

**TİP-I VE TİP-II DİYABET OLUŞTURULMUŞ
SIÇANLARDA HİPERGLİSEMİ ÜZERİNE
ALTIN ÇİLEK VE ACI BAKLA
EKSTRAKTLARININ ETKİLERİ**

Tubay KAYA

**Doktora Tezi
Biyoloji Anabilim Dalı
Danışman: Prof. Dr. Orhan ERMAN
TEMMUZ-2013**

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**TİP-I VE TİP-II DİYABET OLUŞTURULMUŞ SIÇANLARDA HİPERGLİSEMİ
ÜZERİNE ALTIN ÇİLEK VE ACI BAKLA EKSTRAKTLARININ ETKİLERİ**

DOKTORA TEZİ

Tubay KAYA

(091110204)

Tezin Enstitüye Verildiği Tarih : 19-06-2013

Tezin Savunulduğu Tarih : 12-07-2013

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Orhan ERMAN (F.Ü.)

Diğer Jüri Üyeleri: Prof. Dr. Ökkeş YILMAZ (F.Ü.)

Prof. Dr. Kadir DEMİRELLİ (F.Ü.)

Prof. Dr. Güleray AĞAR (A.Ü.)

Yrd. Doç. Dr. Abdullah ASLAN (F.Ü.)

TEMMUZ-2013

ÖNSÖZ

Dünyada milyonlarca kişinin hayatına etkide bulunan diabetes mellitus; kısmi veya mutlak insülin eksikliğine bağlı olarak gelişen, yüksek kan şekeri ile seyreden metabolik bir hastalıktır. Milattan önce bilinmesine rağmen insülinin 1900’lü yıllardan sonra kullanılmaya başlanması, insanların yıllarca ölümüne veya kalitesiz yaşam sürmesine sebep olmuştur.

Olumsuzluklar karşısında bazen çeşitli ameliyat teknikleri geliştirilmiş bazen de ilaçlar ve farklı tedavi yöntemleri geliştirilmeye başlanılmıştır. Bitkisel tedavi yöntemleri diyabet ve komplikasyonları için alternatif çalışmalar olarak literatürde önem kazanmaya başlamıştır.

Günümüzde ise; diyabette antioksidanların etkileri yoğun bir biçimde araştırılmaktadır. Altın çilek içeriğinde bulunan yüksek oranda lifler yardımıyla sindirim sistemini düzenlemekte ve bağırsakların doğru çalışmasını sağlamaktadır. Acı bakla besleyici olup şeker hastalığına karşı faydalıdır. Tohumları, idrar yollarını temizlemekte ve idrar söktürücü olarak kullanılmaktadır. Aynı zamanda kanı temizleme özelliği de vardır. Tüm yönleriyle her iki bitki ekstraktının da antioksidan özellik gösterdiği bilinmektedir.

Bu tez çalışması, altın çilek ve acı baklanın streptozotosin ile diyabet oluşturulmuş sıçanların kas, karaciğer, böbrek ve beyin dokularındaki antioksidan özelliğinin araştırılması amacı ile yapılmıştır.

Çalışmalarım süresince bana her türlü konuda yardımcı olan, olaylara ve sorunlara farklı açılarla bakmamı sağlayan, zengin bilgi birikiminden her konuda yararlandığım danışmanım Sayın Prof. Dr. Orhan ERMAN’a teşekkürlerimi sunarım.

Tez aşamasında fikir verip destek sağlayan Prof. Dr. Ökkeş YILMAZ’a teşekkür ederim. Ayrıca bu çalışmaya maddi yönden destek sağlayan Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi’ne teşekkür ederim.

Son olarak, beni her zaman destekleyen aileme sonsuz teşekkür ederim.

Bu çalışma FÜBAP FF.11.40 nolu proje ile desteklenmiştir.

Tubay KAYA
ELAZIĞ-2013

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ	II
İÇİNDEKİLER.....	III
ÖZET	V
SUMMARY	VI
ŞEKİLLER LİSTESİ	VII
TABLOLAR LİSTESİ	VIII
KISALTMALAR	X
SEMBOLLER LİSTESİ	XI
1. GİRİŞ	2
1.1. Genel Bakış	2
1.2. Diabetes Mellitusun Tarihçesi	2
1.3. İnsülin.....	3
1.3.1. İnsülinin Tanımı	4
1.3.2. İnsülinin Biyofonksiyonu.....	4
1.3.3. İnsülinin Etki Mekanizması	4
1.3.4. Karbohidrat Metabolizmasına Etkisi	6
1.3.5. Karaciğerde Glukoz Alımı ve Depolanmasına Etkisi	6
1.3.6. Yağ Metabolizmasına Etkisi	7
1.3.7. Yağın Yağ Hücrelerinde Depo Edilmesi	7
1.3.8. Protein Metabolizmasına Etkisi	7
1.3.9. Kas Metabolizmasına Etkisi.....	8
1.4. Serbest Radikaller ve Oksidatif Stres.....	9
1.4.1. Serbest Radikallerin Etkileri	11
1.4.1.1. Nükleik Asitlere Etkileri	11
1.4.1.2. Karbohidratlara Etkileri	11
1.4.1.3. Proteinlere Etkileri	11
1.4.1.4. Lipitlere Etkileri.....	12
1.5. Antioksidanlar	14
1.5.1. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar	16
1.5.1.1. Tokoferoller	16
1.5.1.2. Fenolik Bileşikler.....	17
1.5.1.3. Flavonoidler	18
1.5.1.3. Karotenoidler	19
1.5.1.4. C Vitamini.....	20
1.5.2. Enzimatik Antioksidanlar	21
1.5.2.1. Süperoksit Dismutaz	21
1.5.2.2. Katalaz	21
1.5.2.3. Glutasyon Redüktaz	22
1.5.2.4. Glutasyon Peroksidaz	22
1.5.3. Selenyum.....	22
1.5.4. Koenzim Q	23
1.5.5. Ürik Asit.....	23

1.5.6.	Transferrin ve Laktoferrin.....	24
1.5.7.	Haptoglobin (Hp)	24
1.5.8.	Seruloplazmin (Cp).....	24
1.5.9.	Bilirubin	24
1.6.	Diyabette Serbest Radikaller	25
1.7.	Streptozotozin (STZ).....	26
1.8.	Malondialdehid (MDA)	27
1.9.	Glutasyon (GSH).....	27
1.10.	Altın Çilek (<i>Physalis peruviana</i>)	29
1.11.	Acı Bakla (<i>Lupinus albus</i>)	31
2.	MATERYAL ve METOT.....	34
2.1.	Giriş.....	34
2.2.	Örneklerin Alınması.....	36
2.3.	Dokularda ADEK Vitaminleri ve Kolesterol Miktarının Hazırlanması	36
2.4.	Dokularda ADEK Vitaminlerinin HPLC Cihazı İle Analizi	36
2.5.	Dokularda Yağ Asidi Metil Esterlerinin Hazırlanması.....	37
2.6.	Yağ Asidi Metil Esterlerinin Gaz kromatografik Analizi	37
2.7.	Dokularda Lipit Peroksidasyon Miktarının Ölçülmesi	37
2.8.	Dokularda Glutasyon Miktarının Ölçülmesi	38
2.9.	Dokularda Protein Miktarının Ölçülmesi.....	38
2.10.	İstatistik Analiz	40
3.	BULGULAR.....	41
3.1.	Tip-1 Diyabette Vücut Ağırlık Değerleri.....	41
3.2.	Tip-1 Diyabette Açlık Kan Glukoz Değerleri	42
3.3.	Tip-1 Diyabette Kas Dokusu Değerleri	42
3.4.	Tip-1 Diyabette Karaciğer Dokusu Değerleri	46
3.5.	Tip-1 Diyabette Böbrek Dokusu Değerleri	48
3.6.	Tip-1 Diyabette Beyin Dokusu Değerleri	51
3.7.	Tip-1 Diyabette Serum Değerleri.....	54
3.8.	Tip-1 Diyabette Eritrositlerin Değerleri.....	57
3.9.	Tip-2 Diyabette Vücut Ağırlık Değerleri.....	60
3.10.	Tip-2 Diyabette Açlık Kan Glukoz Değerleri	60
3.11.	Tip-2 Diyabette Kas Dokusu Değerleri	61
3.12.	Tip-2 Diyabette Karaciğer Dokusu Değerleri	64
3.13.	Tip-2 Diyabette Böbrek Dokusu Değerleri	67
3.14.	Tip-2 Diyabette Beyin Dokusu Değerleri	70
3.15.	Tip-2 Diyabette Serum Değerleri.....	73
3.16.	Tip-2 Diyabette Eritrositlerin Değerleri.....	75
4.	SONUÇLAR ve TARTIŞMA.....	79
	KAYNAKLAR	91
	ÖZGEÇMİŞ.....	109

ÖZET

Bu çalışmada, streptozotozin ile diyabet oluşturulmuş sıçanlarda altın çilek ve acı baklanın kas, karaciğer, böbrek ve beyin dokularında lipit peroksidasyonu ve antioksidan sisteme ait bazı parametreler üzerine etkisi araştırılmıştır.

Enjeksiyonla streptozotozin verilerek tip-1 ve tip-2 diyabet oluşturulmuştur. Çalışmada albino ırkı sıçanlar her grupta 10 adet olmak üzere altı gruba ayrılmıştır: Diyabetik olmayan kontrol, STZ-Diyabet tip-1, STZ-Diyabet+Altın çilek tip-1, STZ-Diyabet+Acı bakla tip-1 ve STZ-Diyabet tip-2, STZ-Diyabet+Altın çilek tip-2, STZ-Diyabet+Acı bakla tip-2. Enjeksiyondan bir hafta sonra sıçanlara 2 ay süreyle altın çilek ve acı bakla enjeksiyonla verilmiş ve doku homojenatlarında lipit peroksidasyonun bir göstergesi olan malondialdehit ve glutatyon ile kolesterol ve yağ asidi değerleri ölçülmüştür. Çalışma başlangıcında ve sonunda glukoz değerleri ve sıçanların ağırlıkları belirlenmiştir.

Tip-1 ve tip-2 diyabet gruplarında, malondialdehitin kontrol gruplarına göre, belirgin bir yükseliş gösterdiği, diğer dokularda ise azaldığı, streptozotozin ile diyabet oluşturulan grupların tümünde, glutatyon değerinin düşük olduğu belirlenmiştir.

Tip-1 diyabette, eritrositler, kas, karaciğer ve böbrek, tip-2 diyabette, eritrositler, kas ve karaciğer dokularında diyabet gruplarında kolesterol değerinin yüksek olduğu görülmüştür.

Benzer dozlarda uygulanan altın çilek ve acı baklanın, kan glukoz düzeylerini azalttığı ve antioksidan sistemi desteklediği tespit edilmiştir.

Kan örneklerinde ise, altın çilek ve acı bakla, malondialdehit ve kolesterol değerlerini azaltmış, glutatyon değerlerini arttırmıştır. Tip-1 diyabette, diyabet gruplarında, kas ve böbrek dokularında palmitik, palmitoleik, oleik, linoleik asit değerlerinin azaldığı, stearik, araşidonik ve dokosaheksaenoik asit değerlerinin yükseldiği, tip-2 diyabette ise, diyabet gruplarında, kas dokusunda stearik ve linoleik asit değerlerinin yüksek, palmitik, palmitoleik, oleik, araşidonik ve dokosaheksaenoik asit değerlerinin düşük olduğu bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Diyabet, Streptozotozin, Antioksidan, Altın çilek, Acı bakla, Malondialdehit, Glutatyon, Kolesterol, Yağ asidi.

SUMMARY

Effects of goldenberry and lupin extracts on the hyperglycemia in rats produced type I and type II diabetes

In this study, the effects of goldenberry and lupin on lipid peroxidation antioxidant system parameters of muscle, liver, brain and kidney tissues of streptozotocin-induced diabetic rats were investigated.

Type I and type II diabetes was produced in rats by the streptozotocin injection. Albino rats were arranged into six groups, each group containing 10 rats: non-diabetic control, STZ-Diabetes type I, STZ-Diabetes+goldenberry type I, STZ-Diabetes+lupin type I and STZ-Diabetes type II, STZ-Diabetes+goldenberry type II, STZ-Diabetes+lupin type II groups. After one week from the injection, goldenberry and lupin have been injected to rats for 2 months. Malondialdehyde and glutathione, cholesterol, the fatty acid levels which are signs of lipid peroxidation, have been measured in these tissues. At the beginning and end of the study, postprandial blood glucose levels and weights of rats were measured.

In type I and type II diabetes, malondialdehyde have increased when it have compared with control group. Glutathione has decreased in the other tissues and all of the streptozotocin-induced diabetic groups. In type I diabetes of erythrocyte, muscle, liver, kidney and in type II diabetes of erythrocyte, muscle, liver, cholesterol levels have increased. Treatment with similar doses of goldenberry and lupin significantly reduced postprandial hyperglycemia and oxidative stress, and augmented antioxidant system.

When blood samples controlled, they have been shown that malondialdehyde, cholesterol values have been decreased and glutathione levels have been increased by goldenberry and lupin.

In type I diabetic groups, palmitoleic, oleic and linoleic acid levels in muscle and kidney tissues have increased. In type II diabetic groups, although stearic and linoleic acid levels in muscle tissue have increased, palmitic, palmitoleic, oleic, arachidonic and docosahexaenoic acid levels have decreased.

Key Words: Diabetes mellitus, Streptozotocin, Antioxidant, Goldenberry, Lupin, Malondialdehyde, Glutathione, Cholesterol, Fatty acid

ŞEKİLLER LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1.1. İnsülinin yapısı ve biyosentezi	3
Şekil 1.2. İnsülin reseptörü	5
Şekil 1.3. Yağ asidinin otooksidasyonu sonucu parçalanma ve sekonder ürünlerin oluşumu.	10
Şekil 1.4. Araşidonik asidin otooksidasyonu mekanizması	12
Şekil 1.5. Oksidatif stresin etkileri	13
Şekil 1.6. Antioksidanların serbest radikalleri nötralize etmesi.	14
Şekil 1.7. Antioksidanların hücresel etki mekanizmasının şematik gösterimi	16
Şekil 1.8. Tokoferolün yapısı	17
Şekil 1.9. Flavonoidlerin C6-C3-C6 iskelet yapısı.....	18
Şekil 1.10. Bazı önemli antioksidan bileşiklerin yapıları	18
Şekil 1.11. β-karotenin yapısı	20
Şekil 1.12. Askorbik asit, karotenoidler ve tokoferollerin oksidasyonuna karşı lipitlerin korunmasındaki sinerjik etki.....	20
Şekil 1.13. Askorbik asidin yapısı	21
Şekil 1.14. Ürik asidin yapısı	23
Şekil 1.15. Bilirubinin yapısı.....	25
Şekil 1.16. Diyabetlerde oksidatif stresin artışına bağlı olarak meydana gelen olumsuzluklar	26
Şekil 1.17. Altın çilek.....	29
Şekil 1.18. Altın çileğin kurutulmuşu.....	29
Şekil 1.19. Acı bakla	32
Şekil 2.1. Lipit Peroksidasyon kalibrasyon eğrisi	38
Şekil 2.2. Glutatyon kalibrasyon eğrisi	39
Şekil 2.3. Protein kalibrasyon eğrisi	39

TABLÖLAR LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 3.1.	1 g altın çilek ve acı baklada bulunan ADEK vitaminleri, sterol ve yağ asidi miktarı	41
Tablo 3.2.	Tip-1 diyabet oluşturulan sıçanların vücut ağırlık değerleri	42
Tablo 3.3.	Tip-1 diyabet oluşturulan sıçanların açlık kan glukoz değerleri	42
Tablo 3.4.	Tip-1 diyabet oluşturulan sıçanların kas dokusundaki MDA, GSH ve protein değerleri.....	43
Tablo 3.5.	Tip-1 diyabet oluşturulan sıçanların kas dokusundaki ADEK vitaminleri ve kolesterol değerleri	44
Tablo 3.6.	Tip-1 diyabet oluşturulan sıçanların kas dokusundaki yağ asitleri değerleri ..	45
Tablo 3.7.	Tip-1 diyabet oluşturulan sıçanların karaciğer dokusundaki MDA, GSH ve protein değerleri	46
Tablo 3.8.	Tip-1 diyabet oluşturulan sıçanların karaciğer dokusundaki ADEK vitaminleri ve kolesterol değerleri	47
Tablo 3.9.	Tip-1 diyabet oluşturulan sıçanların karaciğer dokusundaki yağ asitleri değerleri.....	48
Tablo 3.10.	Tip-1 diyabet oluşturulan sıçanların böbrek dokusundaki MDA, GSH ve protein değerleri	49
Tablo 3.11.	Tip-1 diyabet oluşturulan sıçanların böbrek dokusundaki ADEK vitaminleri ve kolesterol değerleri	50
Tablo 3.12.	Tip-1 diyabet oluşturulan sıçanların böbrek dokusundaki yağ asitleri değerleri	51
Tablo 3.13.	Tip-1 diyabet oluşturulan sıçanların beyin dokusundaki MDA, GSH ve protein değerleri	52
Tablo 3.14.	Tip-1 diyabet oluşturulan sıçanların beyin dokusundaki ADEK vitaminleri ve kolesterol değerleri	53
Tablo 3.15.	Tip-1 diyabet oluşturulan sıçanların beyin dokusundaki yağ asitleri değerleri	54
Tablo 3.16.	Tip-1 diyabet oluşturulan sıçanların serumundaki MDA ve protein değerleri	55
Tablo 3.17.	Tip-1 diyabet oluşturulan sıçanların serumundaki ADEK vitaminleri ve kolesterol değerleri.....	55
Tablo 3.18.	Tip-1 diyabet oluşturulan sıçanların serumundaki yağ asitleri değerleri	56
Tablo 3.19.	Tip-1 diyabet oluşturulan sıçanların eritrositlerindeki MDA, GSH ve protein değerleri.....	57
Tablo 3.20.	Tip-1 diyabet oluşturulan sıçanların eritrositlerindeki ADEK vitaminleri ve kolesterol değerleri	58
Tablo 3.21.	Tip-1 diyabet oluşturulan sıçanların eritrositlerindeki yağ asitleri değerleri ..	59
Tablo 3.22.	Tip-2 diyabet oluşturulan sıçanların vücut ağırlık değerleri	60
Tablo 3.23.	Tip-2 diyabet oluşturulan sıçanların açlık kan glukoz değerleri	61
Tablo 3.24.	Tip-2 diyabet oluşturulan sıçanların kas dokusundaki MDA, GSH ve protein değerleri.....	61

