve *Cuscuta* Bitki Ekstraktlarının Lipid Peroksidasyonu Üzerine Koruyucu Etkisinin Araştırılması. **21. Ulusal Biyoloji Kongresi, 3-7 Eylül 2012, İzmir, Türkiye.**

7. Ayşe Dilek Özşahin, Ökkeş Yılmaz, **Ersin Demir**, Zehra Gökçe, Oğuz Ayhan Kireççi. *Teucrium polium* ve *Kidney stone* Ekstraktlarının In Vitro Ortamda Oluşturulan Lipid Peroksidasyonu Üzerine ve Serbest Radikallere Karşı Antioksidan Etkisi. **21. Ulusal Biyoloji Kongresi, 3-7 Eylül 2012, İzmir, Türkiye.**
8. Oğuz Ayhan Kireççi, Ökkeş Yılmaz, Zehra Gökçe, Ayşe Dilek Özşahin, **Ersin Demir**. *Fumaria*, *Galium aparine* ve *Dracunculus vulgaris* Bitki Ekstraktlarının Fenton Reaktifli Bulunan Ortamda Antioksidan Etkilerini Araştırılması. **21. Ulusal Biyoloji Kongresi, 3-7 Eylül 2012, İzmir, Türkiye.**
9. Ökkeş Yılmaz, Oğuz Ayhan Kireççi, **Ersin Demir**, Ayşe Dilek Özşahin, Zehra Gökçe. *Castanea sativa*, *Cuscuta* ve *Kidney stone* Bitki Örneklerinin Yağ Asidi ve Bazı Lipofilik Vitamin İçeriklerinin Belirlenmesi. **21. Ulusal Biyoloji Kongresi, 3-7 Eylül 2012, İzmir, Türkiye.**
10. Zehra Gökçe, Ayşe Dilek Özşahin, Ökkeş Yılmaz, **Ersin Demir**, Oğuz Ayhan Kireççi. *Teucrium polium* ve *Fumaria*'nın Bazı Biyokimyasal İçeriklerinin Belirlenmesi. **21. Ulusal Biyoloji Kongresi, 3-7 Eylül 2012, İzmir, Türkiye.**
11. **Ersin Demir**, Zehra Gökçe, Ökkeş Yılmaz, Oğuz Ayhan Kireççi, Ayşe Dilek Özşahin. *Galium aparine* ve *Dracunculus vulgaris* Bitki Örneklerinin Yağ Asiti, Lipofilik Vitamin ve Fitosterol İçeriklerinin Belirlenmesi. **21. Ulusal Biyoloji Kongresi, 3-7 Eylül 2012, İzmir, Türkiye.**