Tablo 3.25.	Tip-2 diyabet oluşturulan sıçanların kas dokusundaki ADEK vitaminleri ve kolesterol değerleri	62
Tablo 3.26.	Tip-2 diyabet oluşturulan sıçanların kas dokusundaki yağ asitleri değerleri	63
Tablo 3.27.	Tip-2 diyabet oluşturulan sıçanların karaciğer dokusundaki MDA, GSH ve protein değerleri	64
Tablo 3.28.	Tip-2 diyabet oluşturulan sıçanların karaciğer dokusundaki ADEK vitaminleri ve kolesterol değerleri.....	65
Tablo 3.29.	Tip-2 diyabet oluşturulan sıçanların karaciğer dokusundaki yağ asitleri değerleri.....	66
Tablo 3.30.	Tip-2 diyabet oluşturulan sıçanların böbrek dokusundaki MDA, GSH ve protein değerleri	67
Tablo 3.31.	Tip-2 diyabet oluşturulan sıçanların böbrek dokusundaki ADEK vitaminleri ve kolesterol değerleri	68
Tablo 3.32.	Tip-2 diyabet oluşturulan sıçanların böbrek dokusundaki yağ asitleri değerleri	69
Tablo 3.33.	Tip-2 diyabet oluşturulan sıçanların beyin dokusundaki MDA, GSH ve protein değerleri	70
Tablo 3.34.	Tip-2 diyabet oluşturulan sıçanların beyin dokusundaki ADEK vitaminleri ve kolesterol değerleri	71
Tablo 3.35.	Tip-2 diyabet oluşturulan sıçanların beyin dokusundaki yağ asitleri değerleri	72
Tablo 3.36.	Tip-2 diyabet oluşturulan sıçanların serumundaki MDA ve protein değerleri	73
Tablo 3.37.	Tip-2 diyabet oluşturulan sıçanların serumundaki ADEK vitaminleri ve kolesterol değerleri	74
Tablo 3.38.	Tip-2 diyabet oluşturulan sıçanların serumundaki yağ asitleri değerleri	75
Tablo 3.39.	Tip-2 diyabet oluşturulan sıçanların eritrositlerindeki MDA, GSH ve protein değerleri.....	76
Tablo 3.40.	Tip-2 diyabet oluşturulan sıçanların eritrositlerindeki ADEK vitaminleri ve kolesterol değerleri	76
Tablo 3.41.	Tip-2 diyabet oluşturulan sıçanların eritrositlerindeki yağ asitleri değerleri ..	77

KISALTMALAR

DM	: Diabetes Mellitus
IDDM	: İnsüline Bağımlı Diyabet
NIDDM	: İnsüline Bağımlı Olmayan Diyabet
M.Ö.	: Milattan Önce
HDL	: Yüksek Yoğunluktaki Lipoprotein
mRNA	: Mesajcı Ribonükleik Asit
OH⁻	: Hidroksil Radikali
H₂O₂	: Hidrojen Peroksit
STZ	: Streptozotozin
NAD	: Nikotinamid Adenin
NADP	: Nikotinamid Adenin Fosfat
O₂⁻	: Süperoksit Anyonu
SOD	: Süperoksit Dismutaz
CAT	: Katalaz
MDA	: Malondialdehit
4-HNA	: 4-Hidroksinonenal
FÜBAP	: Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
TBHQ	: Tersiyer Bütil Hidrokinon
CA	: Sitrik Asit
LPO	: Lipit Peroksidasyonu
GSH	: Redükte Glutasyon
GSH-Rd	: Glutasyon Redüktaz
GSH-Px	: Glutasyon Peroksidaz
NADPH	: Nikotin Adenin Dinükleotid Fosfat
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
SCD	: Stearoil-CoA Desaturaz
AGE	: İleri Derecede Glikasyon Ürünleri
GLUT	: Glukoz Transport
ATP	: Adenozin Trifosfat
KOH	: Potasyum Hidroksit
KHCO₃	: Potasyum Bikarbonat
NaCl	: Sodyum Klorür
TBA	: Thiobarbitürik Asit
TCA	: Triklorasetik Asit
AÇ	: Altın Çilek
AB	: Acı Bakla
HPLC	: Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisi
GC	: Gaz Kromatografisi
BHT	: Butilhidroksitoluen
DMSO	: Dimetil Sülfoksit
DTNB	: 5,5-Ditiyobis-(2-Nitrobenzoik Asit)
EDTA	: Etilen Diamin Tetra Asetik Asit
µm/l	: Mikromol/litre
mg/g	: Miligram/gram
nmol	: Nanomol

SEMBOLLER LİSTESİ

α	: Alfa
β	: Beta
γ	: Gama
δ	: Delta

1. GİRİŞ

1.1. Genel Bakış

Diabetes mellitus (DM) olarak bilinen şeker hastalığı, pankreasın beta hücrelerinden salgılanan insülinin eksikliği (veya yokluğu) ya da periferik dokuda insüline duyarlılıkla kendini gösteren, karbohidrat metabolizması yetersizliği, protein, yağ ve hatta nükleik asit metabolizmasında da bozukluklara yol açan hiperglisemi ile karakterize edilen metabolik bir hastalıktır.

Oluşturduğu komplikasyonlar nedeniyle uzun yıllardan beri insan yaşamını etkileyen, giderek dünyada görülme sıklığı artan, sakatlık hatta ölümlere yol açabilen, yaşam kalitesini düşüren ve aynı zamanda sosyo-ekonomik yük getiren bir hastalıktır [1-5].

Tip-1 diyabet, insüline bağımlı diabetes mellitus (IDDM) olarak bilinir. Bu diyabette pankreasta var olan bir seri olay sonucunda beta hücreleri yıkımı olur. Genellikle zayıflama, kilo kaybı, susama hissi ve sıklıkla idrara çıkma şeklinde semptomlar ile kendisini gösterir. Çoğunlukla 30 yaş öncesinden ani başlayan poliüri ve polidipsi ile varlığı açığa çıkar. Erişkin insanlarda hastalığın ilk başladığı evrede beta hücrelerinin yıkımına bağlı insülin tedavisi gerekmebilir. Ancak gerçek manada yaşam devamlılığı için insüline bağımlılık şarttır [6]. İnsülin yokluğuyla karakterize edilir. Normalde insülinin görevi kanda yüksek oranda bulunan glukozu alıp kas, karaciğer, adipoz dokularında depolamak olsa da, aslen anabolik hormon gibi görev görür. Kısacası başlangıçta hiperglisemiyi ortadan kaldırmakla alakalı görülen bu hormonun, protein ve lipid metabolizması hatta nükleotid sentezi ile de bağlantılı olduğu açıktır [7].

Tip-1 diyabetin oluşumundaki en etkin faktör genetik yatkınlıktır. Bunun yanında çevresel faktörler ve beta hücrelerini hedef alan immun mekanizmalar da etkilidir [6-9].

Tip-2 diyabet, insüline bağımlı olmayan diabetes mellitus (NIDDM), erişkin başlangıçlı diyabet olarak adlandırılır. Bu diyabette beta hücre fonksiyonu bozukluğu veya insülin eksikliğine direnç şeklinde ortaya çıkar. Yine ırk, cinsiyet, yaşam tarzı, yaşlanma, hareketsizlik gibi bazı risk faktörleri hastalığın ortaya çıkışında etkilidir.

Hastaların büyük bir kısmı (% 80 kadarı) obezite veya obezite hikayeli olmalarına karşın, yaşlıların çoğunda obez olmasalar da bu hastalığa rastlanır.

Tip-2 diyabeti olan hastalar da poliüri, polidipsi, kilo kaybı gibi klasik semptomlar görülmeden de ortaya çıkabilir. Yine yaş grubu olarak çıkış yaşı azalmaktadır. Herhangi bir yaşta görülebildiği gibi tanı konulması 30 yaşından sonrasını kapsar. Bu diyabet grubundaki hastalarda mikro-vasküler ve makro-vasküler komplikasyonlar beraber bulunur [6, 10].

1.2. Diabetes Mellitusun Tarihçesi

Bu hastalığı, M.Ö. 1500’de Mısır Ebers idrar yoluyla şeker kaybedilen bir hastalık olarak papiruslarında tanımlamıştır. M.Ö. 6. ve 4. yüzyıllarda “tatlı idrar hastalığı” adı altında eski Hint hekimleri bu hastalığı tarif etmişlerdir. Hastaların “ağızları kuru, genellikle şişman, el ve ayaklarında yanmalar hissettikleri” şeklinde tanımlanmıştır.

Bu hastaların idrarlarının karınca ve sinekleri çektiğini fark eden eski Hint hekimleri, bu idrarın tatlı olduğunu saptamıştır. Süregelen çalışmalar neticesinde Milattan 200 yıl sonra Cappadocia’lı Areateus hastalığa diabetes ismini vermiştir.

1860’da Margednar’ın pankreas adacıklarını işaret etmesi, 1875’de Claud-Bernard’ın diyabetin nöro-hormonal mekanizmasını açıklaması, 1889’da V. Mering ve Minkowski’nin diyabet oluşumunu ifade edip, şeker hastalığının merkez organını tanımlamalarının ardından, 14 Ağustos 1921’de Best ve Banting köpek pankreasından kan şekerini düşürücü bir ekstre elde ederek, insülin ve hastalığın tedavisine yeni aşamalar getirmişlerdir [11-13].

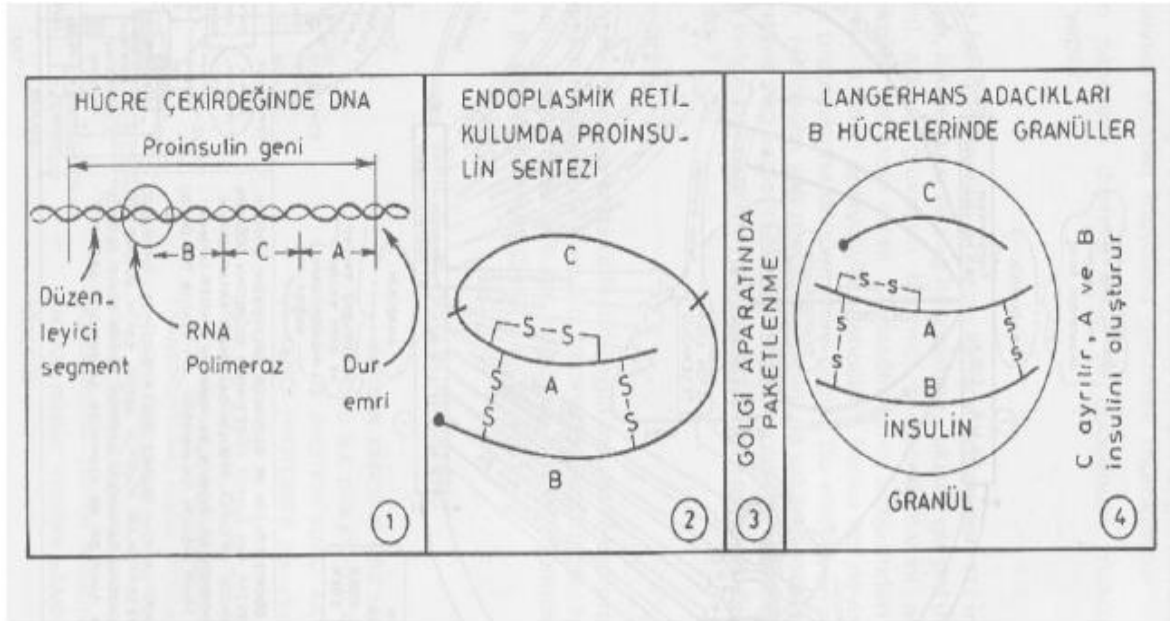
Diyabet hastalığındaki risk faktörleri:

- Yaşlanma faktörü. Tip-2 diyabetin yaşlanma ile paralellik taşıdığı bilinmektedir.
- Birinci derecede akrabası diyabetli hastalarda görülür.
- İnaktiviteli yaşam sürdürenlerde risk oluşturur.
- Sigara ve alkol kullananlarda yaygın görülür.
- Obez (ideal tartının % 20’sinden daha kilolu olan) kişilerde ortaya çıkar.
- Daha önce bozulmuş glukoz toleransı olan ya da bozulmuş açlık glukozu tanısı konulmuş bireylerde sıklıkla görülür.
- İri bebek doğurmuş olan (4 kg dan daha fazla) kişilerde rastlanır.

- Hatalı beslenme alışkanlıkları olan ve HDL kolesterol düzeyi (35 mg/dl veya trigliserid düzeyi (250 mg/dl) olan şahıslarda bulunur.
- İnsülin eksikliğine yol açabilen başka hastalığı olan bireylerde meydana gelir [3, 14-16].

1.3. İnsülin

İnsülin, endoplazmik retikulum ribozomlarında ilk olarak proinsülin olarak sentez edilir. Proinsülinde A, B ve C polipeptid zincirleri 31 aminoasitten oluşan bağlayıcı peptidle bağlanmışlardır. İnsülin salınımını B hücrelerinden uyaran başlıca madde glukozdur. Glukoz B hücrelerinin zarındaki özel reseptörlerine bağlanır. Adenilat siklaz aktive edilerek cAMP oluşur. Böylece oluşan cAMP B hücrelerinin sitoplazmasındaki depolardan kalsiyum iyonlarının serbest bırakılmasını ve hücre membranının hücre dışı kalsiyuma karşı geçirgenliğini artırır. Hücre içi ikinci haberci olarak fonksiyon yaparak B hücrelerinde, hücre içi mikrotübül sistemini etkileyen kalsiyum iyonlarıdır. Proinsülinde bağlayıcı peptid ve C polipeptid zinciri ayrılır. Derhal kana geçen insülin, beynin büyük bir bölümü ve eritrositler dışında bütün dokularda etkisini gösterir [17].



Şekil 1.1. İnsülinin yapısı ve biyosentezi^[17]

1.3.1. İnsülinin Tanımı

İnsülinin sentez ve salgılanması pankreasta meydana gelir. İnsülin hormonu karbohidrat metabolizmasının düzenlenmesinde etkilidir. Dış salgı yapan epitelyum hücrelerinin oluşturduğu alveoller arasında, zengin kapiller ağa sahip pankreasın langerhans adacıkları bulunur. İnsanda 1-2 milyon kadardır [18].

İnsanda bu adacıklarda yer alan hücreler antikör ve immünofloresan işaretleme teknikleriyle mikroskopik incelemelerde 4 tipe ayrılmıştır. Bu hücre tipleri ve salgıladıkları hormonlar şunlardır:

- A hücreleri: Glukagon salgırlar (α_1 ya da α_2 hücreleri de denir.)
- B hücreleri: İnsülin salgırlar (β hücreleri)
- D hücreleri: Somatostatin salgırlar (α_1 hücreleri)
- F hücreleri: Pankreatik polipeptid salgırlar (PP hücreleri)

Bu adacıklarda 4 hücre tipi dağınık olarak bulunur. B hücreleri en çok bulunandır (% 50-60) ve adacığın ortasında yer alırlar. İkincisi A hücreleridir (% 20-25), B hücrelerinin etrafını çevirirler. D hücreleri en dışta bulunurlar. (% 10) F hücrelerinin sayısı genellikle azdır. Ancak pankreasın baş kısmına doğru olan bölümde F hücreleri, A hücrelerinden daha fazladırlar. Komşu hücreler birbirinin sekresyonunu da etkilerler. Mesela D hücrelerinden salgılanan somatostatin; A ve B hücrelerinden salgılanan glukagon ve insülini inhibe eder. Bu iletişimin de hücreler arasındaki yarık bağlantılardan sağlandığı sonucuna varılmıştır [19].

1.3.2. İnsülinin Biyofonksiyonu

Karbohidrat, yağ ve proteinlerin vücutta depolanmasını sağlayan anabolik bir hormon fonksiyonunu gören insülin dir. Yağ ve protein metabolizması için aynı önemi taşımakla birlikte, kan glukoz düzeyine bağılı olarak salgılanması ve eksikliğinde diyabet oluşması karbohidrat metabolizması üzerine olan etkisini ön plana çıkarmaktadır [20].

1.3.3. İnsülinin Etki Mekanizması

Bazı bulgular insülin-reseptör etkileşmesinin hücre içi cAMP artışına neden olduğunu gösterse de insülinin birçok etkilerinin hücrede cAMP bulunmadığı koşullarda da

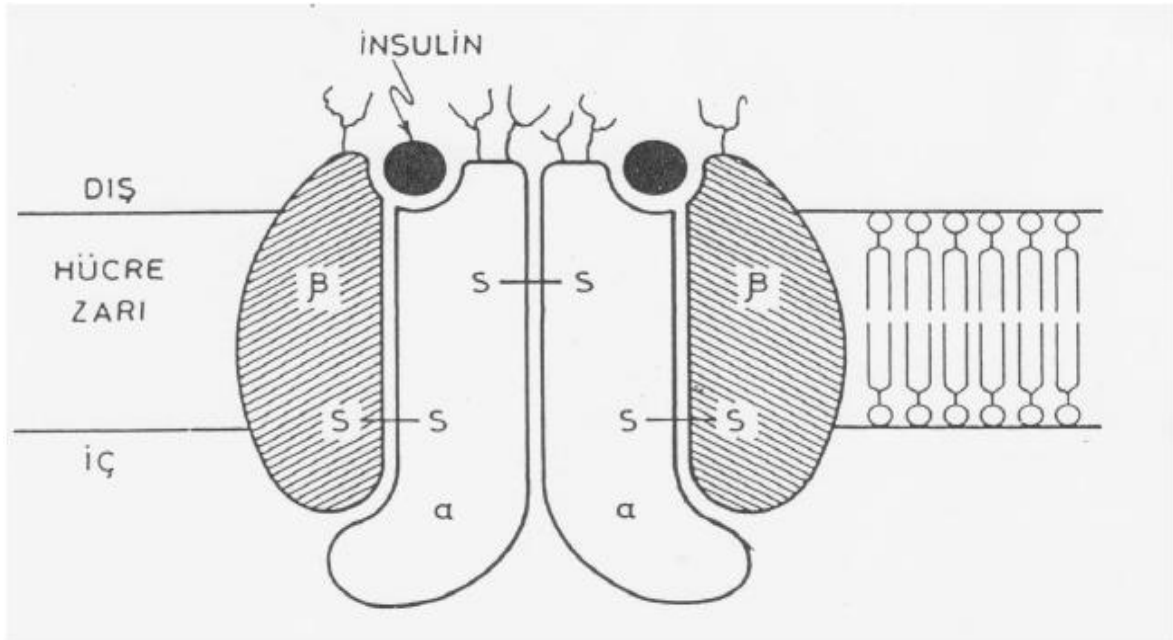
ortaya çıktığı bilinmektedir. Böylece insülin etkisinin kimyasal mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Ancak hedef hücrelerinin membranında ya da içinde büyük bir reseptör proteine bağlandığı bilinmektedir.

İki alfa alt birimi hücre zarının dışında, iki alt birimi de hücre zarının içine geçmiş ve hücre sitoplazmasına doğru kabarmış olarak bulunan insülin reseptörleri birbirine disülfid köprüleriyle bağlanmış 4 alt birimden meydana gelir. İnsülin hücre dışındaki alfa alt birimlerine bağlanarak beta alt birimleri otofosforilasyona uğrar.

İnsülinin reseptörlerine bağlanışını takiben vücuttaki hücrelerin yaklaşık % 80'i glukoza karşı ileri derecede geçirgen duruma gelir. Ayrıca hücre zarının aminoasitlerin çoğuna ve potasyum ile fosfat iyonlarına karşı geçirgen hal almasını sağlar.

İnsülinin daha sonra yavaş etkileri gözlenir. Bu etkiler, saatler hatta günler boyu sürer. Söz konusu durum mRNA'lar üzerinden protein sentezidir [21].

İnsülin salgılandıktan 10 dk sonra kandan alınır. Kan şekerinin kontrolü mekanizmasında insülinin çabuk salgılanması kadar inaktivasyonunun hızı da önemlidir [20].



Şekil 1.2. İnsülin reseptörü^[19]

1.3.4. Karbohidrat Metabolizmasına Etkisi

Kan glukoz seviyesini düşürmesi insülinin en belirgin etkisidir. Bu etki: Glukozun hücre dışı sıvılardan hücre içine alınmasını sağlayıp bunun yanında karaciğer tarafından hücre dışı sıvıya daha fazla glukoz verilmesini önleyerek kendini gösterir [21].

İnsülin, karaciğer, kalp kası, iskelet kası, düz kaslar, meme bezleri, yağ dokusu, lökositler, fibroblastlar, hipofiz bezi (muhtemelen hipotalamus) ve pankreas A hücrelerine glukozun girişini kolaylaştırma da etkilidir. Hipotalamus dışında, beyin, böbrek tubulusları, bağırsak mukozası, eritrositler ve B hücrelerine glukoz, insülinin kolaylaştırıcı etkisi yardımı olmadan girebilir [21].

1.3.5. Karaciğerde Glukoz Alımı ve Depolanmasına Etkisi

İnsülin karaciğerde:

- Hücrede glukoz fosforilasyonunu başlatır. Bunu da glukokinaz aktivitesini arttırarak yapar. Fosforilasyona uğrayan glukoz tekrar hücre dışına çıkma özelliğini yitirdiği için glukoz alımını bu şekilde hızlandırır.
- Glikojenin glukozla yıkılmasını sağlayan fosforilazı inhibe eder. Bunu karaciğerde gerçekleştirir. Böylece glikojenin yıkılmasını da önlemiş olur.
- İnsülin karaciğerde glikojen sentezini hızlandıran enzimlerin aktivitelerini arttırır. (Glikojen sentetaz dahil olmak üzere) Sonuçta 100 g kadar glikojen karaciğerde depolanabilir. (karaciğer kitlesinin % 5-6 sı kadar) Karaciğer yemekten sonra yükselen kan glukozunun % 60 kadarını tutar, böylece kan şekeri düşer, sonuçta pankreastan salgılanan insülin salgısını da inhibe etmiş olur. İnsülin salgılanmadığı zaman, karaciğerin kandan glukoz alımı durur. Böylece glukozdan glikojen depolanması olmaz. Tam tersine glikojeni glukoz fosfata çeviren fosforilaz aktif hale geçer. Glukoz fosfataz da glukoz fosfattan, fosfat kökünü ayırarak serbest kalan glukozun kana dönmesini sağlar [19].

İnsülin karaciğerde, glukozun yağ asitlerine çevrilmesini de hızlandırır. Böylece glukozdan gelişen yağ asitleri kana geçerek yağ dokusunda depolanır. İnsülin karaciğerde glikojeni de inhibe etme özelliğine sahiptir [22].

1.3.6. Yağ Metabolizmasına Etkisi

Glukoz tüketimi vücut dokularında insülin etkisiyle artarsa, yağ tüketimi de kendiliğinden azalır. Bu etkiye yağ koruyucu etki denir. İnsülin yağ asit sentezini hızlandırır [21].

Karaciğerde yağ asit sentezini arttıran faktörler:

- Karaciğerde glikojenin fazla bulunması durumunda (% 5-6) glikojen yapımı oluşumu durdurulur. Karaciğerde glikojen yağ üretmek için kullanılır. Glukoz önce pirüvata glikolitik yolla çevrilir, daha sonra da pirüvat asetil-CoA ya dönüştürülür.
- Fazla glukoz enerji verici olarak kullanılır. Böylece sitrik asit siklusunda yoğun olarak izositrat ve sitrat iyonları meydana gelir. Bu iyonlar asetil-CoA'nın karboksilazı aktive ederek asetil-CoA'nın karboksilasyonunu sağlar.
- Lipoproteinler içerisinde kana verilen yağ asitlerinin büyük bir bölümü karaciğerde sentez edilir. Yağ dokusundaki lipoprotein lipazı aktive eden insülin dir. Böylece yağ asitleri yağ hücrelerine emilir ve yağ hücreleri içerisinde de trigliseritlere dönüştürülerek depolanır [21].

1.3.7. Yağın Yağ Hücrelerinde Depo Edilmesi

Yağ asitlerinin serbest bırakılmasını, kana verilmesini ve yağ hücrelerinde trigliseritlerin hidrolizine neden olan lipaz aktivitesini baskılayan insülin dir [18].

Ayrıca hücre membranından yağ hücreleri içine glukoz taşınmasını da insülin hızlandırır. Bu glukozun büyük bir kısmı, alfa-gliserofosfata dönüştürülür. Bu madde trigliseritleri (yağın yağ hücrelerindeki depo şekli) meydana getirmek için yağ asitleriyle birleşecek olan gliserolu sağlarken, bir kısmı da yağ asitlerinin oluşumunda kullanılır [18].

1.3.8. Protein Metabolizmasına Etkisi

İnsülin, aminoasitlerin kana absorbe olmalarını ve devamında proteinler şeklinde depolanmalarını sağlayıp, aminoasitlerin hücre transportunu kolaylaştırır. Yine benzer şekilde mRNA'nın hızını ribozomlarda arttırarak protein sentezini çoğaltır. Devamında aminoasitlerin protein olarak depolanmasını sağlar [21].

Karaciğerde, glikojenez hızını düşürür, bunu da glikojenezi hızlandıran enzim aktivitesini azaltarak yapar. Glikojenez hızını düşürmesi, protein katabolizmasını (lizozomlar yoluyla) inhibe eder, protein depolanmasını artırır [21].

Ayrıca, insülinin büyüme hormonu ile sinerjik etkiye sahip olduğu görülür. Bu da aminoasitlerin hücreye taşınmasını sağlaması ve protein sentezini hızlandırmasına dayanır. Deney hayvanında hipofizektomi yapılır ve pankreas da çıkarılırsa büyüme durur. Her ne kadar insülin ve büyüme hormonu ayrı ayrı verildiğinde büyümede hızlanma görülse de beraber verildiğinde büyümeyi daha fazla arttırdığı görülür. Sonuç olarak, her iki hormon aminoasitlerin hücreye alınmasını kolaylaştırmaktadır [20].

1.3.9. Kas Metabolizmasına Etkisi

Normal durumlarda kas dokusu enerji ihtiyacını glukozdan değil, yağ asitlerinden sağlar. Bunun sebebi, dinlenme halinde kas zarının insülinle uyarılmadığı için glukozu çok az geçirgen olmasıdır. İnsülinin kas hücrelerine giremeyecek kadar az olması öğünler arasında salgılanan insülinin az olmasına bağlıdır [22].

Ancak 2 özel durum vardır ki glukoz tüketimi çok olur.

1. Ağır egzersiz: Bu şekilde insüline ihtiyaç duyulmadan glukoz tüketilir. Egzersiz yapan kas lifleri insülin yokluğunda bile glukozu geçirgen hale alırlar [18].
2. Besin alımı zamanı: Kan glukoz düzeyinin artmasına bağlı olarak pankreasta yoğun miktarda insülin salgılanır. Artan insülin, glukozun kas hücreleri içine hızla taşınmasına vesile olur. Bu sırada da kas hücreleri enerji kaynağı olarak glukozu yönelir [18].

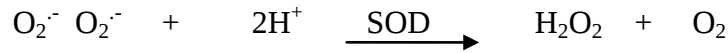
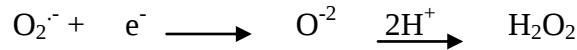
Aktivite gösterilmediği durumlarda kaslardaki glukozun büyük bölümü glikojen halinde (% 2-3) kadar depo edilir. Ancak oksijen yokluğunda glikojen, glikolitik yolla laktik aside yıkılır [22].

Bununla beraber beyin dokusunda glukozun kullanımı yönünde insülinin ya çok az yada hiç etkisi yoktur. Beyin ancak belli konsantrasyondaki glukozu alabilir. Eğer kan glukozu % 25-50 mg'a inerse şuur kaybı, koma gibi risklerin görüldüğü hipoglisemik şok gelişir [19].

1.4. Serbest Radikaller ve Oksidatif Stres

Serbest radikaller, son yörüngelerinde paylaşılmamış elektron içeren molekül ya da atomlardır. Elektronların bu dizilimi kararsız olduğundan, radikaller hızlı bir şekilde diğer moleküllerle veya radikallerle reaksiyona girerek kararlı bir konfigürasyon oluşturmaya çalışırlar. Serbest radikaller somatik hücrelere ve bağışıklık sistemine saldırırlar.

Oksijen molekülü canlılığın temel kaynaklarından birini oluştururken, reaktif oksijen türlerinin kaynaklarını da meydana getirirler. Süperoksit anyonu (O^{*-2}) oksijen molekülünün bir elektron alarak indirgenmesiyle oluşur. Eşlenmemiş elektron içermesiyle hem güçlü bir oksidan, hem de fazla reaktif olma özelliği göstermez [23, 24]. Süperoksit radikalının indirgeyici ve oksitleyici yönü vardır. En önemli özelliği ise, hidrojen peroksit kaynağıdır ve geçiş metali iyonlarının indirgeyicisidir [24].

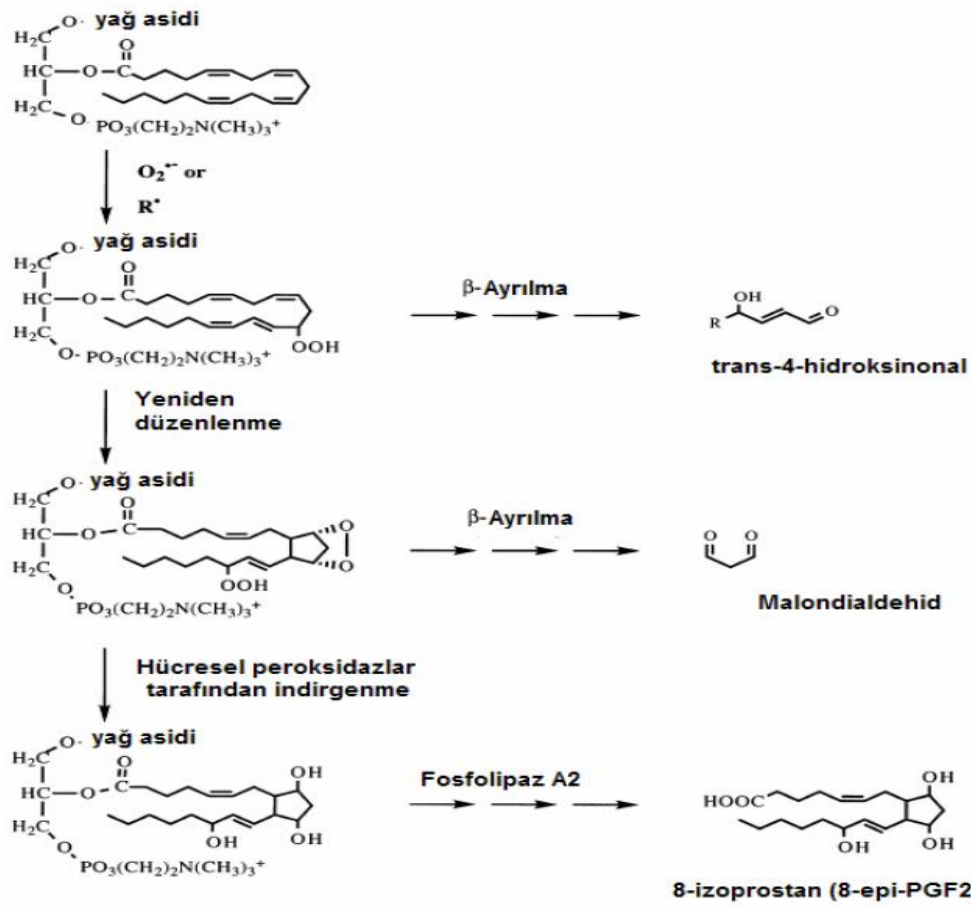


Süperoksit radikali, yarı radikal özellikli bir molekül (yapısında eşlenmemiş elektron bulunduğu için radikal özellik göstermez) olan hidrojen peroksit (H_2O_2), süperoksit dismutaz enzimi tarafından çevrilir [25]. Normalde hücreye zarar vermezken, hücre ortamında kalmaları ile birlikte Cu^{++} ve Fe^{++} gibi metal iyonu varlığında hidroksil (OH) radikalının en önemli kaynağını oluştururlar [26]. Böylece hidrojen peroksit (H_2O_2), karbohidrat, yağ, protein ve kalıtsal materyale zarar verecek hale gelir. Ayrıca doymamış yağ asitlerine ve membran lipoproteinlerine yaptığı etkilerle hücre hasara sebep olur [23, 27].

Hidroksil radikali, her zaman çok toksik ve tehlikeli olarak kabul edilir. Serbest radikaller içerisinde en reaktif olma özelliği gösterir. Vücuttaki her molekülü okside edebilir [23]. Hidroksil radikalının sebep olduğu hasarlar içerisinde en önemlisi, lipid peroksidasyonudur. Hücre zarının su içermemesiyle hidroksil radikalının başlıca hedefini yağ asitleri oluşturur. Zar lipidlerinin peroksidasyonu sonucu zar yapısı bozulur ve geçirgenliği artar. Bu durum hücre ölümüne kadar gider [26, 27].

Lipid peroksidasyonu, bir serbest radikal reaksiyonudur. Doymamış yağ asitlerinin moleküler oksijen veya diğer reaktif oksijen türleriyle birleşmeleriyle gerçekleşir. Lipid

peroksit molekülü, yağ asidi zincirinden H^+ atomları koparılarak meydana gelir. Yağ asidi zincirinin doymamış çift bağ sayısı ne kadar fazla olursa, hidrojen bağlarının koparılması da o kadar kolay olur ve peroksitlerin miktarı artar. Reaktif oksijen moleküllerinin ilk tercihleri arasında yer alan özellikle hücre zarı ve organelleri yapısında yoğun olarak bulunan doymamış yağ asitleridir [28]. Bu olay hiperglisemi ile daha fazla artış gösterir. Lipit peroksidasyonu sonucunda, önemli yapısal ve fonksiyonel bozukluklar gündeme gelir [28, 29].



Şekil 1.3. Yağ asidinin otooksidasyonu sonucu parçalanma ve sekonder ürünlerin oluşumu [28, 29].

Malondialdehid (MDA) ve 4-hidroksinonenal (4-HNA) gibi peroksidasyon ve hidrokarbon gazları gibi sekonder ürünlerinin miktarları bulunarak, lipid bileşimindeki doymamış yağ asitlerinin azalışları belirlenir, böylece lipid peroksidasyonun hücre ve dokularda yaptığı hasar ve oluşma süreci tespit edilebilir.

Hücre içinde fizyolojik ortamda süperoksit radikali ve beraberinde hidrojen peroksidin oluşması normal iken, antioksidan savunma sisteminde bulunan oksijen türlerinin azalması serbest radikalleri artırır. Ayrıca fagositik hücrelerdeki solunum patlamaları, mitokondriyal solunum zinciri, lizozomal ya da membrana bağlı oksidaz aktiviteleri gibi fizyolojik şartlarda gerçekleşen pek çok hücresel durumlar, serbest radikal oluşumunu arttıran olaylardır [30]. Bununla beraber ağır egzersiz, antibiyotikler, sigara kullanımı, hava kirliliği, radyasyon, ultraviyole ışınları gibi çevresel faktörler ya direkt ya da hücre içi metabolizma ve detoksifikasyon esnasında radikallere dönüşerek serbest radikallerin artışını hızlandırırlar [31, 32].

1.4.1. Serbest Radikallerin Etkileri

1.4.1.1. Nükleik Asitlere Etkileri

Serbest radikaller DNA'yı etkileyerek sakkarit halkalarındaki kopmalar sonucu hücrede mutasyona neden olurlar. Böylece bazlarda modifikasyonlara bağlı transkripsiyon hataları oluşur. Ayrıca zincir kırılmaları neticesinde proteosentezde inhibisyonlara neden olur [33-37]. Hidrojen peroksit ise, zardan kolay geçip hücre çekirdeğine ulaşarak DNA hasarı oluşturur. Fonksiyon bozukluğu sonucu hücre ölüme gider [38, 39].

1.4.1.2. Karbohidratlara Etkileri

Serbest oksijen radikalleri, bağ dokunun önemli bir bileşeni konumundaki hiyaluronik asit gibi karbohidratların parçalanmasına yol açar [40]. Hidrojen peroksit ve okzoaldehitler monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu meydana gelir. Açığa çıkan okzoaldehitlerin proteinlere bağlanabilme özellikleri vardır. Bundan dolayı antimitotik etki gösterip, kanser ve yaşlanmaya sebep olurlar [38].

1.4.1.3. Proteinlere Etkileri

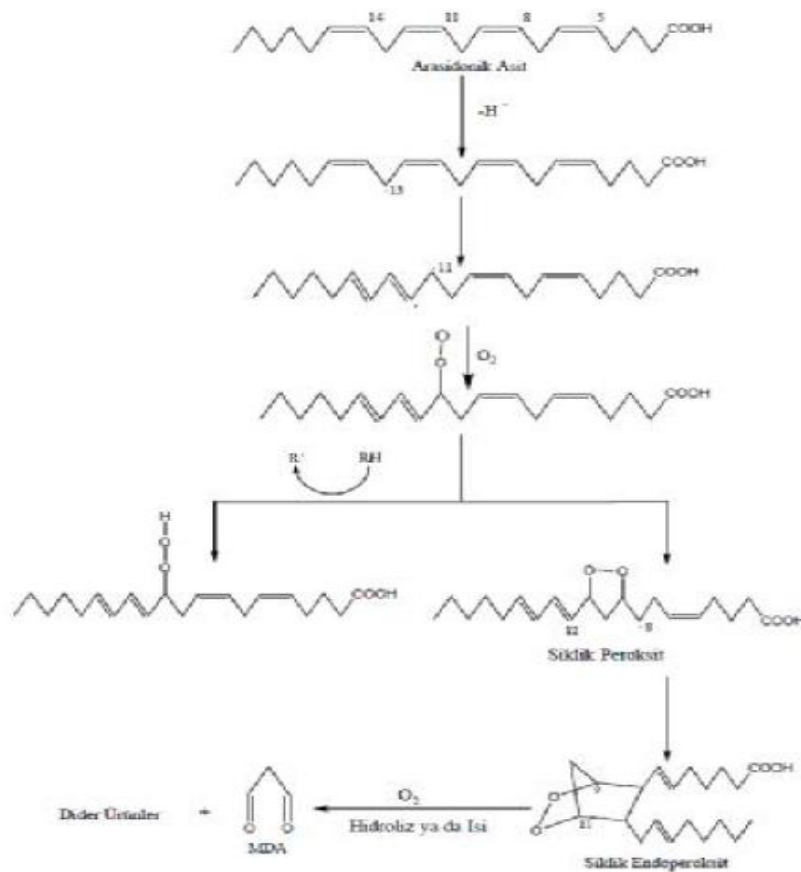
Proteinler aminoasit dizilişlerine bağlı olarak etkilenirler. Lipitlere oranla daha az hassasiyet gösterirler. Fenil alanin, histidin, metionin, triptofan, trozin ve sistein gibi aminoasitleri içeren proteinler doymamış bağ ve sülfür içerdiklerinden serbest radikallerle

etkileşimleri daha kolay olur. Yine disülfit bağı fazla olan immunoglobulin G ve albumin gibi proteinlerin üç boyutlu yapılarında bozulmalar meydana gelir [38, 41, 42].

1.4.1.4. Lipitlere Etkileri

Doymamış yağ asitlerine etkileriyle oluşan lipid peroksidasyonu, membran fosfolipitlerindeki doymamış yağ asitlerinin oksidasyonuna neden olarak, membran lipid yapısını değiştirip hücre yapı ve fonksiyonunu bozması serbest radikallerin meydana getirdiği önemli bir zarardır [43].

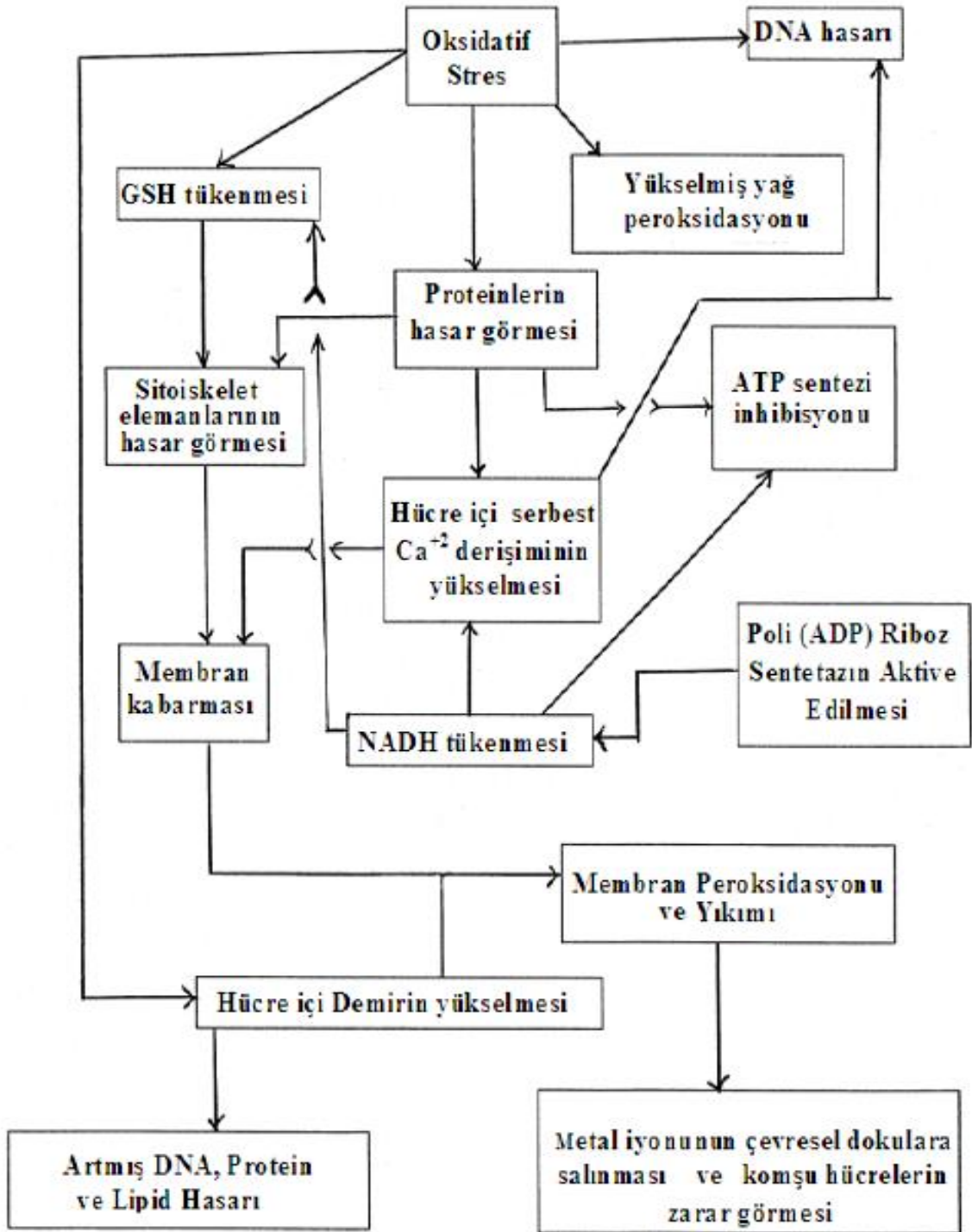
Biyolojik zarların yapısını lipit ve proteinler oluşturduğu için lipit peroksidasyonu lipitler kadar zardaki proteinlere de zarar verir [44].



Şekil 1.4. Araşidonik asidin otooksidasyonu mekanizması^[43]

Antioksidan savunma sistemi, serbest radikallerin artmasına bağlı olarak antioksidanların azalması sonucunda bozulur. Böylece oksidatif stres ve oksidatif hasar

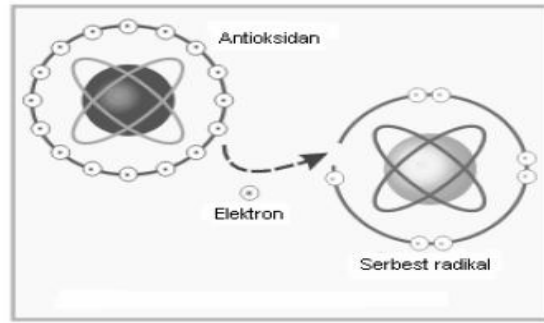
oluşturur [45-48]. Gerek oksidatif stres gerekse de oksidatif hasar sonucunda, vücutta yangı, yaşlanma, mutagenез, kalp damar hastalıkları, alzheimer, karaciğer, sindirim sistemi, hipertansiyon, ürolojik, immünolojik, nörolojik hastalıklar, göz ve akciğer hastalıkları ve ayrıca diyabetin oluştuğu görülmüştür [49].



Şekil 1.5. Oksidatif stresin etkileri^[44]

1.5. Antioksidanlar

Antioksidanlar serbest radikallerin etkilerini nötralize eden kanser, kalp hastalıkları ve erken yaşlanmaya neden olabilecek zincir reaksiyonlarını engelleyen moleküllerdir. Özellikle yaşlanmada, serbest oksijen hasarının rolünün gösterilmesini takiben, yaşlanmanın nasıl geciktirilebileceği ile ilgili antioksidan çalışmaları da artmıştır. Anti-aging, yaşlanmaya karşı önlemler almak demektir. Aktif tedbir alma ve koruyucu tıp hizmeti gerektirir. İnsan vücudunda antioksidan sistem çok sayıda oyuncusu olan bir takım gibidir. Ancak tüm oyuncularla oynandığında başarılı olunabilir [50].



Şekil 1.6. Antioksidanların serbest radikalleri nötralize etmesi^[50]

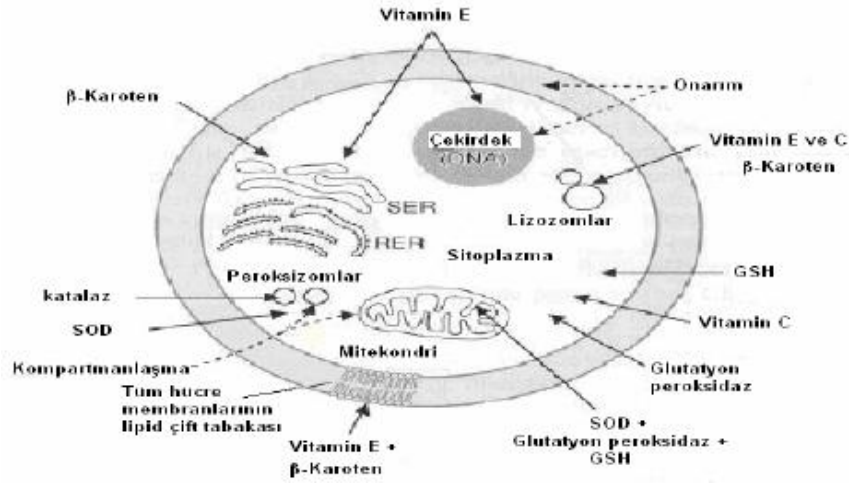
Serbest radikallerin meydana getirdiği hasarı önleyen mekanizmalar vardır. Bunlar antioksidan savunma sistemleri olarak ifade edilirler [43]. Antioksidan, oksitlenme özelliğine sahip substratlara göre düşük derişimlerdeki konsantrasyonlarda bile substratların oksidasyonunu geciktiren veya önleyen madde olarak ifade edilir [50].

Sentetik antioksidanların gıdalardaki kullanımı 1940'lı yıllarda BHA “(Butylated hydroxyanisole) ve gallik asidin esterlerinin oksidasyonu önlediklerinin anlaşılmasıyla başlamıştır. Demir ve bakır gibi transisyon metallerinin zararlı etkileri, sitrik asit (CA), etilendiamintetraasetikasit (EDTA) veya onların türevlerine metal deaktivatör veya kelat ajanı olarak etki ettikleri ondan sonra bulunmuştur. Baharat ve otlar, çok eski zamanlardan beri lezzet artırıcı maddeler olarak kullanılmasına rağmen, antioksidan aktiviteleri ilk defa 1943'te Dubois ve Tressler tarafından açıklanmıştır. 1954'te ABD'de BHT (Butylated hidroksytoluene)'nin gıdalarda kullanılmasına müsaade edilmiştir. Tersiyer bütıl hidrokinon (TBHQ) 1972'de ticari ölçüde kullanılmaya başlanmıştır. Sentetik antioksidanların muhtemel karsinojenik etkileri büyüyen bir tepkiye neden olmaktadır. Çok

sayıdaki ülke BHA'nın gıdalarda kullanılmasına izin vermemektedir. Bu yüzden sentetik antioksidanların yerine doğal antioksidanların kullanımı için genel bir istek mevcuttur. Ayrıca antioksidan oksijen konsantrasyonunu azaltır, böylece hidroksil radikallerini temizler. Aynı zamanda geçiş metal iyonlarını bağlayıp etkisizleştirerek nonradikal ürün olan alkollere dönüşümünü sağlar [51].

Antioksidanlar etkilerini iki şekilde gösterirler:

1. Serbest radikal oluşumunu önleyerek, [51, 52]
 - ✓ Başlatıcı reaktif türevlerini uzaklaştırıcı
 - ✓ Katalitik metal iyonlarını uzaklaştırıcı
2. Oksijeni uzaklaştırıcı veya konsantrasyonunu azaltıcı etkiye sahiptirler. Oluşan serbest radikalleri etkisiz hale getirerek, [52-55]
 - ✓ Süpürme veya Toplama Etkisi (Scavenging): Reaktif türleri etkileyerek onları tutarlar veya daha zayıf bir moleküle dönüştürürler. Antioksidan enzimler ve mikromoleküller bu yolla etkilerini gösterirler.
 - ✓ Söndürme veya Bastırıcı Etkisi (Quenching): Reaktif türler ile etkileşip onlara bir hidrojen ekleyip inaktif hale dönüştürürler. Vitaminler, flavonoidler bu şekilde etkilerini gösterir.
 - ✓ Zincir Reaksiyonlarını Kırma Etkisi (Chain Breaking): Reaktif türlerini ve zincirleme reaksiyonunu başlatacak diğer maddeleri (hemoglobin, serüloplazmin ve ağır minareler) oksidanları kendilerine bağlar ve inaktive ederler.
 - ✓ Onarma Etkisi (Repair): Oksidatif hasar gören biyomolekülü onarırlar.
Antioksidanlar gıdalarda ve bunları tüketen insanlarda çeşitli formlarda bulunurlar.
 - ✓ Doğal antioksidan olarak vücutta ve gıdalarda görev yapan enzimler (antioksidan enzimler).
 - ✓ Gıdalarda bulunan ve gıdaları tüketerek alınan antioksidanlar (doğal/diyet antioksidanlar).
 - ✓ Tedavi amacıyla tablet v.b. formlarda dışarıdan alınmak koşuluyla sağlanan antioksidanlar (antioksidan ilaçlar).
 - ✓ Dışarıdan gıda koruyucusu olarak katılan antioksidanlar (katkı maddesi koruyucu antioksidanlar) [53, 56] .



Şekil 1.7. Antioksidanların hücrel etki mekanizmasının şematik gösterimi^[53]
(SOD: Süperoksit dismutaz, GSH: Redükte glutatyon)

Antioksidanların Özellikleri:

Fizyolojik olarak zararsız olmalıdırlar. Yağ veya yağlı ürünlerin kokusuna, tadına ve görünüşüne etki etmemelidirler. Yemeklerin pişirilmesi sırasında yağa ve bununla hazırlanmış besinlere etki etmemeli ve aktif kalmalıdırlar. Yağda yeteri miktarda çözünmeli ve yağla karışabilmelidirler. Küçük derişimlerde etkili olmalıdırlar. Kolay elde edilebilmeli ve aynı zamanda ucuz olmalıdırlar [51].

Antioksidanlar, oksidatif hasara yol açan oksijeni, süperoksit ve hidrojen peroksit radikalleri gibi aktif oksijen türlerini uzaklaştırma yoluyla veya lipid hidroperoksitlerini azaltmak koşuluyla antioksidatif aktivite gösterirler. Serbest radikalleri toplayıcı enzimler asıl antioksidan savunmayı sağlamaktadır. Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon redüktaz (GSH-Rd) glutatyon peroksidaz (GSH-Px) bu gruba giren enzimler içerisinde yer alırlar. Çinko, bakır ve selenyum gibi eser elementler bu enzimlerin görecekleri fonksiyonlar için gereklidir [44].

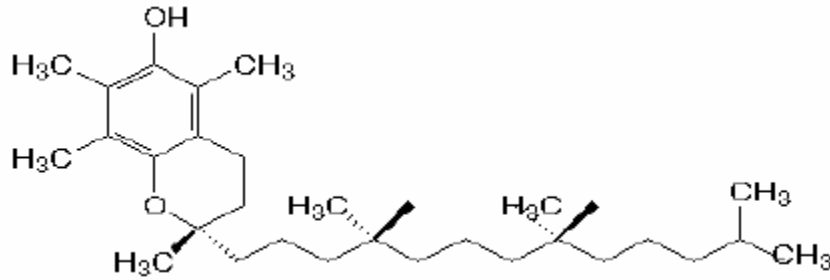
1.5.1. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar

1.5.1.1. Tokoferoller

E vitamini, dört tokoferol ve dört tokotrienol olmak üzere sekiz moleküler formda bulunur. Hücre membranlarını lipid peroksidasyonundan koruyan ve yağda çözünen bir antioksidandır. α -(alfa), β -(beta), γ -(gama), δ -(delta) tokoferoller içerisinde antioksidan

aktivite için gerekli hidroksil gruplarını içermektedirler. En önemli özellikleri, serbest radikallerin ve lipid peroksit radikallerinin (hidroksil grubunun hidrojenini lipid peroksit radikaline aktarma koşuluyla) hücrede oluşturduğu hasarı yok etmektir. Tokoferoller ısıya da oldukça dayanıklıdır [57].

Tokoferoller içerisinde α -tokoferol en fazla koruyucuya sahip olandır. Buğday, mısır, darı, pirinç gibi tahıllarda bol miktarda bulunur. Askorbik asit (C vitamini), turuncgiller, domates, yeşil yapraklı sebzeler (brokoli, ıspanak vb.) ve patates gibi sebze ve meyvelerde yüksek oranda bulunur [58-60]. Alfa tokoferolün reaktif oksijen türleriyle reaksiyona girmesi sonucunda, C vitamini, glutatyon, tioktik asit (α -lipoik asit)'in hücre sitosolünde bulunmasıyla ancak aktif hale geçer [61-63].



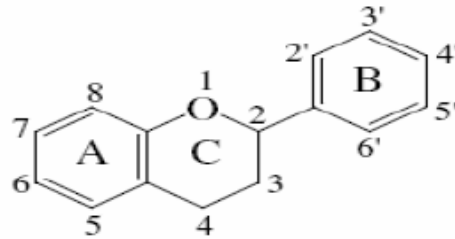
Şekil 1.8. Tokoferolün yapısı^[57]

1.5.1.2. Fenolik Bileşikler

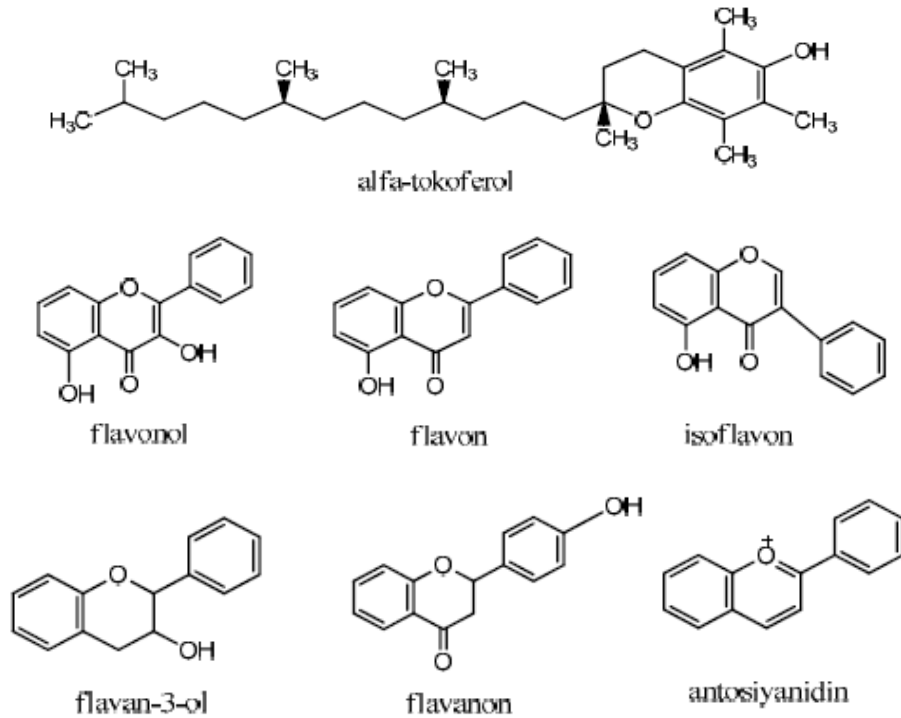
Bitkilerde yaygın olarak bulunurlar ve bitki metabolizmasında ikincil metabolit olarak bilinirler. Yapılarında en az bir aromatik halka veya daha fazla sayıda hidroksil grubu bulunduran kimyasal yapıları oluştururlar. Kendileri bir alt sınıf olan flavonoidler, antioksidan, antikarsinojenik aktivite ve gıda kalitesine etkilerinden dolayı önemlidirler. Polifenolik bileşikler serbest radikalleri önleyerek, metalleri tutarak ve lipid peroksidasyonunu engelleyerek potansiyel antioksidan işlevi görürler [64]. Bitki fenoliklerinin antioksidan kapasiteleri ve önemleri, özellikle redoks özelliklerinden kaynaklanır. Bu yönleriyle indirgeyici ajanlar, tekli oksijen önleyiciler, hidrojen vericiler ve metal şelatlayıcılar olarak görev görürler [65].

1.5.1.3. Flavonoidler

Flavonoidler, fenolik bileşiklerin alt sınıfı olup difenilpropanlardır. Flavonoidler birçok meyve ve sebzede yüksek oranlarda bulunan sarı-beyaz pigmentlerdir. Karbon iskeletlerini C6-C3-C6 karakterize eder. İki aromatik halka, üç karbonlu bir alifatik zincir ile temsil edilirler. Chalcone (çalkon), aurone, flavanon, flavon, dihidroflavanol, flavonol, flavan, antosiyanin, isoflavonoid, neoflavonoid, oligoflavonoid gibi farklı yapıda flavonoidler olarak sınıflandırılırlar. Flavonoidler antioksidan aktivitelerini, lipoksijenaz, siklooksijenaz ve ksantin oksidaz gibi enzimleri inhibe ederek, diğer antioksidanlarla etkileşime girerek, metal iyonlarıyla şelat oluşturarak ve süperoksit anyonları, lipid peroksit radikalleri ve hidroksil radikalleri gibi serbest radikalleri yakalamak suretiyle gösterirler [64].



Şekil 1.9. Flavonoidlerin C6-C3-C6 iskelet yapısı^[64]

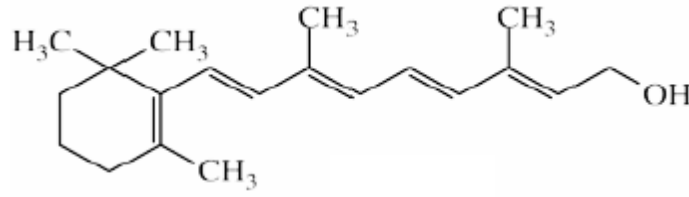


Şekil 1.10. Bazı önemli antioksidan bileşiklerin yapıları^[57, 64]

1.5.1.3. Karotenoidler

Karotenoid, bitkilerde ve bazı diğ er fotosentetik mikroorganizmalarda (yosunlar, bazı mantarlar ve bazı bakterilerde) bulunan pigmenttir. Karoten, $C_{40}H_{56}$ form ull  birbiriyle ilişkili birkaç bileşik için kullanılan bir terimdir. Kimyasal olarak karoten bir terpendir, sekiz izopren birimden biyokimyasal olarak sentezlenir. Karoten, fotosentez için önemli bir fotosentetik pigmenttir. Soğurduğu işığı klorofile aktararak fotosenteze katkıda bulunur. Karoten karaciğ erde depolanıp gerekli olduğu zaman A vitaminine d n şebildiğinden bir provitamin sayılır. Beta-karoten vücutta depolanarak A vitaminine de dönüştürülen bir kırmızımsı-turuncu pigment olup çok güçlü bir antioksidandır.

Ayrıca bitkilerde ve hayvansal dokularda bulunan yağda  z neabilen kırmızı- sarı pigment olarak da bilinir. Bazı meyve ve sebzelere renklerini verirler. Örneğin, havuç, domates, kayısı ve kavun. Karoten, karotendioksigenaz enziminin etkisi ile merkezdeki çift bağın kopması sonucunda A vitaminine dönüşür. Gıdalardaki karotenoidler α -karoten, β -karoten, likopen, lutein ve β - kriptoksantin olarak tanımlanan likopen türevi polienlerdir. Karotenoidler, özellikle ilerinden likopen, güçlü bir singlet oksijen süpürücü etkiye sahip olup hücrede ve diğ er vücut bileşenlerini serbest radikallerin saldırılarından koruyup, zincir reaksiyonlarının oluşumunu da engellemede etkilidir. Likopen, A vitaminine çevrilemez. Likopenin antikarsinojenik etkisinin birkaç mekanizma ile olduğu düşünülmektedir. Bunlardan birisi, hücre döngüsünün G_0 - G_1 evresinde kanserojen hücreleri inhibe ettiği görüşüdür. Bir diğ er görüş de, lipoproteinler ve DNA dahil önemli hücresel biyomolekülleri koruyarak karsinogenezi  nlediğidir. Likopenin kolesterol yapımında görev alan bazı enzimleri engelleyerek, kan kolesterol değerlerinin azalmasına yardımcı olduğu belirtilmektedir. Yine likopen, oksitlenmiş lipoproteinlerin damar duvarındaki olumsuz etkilerinin önlenmesinde rol oynar. Serbest radikallere karşı koruyucu etkisi vardır. Hayvanlar karotenoidleri sentezleyemezler ve onları beslenme yoluyla elde etmek zorundadırlar. Buna rağmen bu bileşikleri yaygın olarak ve genelde gösteriş amaçlı kullanırlar. Örneğin, flamingo ve somon balıklarının pembe renkleri, istakozların kırmızı renkleri karotenoidlere bağlıdır. En yaygın karotenoidler likopen ve A vitamininin öncülü olan β -karotendir [64, 65].

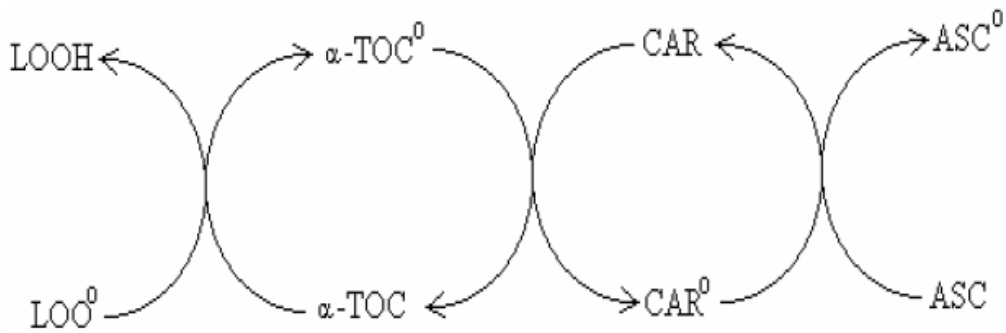


Şekil 1.11. β -karotenin yapısı^[65]

1.5.1.4. C Vitamini

Askorbik asit olarak bilinen C vitamini bitkilerin yaprak kısımlarında, meyvelerde bulunur ayrıca hücrede sitosolde yer alır. Biyolojik sistemlerde de önemli indirgen ajanlardan biri olarak bilinir. Örneğin, demirin emiliminde enzimatik olmayan bir yolla enzimatik rol oynar. Midede, ferri demiri, ferro demire indirgeyerek emilimini sağlar [66, 67]. Kloform, eter gibi organik çözücülerde çözünmez, sulu solüsyon veya sıvı ortamlarda oksijen ile raksiyona girerek oksitlenir.

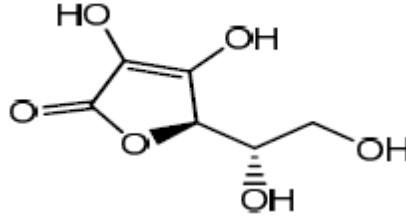
Elektron vererek lipit peroksidasyonunun zincir reaksiyonunu durdurma özelliği vardır. Serbest radikalleri de hücre membranına girmeden yok eder. Bunu da, Singlet oksijeni gidererek, lipit peroksidasyonu ile oluşan peroksit serbest radikalini süpürerek, α - tokoferol radikalini α -tokoferole indirgeyerek gerçekleştirir. Aynı şekilde askorbik asit türevleri de metabolizma için önem teşkil eder [64].



Şekil 1.12. Askorbik asit, karotenoidler ve tokoferollerin oksidasyonuna karşı lipitlerin korunmasındaki sinerjik etki. (LOOH: Lipit peroksit, TOC: Tokoferol, CAR: Karotenoid, ASC: Askorbat)^[66]

İnsan vücudu glukozu, C vitaminine dönüştüren enzime sahip olmadığı için esansiyel olarak dışarıdan almak zorundadırlar [68]. Vücudun ihtiyacı olan miktar günlük 60 mg'dır. Oysa sigara içenlerde bu oran 100 mg'a kadar çıkar [69, 70]. Eksikliğinde

iştahsızlık, yorgunluk, yara iyileşmesinde gecikme, büyümede duraklama, anemi, enfeksiyonlara karşı direncin azalması, eklemlerde şişmeler, ateş, kanamalar, kemik kırılmaları görülür [70].



Şekil 1.13. Askorbik asidin yapısı^[64]

1.5.2. Enzimatik Antioksidanlar

1.5.2.1. Süperoksit Dismutaz

Süperoksit dismutaz (SOD) antioksidanlar içerisinde en önemlisini oluşturur. Yapılan çalışmalar sonucunda oksijenli solunum yapan canlılarda olduğu belirlenmiştir. Bu enzim kararlı bir yapıya sahip olup eritrositlerin ve beyin hücrelerinin mitokondri matriksinde yer alır. Süperoksitin hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüşümünü katalizler [31, 63, 71].



1.5.2.2. Katalaz

Esas olarak peroksizom olmak üzere endoplazmik retikulum ve sitosolde yoğun olarak bulunur. Karaciğer, böbrek, kalp kası, çizgili kaslar ve eritrositlerin sitoplazmasında yüksek aktivite göstermektedir. Asıl görevi hidrojen peroksiti, oksijen ve suya dönüştürmektir. Hem peroksidaz aktivitesine sahiptir, hem de hidrojen peroksiti elektron verici bir substrat şeklinde, diğerini de oksidan veya elektron alıcısı olarak kullanabilme özelliğine sahiptir [41].



Hidrojen peroksit gibi küçük moleküllere karşı konulup, oluşabilecek hasarın engellenebilmesi, katalazın indirgeyici aktivitesiyle engellenebilir. Bunun tam tersine büyük moleküllü lipid hidroperoksitlerine etki etme özelliği yoktur [72].

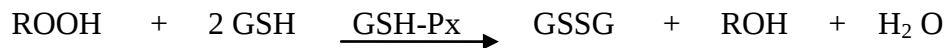
1.5.2.3. Glutasyon Redüktaz

Glutasyon redüktaz, okside glutasyonun (GSSG) redükte formuna (GSH) indirgenmesinde rol oynar. Ayrıca bu enzim, NADPH'a bağlı enzim olma özelliği taşımaktadır [73].



1.5.2.4. Glutasyon Peroksidaz

Hücre içi hidroperoksitlerin yok edilmesinden sorumlu antioksidan enzimler içerisinde en etkin olanıdır. Hidrojen peroksiti (H_2O_2) suya çevirerek methemoglobin oluşumunu engelleyip, membran lipidlerini peroksit anyonuna karşı koruyup hücre membranı bütünlüğünden sorumlu enzimdir ve E vitamini ile beraber çalışır. Tetramerik yapıda olup, dört selenyum atomu ihtiva eder. Büyüme, gelişme ve üreme için gerekli bir iz element olan selenyum yapılarında bulundurulmasıyla bilinir. Selenyumun eksikliğine bağlı olarak bu enzimin aktivitesinin azaldığı tespit edilmiştir [73].



1.5.3. Selenyum

Lipitlerin oksidasyonu sonucunda oluşan peroksitlerin yıkımında rol oynayan, vücudun en önemli antioksidan enzimi olan glutasyon peroksidaz (GSH-Px)'ın bir komponenti olması nedeniyle önemlidir. Bu yönüyle hücre zarlarının bütünlüğünün sağlanması ve korunmasında etkin görevler görür.

Selenyum, organizmada eser miktarda bulunduğu için dışarıdan alınması gerekir ve belli bir sıra ile topraktan bitkilere, hayvanlara ve insanlara geçer. Bitkilerde selenometionin, se-metil-selenometionin, selenosistin ve selenosistein şeklinde bulunurken, hayvan dokularında genellikle selenometionin ve selenosistein formunda bulunur [74].

Düşük konsantrasyonlarda vücut için esansiyel olan bu ametalin yüksek konsantrasyonlarda ise toksik olduğu bilinmektedir. Temelde antioksidan fonksiyonuyla bilinen iz elementtir ve vücutta birçok enzimin kofaktörüdür. Selenoprotein-P'nin de dahil edildiği pek çok metabolizmada etkin görevler görmesiyle bilinir [74].

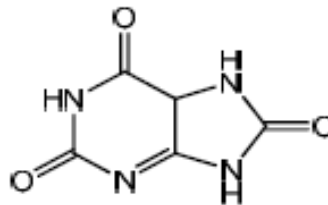
1.5.4. Koenzim Q

Koenzim Q: Özellikle kanser ve belli nörolojik hastalıklara olan pozitif etkileriyle önemli bir antioksidandır. Vücut tarafından üretilir veya diyet yoluyla da alınabilir.

Ayrıca mitokondride elektron transport zincirinin bir parçası olmasının yanı sıra koruyucu bir antioksidandır. Bunu da düşük derişimlerde hücre zarında ve plazmada lipid peroksidasyonunu engelleyip oksidatif stresin oluşumunu önleyerek gerçekleştirir [75, 76].

1.5.5. Ürik Asit

İnsan serumundaki serbest radikallerin % 60'ının temizlenmesini sağlar ve pürin nükleozidleri olan adenoazin ve guanozin katabolizmasının temel ürünüdür [77, 78]. Etkin bir radikal tutucu olarak bilinmektedir [79]. Metal bağlatıcıdır ve serbest radikal temizleyicidir [77].



Ürik asit

Şekil 1.14. Ürik asidin yapısı^[77]

1.5.6. Transferrin ve Laktoferrin

Laktoferrin kimyasal özellikleriyle bir β -globin olan transfferine benzerlik gösterir. Laktoferrin ve transfferinin ikisinde demir bağlarına sahiptir. Buna rağmen bazı farklılıklar bulunur. Örneğin, laktoferrin düşük pH da transfferinden demir bağlamak yönünden daha aktiftir. Demiri kırmızı hücrelere transfer edemez fakat makrofajlara daha hızlı ve aktif bir şekilde bağlanır [41, 75].

1.5.7. Haptoglobin (Hp)

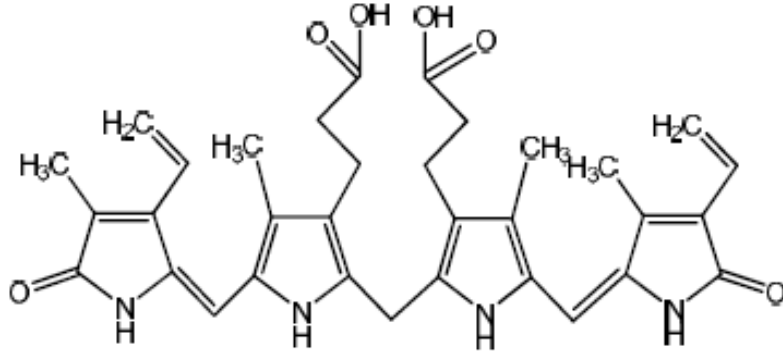
Kan dolaşımında serbest olarak bulunan haptoglobin alfa2-globin grubundan serum proteini olup, geri dönüşümsüz olarak hemoglobini bağlar. Eritrositlerden hemoglobin hücre dışı hemoliz sırasında salınır ve haptoglobine serbest hemoglobin dimerleri tümüyle bağlanır [80].

1.5.8. Seruloplazmin (Cp)

Seruloplazmin kan plazmasında bulunan alfa2-globindir ve total serum bakırının yaklaşık % 95'ini olarak oluşturur. Antioksidatif aktivitenin temeli, demirin iyonik durumunu düzenlemek ve toksik demir ürünleri oluşmaksızın demirin transferine katılmaktır [80].

1.5.9. Bilirubin

Bilirubinin büyük bir kısmı ömrünü dolduran eritrositlerin parçalanmasından oluşur. Dolaşımdan karaciğer tarafından alınır, biyotransformasyona uğrar, devamında safra ve idrarla atılır. En önemli özelliği, insan safrasına sarı rengi veren pigment olmasıdır. Peroksit radikallerini toplayıp antioksidan sisteme katkı sağlamakla görev yapar [80].



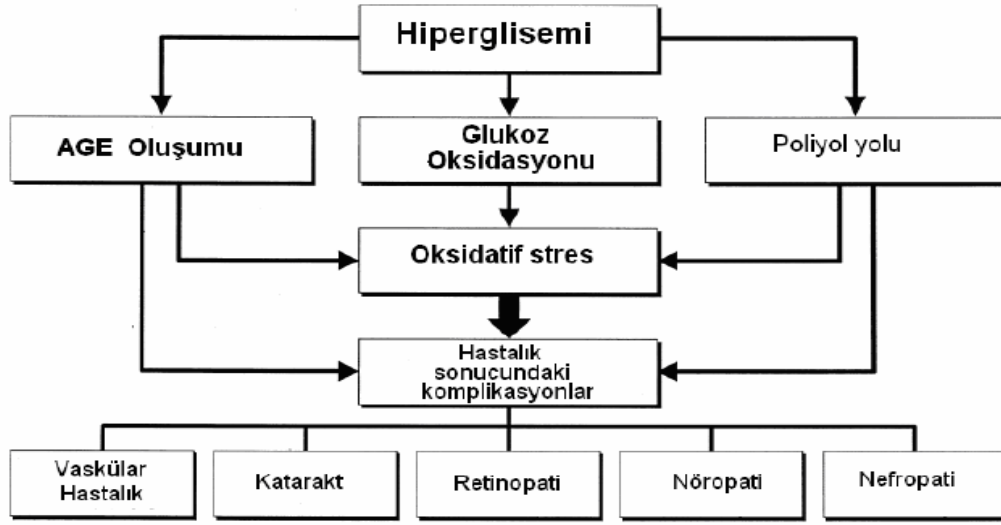
Şekil 1.15. Bilirubin yapısı^[80]

1.6. Diyabette Serbest Radikaller

Artan obezite, hareketsiz yaşam biçimi gelişmiş ülkelerde ve gelişmekte olan ülkelerde beslenme alışkanlıkları sebebiyle tip-2 diyabetin görülme sıklığını belirgin oranda arttırmasına rağmen, tip-1 diyabetin daha nadir olduğu sonucuna varılmıştır.

Bütün bu yönleriyle diyabet, dünya çapında artış gösteren kardiyovasküler mortalite, nöropati, nefropati ve retinopati gelişimiyle ciddi bir sağlık problemi oluşturmaktadır [81].

İnsüline bağlı diyabette (IDDM) ve insüline bağlı olmayan diyabette (NIDDM), lipid peroksidasyonunun komplikasyonsuz hastalarda dahi yüksek olduğu saptanmıştır [82, 83]. Ama artış gösteren oksidatif stresin ardındaki mekanizmalar net bir şekilde aydınlatılamamıştır. Serbest radikal oluşumunun hipergliseminin direkt sonucu olduğunu destekleyen çalışmalar vardır [84]. Düz kas ve endotel hücreleri glukoz içeren ortamda yüksek konsantrasyonda inkübe edildiğinde de serbest radikal oluşumu gözlenmiştir [85, 86]. Hiperglisemi ile oksidatif stres arasındaki ilişki in vivo çalışmalarla desteklenmiştir [87]. Elde edilen veriler ancak süperoksit artışını ya da azalan antioksidan durum karşısında serbest radikallerin üretimini arttıran birbiriyle alakalı mekanizmaları belirtmektedir [88, 89]. Bu mekanizmalardan, glikasyon ve ürünlerinin (AGE) [90, 91], poliyol yolunun aktivasyonunun oluşumu vardır [88, 92, 93].



Şekil 1.16. Diyabetlerde oksidatif stresin artışına bağlı olarak meydana gelen olumsuzluklar (AGE: ileri derecede glikasyon ve ürünlerin oluşumu) ^[93]

1.7. Streptozotzin (STZ)

STZ, *Streptomyces griseus*'un küfünden elde edilen, $C_8H_{15}N_3O_7$ formülüne sahip kimyasal özellik gösteren bir toksindir. STZ, antioksidan enzim sisteminin bulunmadığı pankreas beta hücrelerini oksidan etkisi ile tahrip edip insülin salınımını azaltır [94]. Glukozamin-nitrözüre içerir. Langerhans adacıklarındaki beta hücrelerinde insülin üretiminin yüksek seviyelerinde oluşan GLUT-2 glukoz taşıyıcı reseptörleri aracılığıyla hücreye alınır. NAD seviyelerinin azaltılması ve hücre içi serbest radikallerinin oluşturulması STZ'nin sitotoksik etkisi aracılığıyla (DNA'daki zincir kırılmaları da diğer bir görüştür) [95].

Pankreasın beta hücrelerinin NAD seviyeleri düşük olduğu için STZ saldırılarından kolayca hasar görürler [96]. GLUT-2 glukoz taşıyıcı reseptörleri kan beyin bariyerinde yoktur. Bu nedenle beyinde STZ'nin direkt etkisi yoktur.

STZ ile oluşturulan deneysel diyabet modeli en sık kullanılan yöntem olarak bilinir. İkinci sırada alloxan gelir. Alloxan 1/3 oranında ucuz olmasına rağmen daha fazla hayvanın ölümüne neden olur [97].

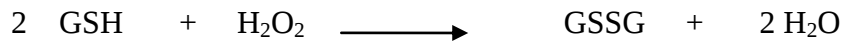
1.8. Malondialdehid (MDA)

Yağ asitleri hidrojen ve kendi üzerinde bir elektron kalacak şekilde parçalanır ve lipit radikalini oluşturur. Lipit radikali de oksijenle reaksiyona girerek Lipit peroksit radikalini oluşturur. Lipit peroksit radikali diğer doymamış yağ asitleriyle reaksiyona girer. Yine lipit peroksitler hidrojen atomlarıyla da reaksiyona girerek lipit peroksitleri oluştururlar. Lipit peroksitler devamında malondialdehid (MDA) ve 4-hidroksinonenal (4-HNA) gibi yıkım ürünlerine dönüşürler. Yıkım ürünleri DNA ve proteinlerle reaksiyona girebilir aynı zamanda mutajenik etki gösterir. Üç veya daha fazla çift bağa sahip yağ asitlerinin peroksidasyonu sonucu MDA oluşur ve lipit peroksidasyonu şiddetiyle orantılı şekilde artar. Spesifik değildir. Membran bileşenlerinin polimerizasyonuna ve çapraz bağlanmasına sebep olur [98-100].

MDA, reaktif oksijen türlerinin hücre zarıyla etkileşiminden kaynaklanan membran lipit peroksidasyonunun bir belirleyicisidir. Hücrede ve hücre zarında hasara, hücreler arası nükleus haberleşmesi bozukluğuna, kalsiyum ve diğer iyon taşıma sistemleri kaybına sebep olur [101]. Pek çok çalışmada, lipit peroksidasyonu ile diyabetik komplikasyonlar arasında ilişkinin olduğu ileri sürülmüştür. Bu sebeple lipit peroksidasyonunun kontrolü sağlanmalıdır [102-104].

1.9. Glutasyon (GSH)

GSH önemli bir hücre içi antioksidan olarak bilinir. Okside edilmiş şekliyle, indirgenmiş sülfidril gruplarının stabilizasyonunda, serbest radikallerin inhisyonunda ve askorbatın rejenerasyonunda görev yapar. Ayrıca glutasyon peroksidaz (GSH-Px)'ın kofaktörü olarak bilinir [105].



- Karaciğerde, glutamik asit, sistein ve glisin aminoasitlerinden meydana gelen, dokularda yaygın olarak dağılmış olan, indirgenmiş (GSH) ve oksitlenmiş (GSSG) şeklinde bulunan, epoksit, peroksit ve diğer serbest radikallerin yıkımlanması ile, zararlı bileşiklerin detoksifikasyonunda görev alan antioksidan etkili bir tripeptittir.

- Glutasyon, redükte halde sentezlenir. Sentez intraselüler ortamda gerçekleşirken, hidrolitik yıkımı gama glutamil transferaz ve peptidazlar ile hücre zarının dış kısmında gerçekleşir. Sentezi ATP'ye bağımlı olup GSH tarafından “feed-back” inhibisyona uğrar. GSH'ın yapısındaki sistein, sistationin yolunda S-adenozil metionin reaksiyonundan sağlanır. Bu reaksiyon ATP'ye karşı yüksek Km'e sahip olduğundan hipoksiden önemli ölçüde etkilenir. Bu nedenden dolayı hepatik oksijenizasyonundaki bir yetersizlik GSH sentezinde azalmaya yol açar.
- GSH'ın oksidasyonu hem non-enzimatik olarak hem de glutasyon peroksidaz (GPx) ile olur. Oluşan okside glutasyon (GSSG), pentoz fosfat yolundan sentezlenen redükte nikotinamid adenin dinükleotid fosfatı (NADPH) kullanarak glutasyon redüktaz (GR) ile redüklenir. Pentoz fosfat yolundaki bir aksama glutasyon metabolizmasına da zarar verir.
- GSH, radikallerin oluşturduğu hasara karşı hücreyi savunmada önemli görevler üstlenir. Koruyucu etkisini 3 yolla gerçekleştirir:
 - 1- Radikalleri, direkt olarak E vitaminine bağımlı olarak yok eder.
 - 2- Peroksidazlarla lipit peroksit radikallerini yok eder.
 - 3- Proteinlerin disülfid konumlarına tiol sağlayarak onları korur.

Hücrelerde GSH içeriğini etkileyen faktörler bu koruma oranını değiştirebilir. Hücreden hücreye GSH içeriği, hem sentez, hem de alım bakımından değiştiğinden, farklı hücrelerin oksidan strese karşı cevabı da farklıdır.

Glutasyon, eritrositte demiri Fe^{+2} durumunda korumaktan da sorumludur. Diğer bir görevi ise glutasyon-S-transferaz yardımı ile ksenobiotikler ve sitokrom p450'ye bağımlı oksidazlarca üretilen elektrofillerin detoksifikasyonudur.

Oksidasyon-redüksiyon reaksiyonları hücre fonksiyonlarının gerçekleşmesi için önemli reaksiyonlardır. GSH, güçlü bir nükleofil olup, radikallerle direkt reaksiyona girerek tiol içeren proteinleri ve diğer okside ürünleri indirger. Özellikle serbest radikallerce ve peroksitlerce oluşturulan hasara karşı hücresel cevapta önemli rol oynar [105].

1.10. Altın Çilek (*Physalis peruviana*)

Physalis peruviana (Goldenberry) olarak da bilinen altın çilek Solanaceae familyasına ait olup güçlü bir antioksidan bitkidir ve içerdiği meyve şekeri nedeniyle diyabetlilerin kan şekeri seviyesini düzenleyici bir rolü vardır. Halk arasında yer kirazı veya yer çileği olarak da bilinmektedir.



Şekil 1.17. Altın çilek

Çapı yaklaşık 2 cm. olan altın çilek taze iken doğal, kağıtimsı, sarımsı, bir kabuk ile kaplıdır ve yenilebilmesi için bu kabuğun çıkarılması gerekir. Tadı biraz mayhoş ve değişiktir.

Altın çilek, pürüzsüz, kolay şekil alan, parlak ve turuncu-sarı bir dış yüzeye sahiptir. Aynı zamanda, özü suludur ve içerisinde çok ufak açık sarı çekirdekleri var. Dinlendirildiğinde tadı tatlılaşan altın çilek taze olarak kurutuluyor ve tek başına tüketilebileceği gibi meyve, sebze salataları ve diğer ürünlerle de tüketilebilir. Tavsiye edilen tüketim günde 7-8 adettir. Zengin vitamin içeriği sayesinde zayıflamaya yardımcı olmakta, soğuk kış aylarında bol miktarda kullanılmaktadır. Ayrıca bağırsakların doğru çalışmasını sağlamaktadır.



Şekil 1.18. Altın çileğin kurutulmuşu

Türkiye’deki bazı altın çilek türleri, *Physalis alkekengi*, *P. philadelphica*, *P. angulata* ve *P. pubescen*.

Fide döneminde fazla nemi seven altın çilek, yetiştirme döneminde ise yüksek nemden hoşlanmaz ve yüksek neme bağlı olarak mantar hastalıkları artar, buna karşın kök bölgesinin düzenli olarak su alması gerekir.

Soğuğa karşı dayanıksız olan bir bitkidir. 10°C’nin altındaki sıcaklıklarda bitki gelişimi tamamen durur. Fide döneminde 18-20°C sıcaklıklarda iyi bir bitki gelişimi sağlanmasına karşın, özellikle çiçeklenme döneminde 30°C’nin üzerindeki sıcaklıkları sevmeyen ve çiçek dökümüne neden olur.

Physalis peruviana L. meyvesinin fizyokimyasal ve beslenme özelliklerini benimsetilip bunların insan üzerindeki yararlı etkileri gösterilip fizyolojik olarak aktif bileşenlerin ilişkisi tespit edilmiştir [106].

Yapılan başka bir çalışmada, *Physalis peruviana* meyvesinin 65°C’de kurutularak yapılan deneyler neticesinde, bilgisayar vizyonu ile iki fiziksel özelliği (renk ve büzülme) evriminin araştırılması gerçekleştirilmiştir. Bu görev için bir deneysel cihaz geliştirilip çalışma hacmi ve renk parametreleri evrimi görüntüleri ayrı ayrı saptanmıştır [107].

Sulu *Physalis peruviana* ekstraktının (PPWE) antioksidan aktivitelerini ve sıçanlarda hepatotoksisite (APAP) bağlı asetaminofene karşı koruyucu etkisi incelenmiştir. Antioksidan tahlilinde farklı modeller kullanılmış ve PPWE doza bağımlı bir artış göstermiştir. Bu çalışma sonucunda sıçanlarda APAP bağlı karaciğer hasarına karşı PPWE’nin güçlü antioksidan aktiviteye sahip olduğu görülmüştür [108].

Physalisin olası antidiyabetik, hipolipidemik ve antioksidan etkilerini araştırmak için tasarlanmış başka bir çalışmada ise, diyabetik sıçanlara günde tek bir seferde, 1 ml dozunda *Physalis* ekstraktı verilerek 21 gün boyunca uygulama yapılmıştır. Diyabetik sıçanlarda kan şekeri, serum insülin ve pankreatik insülin, troponin, tümör üzerindeki etkisi, nekroz faktörü (TNF), interlökin 6 (IL-6), vasküler endotelial, büyüme faktörü (VEGF), serotonin, dopamin ve malondialdehit (MDA) düzeyleri ölçülmüştür. Pankreas beta hücrelerinin anti-serbest radikallerin etkisi üzerine *Physalisin* etkisini gösterdiği ilk çalışmadır [109].

Physalis peruviana (PP) yaygın olarak halk hekimliğinde kullanılan bir tıbbi bitkidir. Çalışmada üç farklı (SCEPP-0, SCEPP-4 ve SCEPP-5) PP ekstraktı elde edebilmek için süperkritik karbondioksit (SFE-CO₂) yöntemi kullanılmıştır. Toplam flavonoid ve fenol konsantrasyonuna bakılmıştır. Bu bitki özleri içindeki antioksidan ve antienflamatuar

aktiviteleri analiz edilip, sulu ve etanol-PP özleri ile karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak hazırlanan bu üç farklı karışımın güçlü bir antioksidan ve antienflamatuar aktiviteleri gösterdiği düşünülmüştür [110].

Bu çalışmada *Physalis* toz haline getirilip krom ile beraber diyabetli farelere verilmesi sonucunda diyabetik durumlarında iyileşme görüldüğü saptanmıştır [111].

Diabetes mellitus, oksidatif stres ile ilişkili metabolik bir hastalıktır. Bu çalışmada, streptozotozin ile diyabetik hale getirilen Wistar sıçanları üzerinde *Physalis peruviana* meyve ekstresinin hipoglisemik ve antioksidan etkisi incelenmiştir. Sonuçta *Physalis peruviana* bitkisinin diyabet üzerinde olumlu etki gösterdiği belirtilmiştir [112].

Yer kirazı A, B ve C vitaminleri, protein, fosfor ve demir açısından zengin bir bitkidir [113]. *Physalis peruviana* üzerine yapılan çalışmalar altın çileğin özellikle kabuk kısmında yüksek oranda kanseri önlemedeki rolü epidemiyolojik araştırmalarla kanıtlanmış olan beta karoten (% 0.32 PO) içerdiğini ortaya koymuştur. Altın çilek yağ asitleri, fitosterol, karoten ve yağda çözünen vitaminlerin zengin kaynaklarını da içerir [114].

Physalis peruviana Asya'da yaygın olarak meyve suyu olarak da tüketilmektedir. *Peruviana* suyu tonlarca meyveden elde edilmekte ve zengin bir lifli yapıya sahiptir. Altın çileğin kullanıldığı çalışmada, meyve, sebze ve tahılların lifli yapılarının ve fonksiyonel bileşikleri içermelerine göre ziraide yan ürün olarak kullanıldığını göstermektedir [115]. Birçok araştırmacı, lifli yapısından ötürü altın çileğin yenilmesindeki artış ile hipergliseminin azalışı arasındaki olumlu ilişkiyi vurgulamaktadır [116-118]. Bir başka çalışmada, lifli yapıların karbohidratları absorbe ederek glukoz seviyesini kontrol ettiği gösterilmiştir [119].

1.11. Acı Bakla (*Lupinus albus*)

Acı bakla (*Lupinus albus*), Baklagiller (Fabaceae) familyasına aittir. Bir metreye kadar yükselen ve el şeklinde yaprakları olan beyaz çiçekli bir bitkidir. Avrupa'da, Balkanlar'da ve Türkiye'de bilhassa Marmara ve Ege bölgelerinde yabani olarak yetişmekte veya yetiştirilebilmektedir.

Lupinus albus L. 200 kadar türü bilinmektedir. 3000 yıl önce bazı türlerinin tarımına başlanmıştır. Çiçekleri dik salkımlar şeklinde kümelenmiştir, 30-120 cm'e kadar boylanabilir. Yabani türlerin çoğu Akdeniz çevresinde ve Kuzey Amerika'da yetişir. Bazı

türleri yeşil gübre olarak tarlalara yada süs bitkisi olarak bahçelere ekilir. Tohumları ise genellikle hayvan yemi olarak kullanılır. Türkiye, yabani formları, hem de sınırlı amaçlarla kültürü yapılan acı bakla türleri açısından zengindir ve doğal bitki örtüsünde bu türlere ait alt türler oldukça yaygındır.



Şekil 1.19. Acı bakla

Türkiye’deki bazı acı bakla türleri,

Beyaz acı bakla (*Lupinus albus*), Anadolu acı baklası (*Lupinus anatolicus*), Mavi acı bakla (*Lupinus angustifolius*), *Lupinus hispanicus*, Tüylü acı bakla (*Lupinus micranthus*), *Lupinus varius*.

Acı bakla besleyicidir. Şeker hastalığına karşı faydalıdır. Tohumları, idrar yollarını temizlemekte ve idrar söktürücü olarak kullanılmaktadır. Kanı temizleme özelliği vardır. Böbrek iltihabına karşı etkilidir ayrıca kumlarını ve taşlarını arındırır. Ağrı kesici yönüyle de baş ve romatizma ağrıları için kullanılır.

Acı baklanın tohumları kavrulup çekilerek toz halinde kullanılabileceği gibi, pişirilip lapa haline getirilerek de yenilebilir. Güzel çiçekleri sayesinde süs bitkisi olarak bahçelerde yetiştirilir.

Acı bakla ile yapılan çalışmalarda, bakla (*Lupin*) tohumunun nişasta içermeyen polisakkarit (% 30-40), yağ (% 5-15) ve protein içerdiği belirtilmiştir [120-122].

Acı bakla ile yapılan bir başka çalışmada, *Lupin* tohumunun fare, tavşan ve sıçanlarda kan basıncı ve hiperglisemiye düşürdüğü gösterilmiştir [123, 124].

Büyük alanlarda ekimi yapılan *Lupin* (bakla türleri), *L. albus* (beyaz bakla), *L. angustifolius* (mavi bakla), *L. luteus* (sarı bakla)’un ortalama protein konsantrasyonlarının

benzer şekilde ve soya fasulyesindeki aminoasit konsantrasyonu ile aynı olduğu görülmüştür [125].

Yapılan çalışmalarda, acı baklanın kronik kalp hastalıkları ve kolon kanserinde önleyici rol oynadığı gösterilmiştir [126].

Alloksan (120 mg/kg) oranında sıçanlara verilerek diyabetli haline getirilip *Lupinus albus* verildikten sonra kan glukoz düzeyinin düştüğü görülmüştür [127].

Diyabetli sıçanlara *Lupinus* verilmesi üzerine serum ve kan glukoz düzeylerini düşürdüğü görülmüştür [128].

Diyabet tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de yaygın olarak görülen bir hastalıktır. Günümüzde diyabet hastalığı, patolojisi ve oluşum nedenleri hakkında çalışmalar sürdürülmektedir. Her ne kadar klinikte ve deneysel olarak belirtilen diyabete bağlı fonksiyon bozuklukları belirlenmiş olsa da, bu patolojilere neden olan mekanizmalar henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Diyabetin lipid peroksidasyonu ve yağ asitleri üzerine etkileri yoğun olarak araştırılmasına karşın diyabetin antioksidan enzimler, lipid faz geçişi, lipid düzen ve dinamiği, protein yapısı, lipid-protein oranı, lipid peroksidasyonu ile membran dinamiği arasındaki ilişki gibi konularda çalışmalar çok sınırlıdır.

Bu tez çalışmasında, diyabetin çeşitli dokular üzerine olası etkileri ile altın çilek ve acı baklanın çeşitli dokulardaki koruyucu ve/veya tedavi edici etkisi, sözü edilen bu parametreler açısından incelenerek ve eksiklikler giderilmeye çalışılmıştır. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar ileride diyabetli hasta takibinde ve hastalığın erken teşhisinde kullanılabilecektir.

2. MATERYAL ve METOT

2.1. Giriş

Çalışma, FÜBAP (Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi) FF.11.40 nolu proje desteği ve Hayvan Deneyleri Etik Kurulu'ndan 30.06.2011/101 onayı alındıktan sonra yürütölmeye başlandı. Deneyde 67 adet Wistar albino ırkı erkek sıçan kullanıldı. Ortam sıcaklığı 22–25°C arasında sabit tutuldu ve hayvanlar 12 saat ışık altında ve 12 saatte karanlıkta takip edildi. Bu sıçanlar tip-1 ve tip-2 diyabet gurubu olmak üzere kendi içinde iki guruba ayrıldı.

Kontrol grubu (n=7), Diyabet grubu (tip-1) (n=10), Diyabet grubu (tip-2) (n=10), Altın çilek+D grubu (tip-1) (n=10), Altın çilek+D grubu (tip-2) (n=10), Acı bakla+D grubu (tip-1) (n=10), Acı bakla+D grubu (tip-2) (n=10).

1. Kontrol Grubu: Bu gruptaki sıçanlara STZ enjeksiyonu yapılmadı, standart besin maddesi ve su ile beslenmeleri sağlandı.

2. Diyabet Grupları: Bu gruptaki sıçanlara 40 mg/kg düzeyinde STZ enjeksiyonu yapılarak tip-2 diyabet ve 65 mg/kg STZ enjeksiyonu ile tip-1 diyabet grupları oluşturuldu. Deney süresi boyunca standart besin maddesi ve su ile beslenmeleri sağlandı.

3. Altın Çilek+Diyabet Grupları: STZ enjeksiyonu ile tip-1 ve tip-2 diyabet oluşturulduktan bir hafta sonra, altın çilek ekstraktı 1 ml/kg düzeyinde (haftada iki kez) enjeksiyon yapılarak sıçanlara verilmesi sağlandı. Deney süresi boyunca standart besin maddesi ve toz haline getirilmiş ekstreleri suya katıp içirilerek beslenmeleri sağlandı. Uygulama iki ay süreyle yapıldı.

4. Acı Bakla+Diyabet Grupları: STZ enjeksiyonu ile tip-1 ve tip-2 diyabet oluşturulduktan sonra, bir hafta sonra acı bakla ekstraktı 1 ml/kg düzeyinde (haftada iki kez) enjeksiyon yapılarak sıçanlara verilmesi sağlandı. Deney süresi boyunca standart besin maddesi ve toz haline getirilmiş ekstreleri suya katıp içirilerek beslenmeleri sağlandı. Uygulama iki ay süreyle yapıldı.

Bütün gruplardaki sıçanların, deneyin başlangıcından sonuna kadar kan şekeri değerleri ve ağırlık değişimi haftalık olarak ölçöldü. Kan şekeri değerleri glukometre ile

belirlendi. Deney sonunda bütün gruplardaki sıçanlar dekapite edilerek kan, karaciğer, böbrek, beyin ve kas dokuları alınarak aşağıdaki deneyler yapıldı.

Total protein miktarı ölçümü, Lowry yöntemine göre yapıldı. Doku örnekleri fosfat tamponu ile homojenize edilerek santrifüjleme sonunda üsteki homejenattan total protein, total indirgenmiş glutatyon (GSH) (Elman reaktifi ile), lipid peroksidasyon düzeyi (TBARS yöntemi ile) belirlendi.

Doku lipidleri 3/2 (v/v) oranında hekzan/izopropanol ile ekstrakte edilerek total lipid miktarı, kolesterol, A ve E vitaminlerinin düzeyleri bulundu. Doku ve serumda kolesterol, A ve E vitaminlerinin düzeyleri ise yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC) cihazı ile ölçüldü. Doku ve serumdaki yağ asidi düzeylerinin ölçümü gaz kromatografi (GC)'si yöntemi ile belirlendi.

Sıçanlara tip-1 ve tip-2 diyabet için farklı miktarlarda STZ (Streptozotolin) enjekte edilerek uygun gruplar oluşturuldu. Tip-1 için 200-250 gr. ağırlığında sıçanlar ve 65 mg/kg olarak 0,1 M [129] ve tip-2 için, 180-200 gr. ağırlığında sıçanlar ve 40 mg/kg olarak 0,1 M fosfat sitrat tamponunda (pH: 4,5) [130], STZ çözülerek enjeksiyonla kontrol grubu dışındaki sıçanlara uygulandı ve sıçanlar şeker hastası yapıldı. Üç gün süresince hastalığın etkisini göstermesi için beklenildi. Üçüncü günün ardında glukometre cihazı ile kuyruktan kan alınarak açlık kan şekerine bakıldı. 250 mg/dl olanlar tip-1 diyabet [131] 140-200 mg/dl arasında olanlar ise, tip-2 diyabet olarak adlandırıldı [132, 133].

Kontrol ve diyabet gruplarına normal besin ve su verildi. Diyabet+Altın çilek (D+AÇ) ve Diyabet+Acı Bakla (D+AB) gruplarına ise, haftanın her günü 2 gr'lık bitki ekstraktları (toz halinde) sularına katıp içirilerek, iki günü de bitki ekstraktları solüsyonları enjeksiyonla verildi.

Bitki ekstraktlarının solüsyon şeklinde hazırlanması; altın çilek ve acı bakla etüvde kurutuldu ve blenderda ayrı ayrı parçalanıp toz haline getirildi. Daha sonrasında enjeksiyonla sıçanlara verilmek üzere çeşitli işlemlere tabii tutuldu. Her birinden belli miktar (50 gr.) alındı. Hekzan+İzopropanol alkol karışımında 3:2 oranında parçalandı. Döner buharlaştırıcıda uçmaya bırakıldı daha sonra DMSO çözeltisi ile karıştırılıp süzgeç kağıdında süzülüp enjeksiyona hazır hale getirildi. Sıçanlara haftada iki kez 1'er ml/kg verildi.

Ayrıca haftada bir gün açlık kan şekerlerine ve açlık ağırlıklarına bakıldı. Çalışmaya iki ay boyunca devam edildi.

2.2. Örneklerin Alınması

Süre sonunda hayvanlara dekapite uygulanıp, dokuları ve kanları alındı. Dokuları ayrı ayrı poşetlendi. Daha sonra % 0,9'luk serum fizyolojik ile yıkanarak kandan arındırıldı ve biyokimyasal işlemler yapılncaya kadar -86°C 'de saklandı. Kanları da EDTA ile hazırlanmış tüplere bırakıldı. Kanlar bekletilmeden 5000 rpm de 5 dk santrifüj edildi, süpernatant ayrı bir deney tüpüne alındı, eritrosit örnekleri ise 3 kez % 0,9'luk sodyum klorürle yıkanıp, analizler yapılncaya kadar -86°C de saklandı.

Karaciğer, kas, böbrek ve beyin dokularından her birinden 1'er gram tartıldı, falkon tüplerine alındı. Üzerine 5 ml Tris tampon pH: 7.4 (Tris baz+Tris hidroklorit+EDTA) ilave edildi. Homojenizatör adı verilen parçalayıcıda parçalandı ve 20 dk santifüj edildi. Süre sonunda falkon tüpündeki karışımın üsteki süpernatant kısmı alınıp küçük cam tüplere bırakıldı. MDA, GSH ve total protein analizi yapılmak üzere ayrıldı.

Falkon tüpünde geri kalan pellet kısmına 10 ml BHT'li Hip (Hekzan+İzpropanol alkol+BHT) bırakılarak parçalandı, 20 dk santrifüj edildi. Vitamin ve yağ asidi analizleri için 5'er ml alınıp uzun cam tüplere bırakıldı.

2.3. Dokularda ADEK Vitaminleri ve Kolesterol Miktarının Hazırlanması

Vitamin analizi için uzun tüplere 5 ml metanol KOH bırakılıp 85°C 'de etüvde yarım saat bekletildi. Süre sonunda etüvden çıkarılan tüplere 5 ml saf su ve seviyeleri eşit olacak şekilde BHT'siz Hip (Hekzan+izopropanol alkol) eklenip 15-16 saat faz oluşumu için bekletildi. Süre sonunda üst faz küçük cam tüplere alındı, 37°C 'de etüvde uçmaya bırakıldı. Uçtuktan sonra aseto nitril+metanol (60:40 oranında) karışımından 1'er ml eklenip viallere alınarak HPLC cihazında incelenmek üzere hazır duruma getirildi.

2.4. Dokularda ADEK Vitaminlerinin HPLC Cihazı İle Analizi

Analiz, Shimadzu marka HPLC cihazı ile yapıldı. Cihazda pompa olarak LC-10 ADVP UV-visible dedektör olarak SPD-10AVP, kolon fırını olarak CTO-10ASVP, otosampler olarak SIL-10ADVP, degasser ünitesi olarak DGU-14A ve Class VP software (Shimadzu, Kyota Japan). Mobil faz olarak asetonitril/metanol (% 60 + % 40, v/v) karışımı kullanıldı. Mobil faz akış hızı 1ml olarak belirlendi. Analiz için UV dedektör kullanıldı.

Kolon olarak da Süpelcosil LC 18 (15×4.6 cm, 5 µm; Sigma, USA) kolonu kullanıldı. A vitamini için 326 nm, E vitamini için 202 nm, D ve K vitaminleri için 265 nm dedeksiyon dalga boyu kullanıldı [134, 135].

2.5. Dokularda Yağ Asidi Metil Esterlerinin Hazırlanması

Yağ asidi analizi için uzun cam tüplere 5 ml metanol sülfürik asit eklenip 55°C'de 12-15 saat beklemek üzere etüve bırakıldı. Süre sonunda tüplere 5 ml NaCl ve 5 ml hekzan eklenip birkaç saat bekletildi. Üst faz alınıp alt faz döküldü. Üzerine 5 ml KHCO₃ bırakılıp yine 4 saat bekletildi. Süre sonunda üst faz alındı ve küçük tüplere aktarılıp 37°C'de etüvde uçmaya bırakıldı. Uçtuktan sonra heptandan 1'er ml eklenip viallere konularak GC cihazında incelenmek üzere hazır duruma getirildi [136].

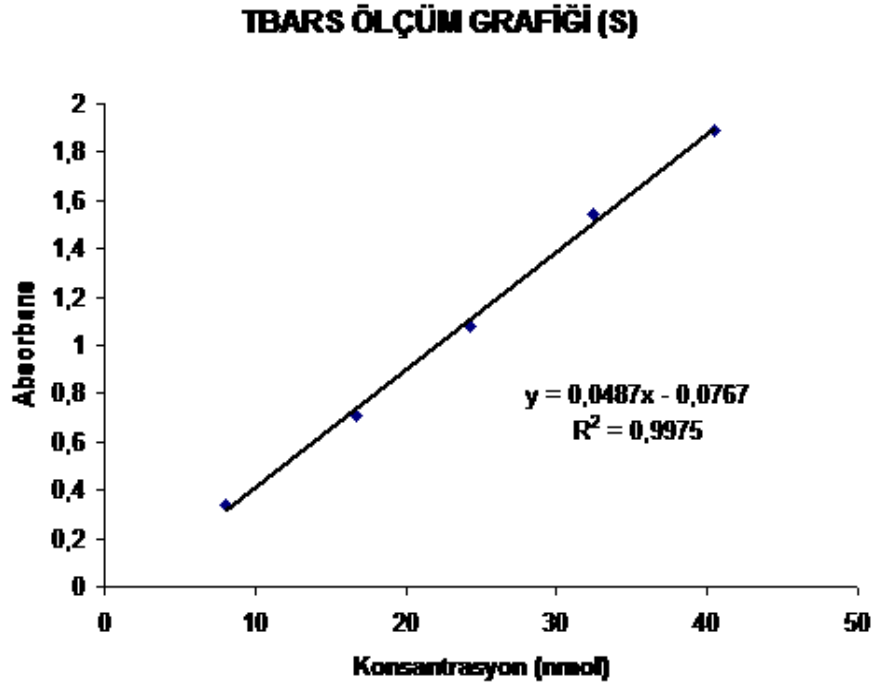
2.6. Yağ Asidi Metil Esterlerinin Gaz kromatografik Analizi

Lipit ekstraktı içindeki yağ asitleri metil esterlerine dönüştürüldükten sonra SHIMADZU GC 17 gaz kromatografisi ile analiz edildi. Bu analiz için SPTM-2380 kapiller GC kolunu (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 dk olarak belirlendi. Taşıyıcı gaz olarak azot gazı kullanıldı. Analiz sırasında örneklere ait yağ asidi metil esterlerinin analizinden önce, standart yağ asidi metil esterlerine ait karışımlar enjekte edilerek, her bir yağ asidinin alıkonma süreleri belirlendi. Bu işlemten sonra gerekli programlama yapılarak örneklere ait yağ asidi metil esterleri karışımlarının analizi yapıldı [137].

2.7. Dokularda Lipit Peroksidasyon Miktarının Ölçülmesi

LPO (TBARS, MDA): Küçük tüpteki dokudan 1 ml doku homojenatı alınıp üzerine 0,5 ml % 8,1'lik SDS+0,5 ml % 0,8'lik TBA+1ml % 10'luk TCA+1ml % 20'lik asetik asit ve 50 µl % 4'lük BHT eklendi ve bu karışım votrekslendi. 85°C kaynar su banyosunda 1 saat bekletildi. Çıkarılıp 3 ml piridin eklenip santrifüj edildi. Üstteki kısımdan 2 ml

alınarak spektrofotometrede 532 nm’de ölçüm yapıldı. Değerler ayrı ayrı kaydedildi. Aynı işlemler serum ve eritrositler için de uygulandı [138].



Şekil 2.1. Lipit Peroksidasyon kalibrasyon eğrisi

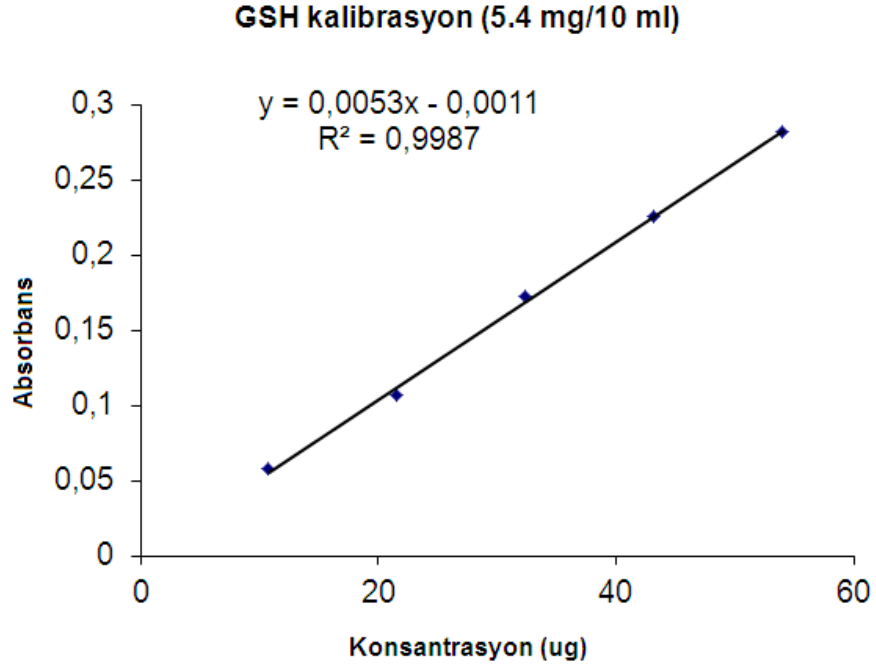
2.8. Dokularda Glutasyon Miktarının Ölçülmesi

GSH: 1 ml doku homojenatına 1 ml % 10’luk TCA eklenip santrifüj edildi. Süpernatant kısım alındı. Bunun üzerine 1 ml DTNB+2 ml Na₂HPO₄ ve 1 ml de sitrat eklendi. Sarı renk oluşunca spektrofotometrede 412 nm’de ölçüm yapıldı. Değerler ayrı ayrı kaydedildi [139]. Aynı işlemler eritrositler için de uygulandı. Glutasyon kalibrasyon eğrisi Şekil 2.2’de verilmiştir.

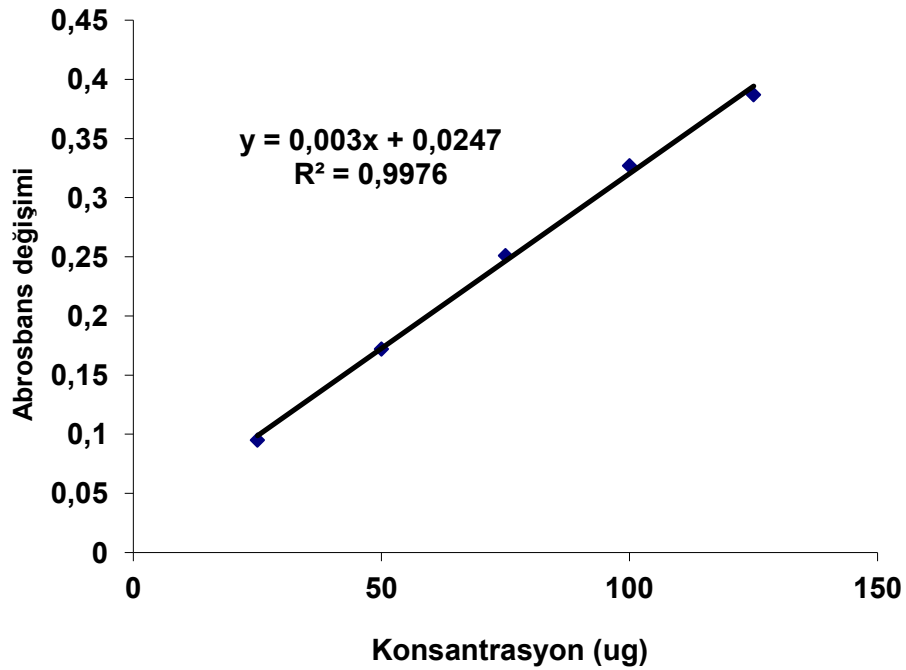
2.9. Dokularda Protein Miktarının Ölçülmesi

Protein analizi: 10 mikrolitre doku homojenatı+NaOH+NaCO₃+Bakır sülfat+Sodyum-potasyum tartarat=Lowry çözeltisi hazırlandı. Lowry çözeltisinden 3 ml konuldu ve 10 dk beklendi. 0.5 ml folin (10 ml Folin-Ciocalteau reaktifi üzerine 10 ml saf su ilave edilerek hazırlanır) eklenip yarım saat bekletildi. Süre sonunda spektrofotometrede

750 nm’de ölçüm yapıldı. Değerler ayrı ayrı kaydedildi. Aynı işlemler serum ve eritrositler için de uygulandı [140]. Protein kalibrasyon eğrisi Şekil 2.3’te verilmiştir.



Şekil 2.2. Glutasyon kalibrasyon eğrisi



Şekil 2.3. Protein kalibrasyon eğrisi

2.10. İstatistik Analiz

İstatistik değerlendirmeler için SPSS paket programı kullanıldı. Gruplar arasındaki karşılaştırmalarda (one-way ANOVA) testinden yararlanıldı ve LSD testi uygulaması ile gruplar arasındaki farklılıklar belirlendi. Sonuçlar ortalama $\pm$ SE olarak ifade edildi.

3. BULGULAR

Bu çalışmada STZ ile tip-1 ve tip-2 diyabet oluşturulmuş sıçanlarda altın çilek ve acı baklanın, kas, karaciğer, böbrek, kan (serum ve eritrositler) ve beyin dokularındaki malondialdehit (MDA), indirgenmiş glutatyon (GSH), total protein, ADEK vitaminleri ve kolesterol ile yağ asidi değerleri üzerine olan etkileri araştırılmıştır. Elde edilen veriler istatistiksel olarak değerlendirilip, sonuçlar ortalama $\pm$ SE olarak tablolar halinde verilmiştir.

Tablo 3.1. 1 g altın çilek ve acı baklada bulunan ADEK vitaminleri, sterol ve yağ asidi miktarı

Altın Çilek Vitamin	$\mu\text{g/g}$	Acı Bakla Vitamin	$\mu\text{g/g}$	Altın Çilek Yağ Asidi	mg/g	Acı Bakla Yağ Asidi	mg/g
K-1	6,35	K-1	12,5	16:0	1,23	16:0	1,83
K-2		K-2	1,9	18:0	0,36	18:0	0,41
α -Tokoferol	125,55	α -Tokoferol	25,15	18:1, n-9	7,74	18:1, n-9	1,14
δ -Tokoferol	1,05	δ -Tokoferol	0,75	18:2, n-6	2,63	18:2, n-6	13,00
D-2		D-2		18:3, n-3	1,57	18:3, n-3	0,19
D-3	0,95	D-3	1,65	20:0	0,09		
Kolesterol	51,00	Kolesterol	2,25	20:1, n-9	0,37		
Retinol	0,2	Retinol	0,05	22:1	0,38		
Ergosterol	46,3	Ergosterol	6,35				
Stigmasterol	59,15	Stigmasterol	80,35				
Bsitosterol	32,05	Bsitosterol	94,5				

3.1. Tip-1 Diyabette Vücut Ağırlık Değerleri

Tip-1 diyabet oluşturulan sıçanların vücut ağırlık değerleri Tablo 3.2’de verilmiştir.

Çalışma süresince, 1. (STZ’den sonra), 4. ve 8. (çalışma sonu) haftalarda ölçülen ağırlık değişiminde, kontrol grubunda düzenli bir artış, diyabet grubunda ise

azalma gözlenmiştir ($p<0,01$). D+AÇ ve D+AB gruplarında ise, diyabet grubunun tersine ağırlıkta artış tespit edilirken, kontrol grubuna yakın değerler elde edilmiştir.

Tablo 3.2. Tip-1 diyabet oluşturulan sıçanların vücut ağırlık değerleri (g)

Açlık Ağırlık	K	D	D+AÇ	D+AB
STZ'den sonra	212,20±5,36	213,15±5,78	201,75±8,28	197,27±8,04
4.hafta	221,00±4,52	204,31±8,30	210,70±14,42	223,60±8,84
Çalışma sonu	226,60±4,60	202,36±7,18	236,36±7,18	229,33±9,50

Vücut ağırlıkları ve kan glukoz değerlerine ait yorumlar kendi aralarında yapıldı.

3.2. Tip-1 Diyabette Açlık Kan Glukoz Değerleri

Tip-1 diyabet oluşturulan sıçanların açlık kan glukoz değerleri Tablo 3.3'de verilmiştir.

Tablo 3.3. Tip-1 diyabet oluşturulan sıçanların açlık kan glukoz değerleri (mg/dL)

Kan Glukoz	K	D	D+AÇ	D+AB
STZ'den sonra	90,40±9,50	316,15±117,72	263,08±44,16	351,82±39,40
4.hafta	111,40±3,94	466,31±35,04	334,50±39,18	405,80±36,41
Çalışma sonu	115,80±5,65	504,03±46,67	327,64±48,10	364,67±46,48

Çalışma süresince, 1., 4. ve 8. haftalarda ölçülen açlık kan glukoz değerleri, kontrol grubunda normal sınırlarda olduğu halde, D, D+AÇ, D+AB gruplarında artış gözlenmiştir. Ayrıca son hafta içerisinde kan glukoz düzeyinde, D+AÇ ve D+AB gruplarında 4. haftaya göre, kısmen azalma olduğu tespit edilmiştir.

3.3. Tip-1 Diyabette Kas Dokusu Değerleri

Tip-1 diyabet oluşturulan sıçanların kas dokusundaki MDA, GSH ve protein değerleri Tablo 3.4'te verilmiştir.

Tablo 3.4. Tip-1 diyabet oluşturulan sıçanların kas dokusundaki MDA, GSH ve protein değerleri

Gruplar	MDA (nmol/g)	GSH (μ g/g)	Protein (μ g/g)
K	18,16 $\pm$ 0,49	155,69 $\pm$ 0,17	8,18 $\pm$ 0,12
D	23,05 $\pm$ 1,55 ^d	140,77 $\pm$ 2,60 ^d	7,79 $\pm$ 0,11 ^c
D+AÇ	19,92 $\pm$ 0,95 ^a	152,94 $\pm$ 2,12 ^a	8,46 $\pm$ 0,26 ^a
D+AB	16,24 $\pm$ 1,70 ^b	145,10 $\pm$ 4,31 ^b	7,76 $\pm$ 0,16 ^c

a: $p>0.05$ (gruplar arasında istatistiksel farklılık bulunmamaktadır), b: $p<0.05$ (gruplar arasında kısmen farklılık vardır), c: $p<0.01$ (gruplar arasında anlamlı derecede farklılık vardır), d: $p<0.001$ (gruplar arasındaki farklılık çok daha belirgindir)

Dokulara ait yorumlar kontrol ve diyabet gruplarına göre yapıldı.

Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında MDA düzeyinde, diyabet grubunda belirgin bir yükseliş görülmüştür ($p<0,001$). D+AB grubunda kısmen farklılık varken ($p<0,05$), D+AÇ grubu arasında ise, herhangi bir farklılığa rastlanmamıştır ($p>0,05$). Diyabet ile D+AÇ ve D+AB grupları karşılaştırıldığında, D+AÇ grubunda kısmen ($p<0,05$), D+AB grubunda ise, belirgin bir azalış tespit edilmiştir ($p<0,001$).

Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında GSH düzeyinde, diyabet grubunda belirgin azalış varken ($p<0,001$), D+AB grubunda kısmen farklılık oluşmuştur ($p<0,05$). D+AÇ grubunda ise, herhangi bir farklılığa rastlanmamıştır ($p>0,05$). Diyabet ile D+AÇ ve D+AB grupları karşılaştırıldığında, her iki grup arasında artış yönünde anlamlı farklılık görülmüştür ($p<0,01$).

Total protein düzeyinde, kontrol grubuna göre diyabet grubunda anlamlı azalış varken ($p<0,01$), D+AÇ grubunda herhangi bir farklılığa rastlanmamıştır ($p>0,05$). D+AB grubunda ise, anlamlı bir azalma tespit edilmiştir ($p<0,01$). Diyabet ile D+AÇ ve D+AB grupları karşılaştırıldığında ise, D+AÇ grubunda kısmen artış oluşmuşken ($p<0,05$), D+AB grubunda herhangi bir farklılık görülmemiştir ($p>0,05$).

Tip-1 diyabet oluşturulan sıçanların kas dokusundaki ADEK vitaminleri ve kolesterol değerleri Tablo 3.5'te verilmiştir.

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, diyabet grubunda K-1, D-3 ve kolesterol düzeylerinin belirgin ($p<0,001$), α -tokoferol ve δ -tokoferol düzeylerinin anlamlı bir şekilde ($p<0,01$), retinol düzeyinin ise kısmen arttığı görülmüştür ($p<0,05$).

Tablo 3.5. Tip-1 diyabet oluşturulan sıçanların kas dokusundaki ADEK vitaminleri ve kolesterol değerleri (µg/g)

ADEK vitaminleri	K	D	D+AÇ	D+AB
K-1	0,33±0,06	1,18±0,13 ^d	0,48±0,18 ^b	0,65±0,45 ^c
α-Tokoferol	2,73±0,28	4,36±1,22 ^c	3,17±0,34 ^d	2,17±1,11 ^b
δ-Tokoferol	0,50±0,10	2,67±0,14 ^c	2,15±8,05 ^d	0,15±0,03 ^d
D-3	0,40±0,12	0,83±0,19 ^d	0,23±0,13 ^c	0,14±0,03 ^d
Kolesterol (µmol/g)	0,63±0,50	6,98±0,08 ^d	1,12±0,03 ^c	1,18±0,10 ^c
Retinol	1,62±0,37	1,77±0,15 ^b	0,63±0,16 ^c	0,44±0,09 ^d

D+AÇ grubunda, α-tokoferol ve δ-tokoferol düzeylerinin belirgin bir şekilde ($p<0,001$), K-1 düzeyinin kısmen arttığı ($p<0,05$), D-3, kolesterol ve retinol düzeylerinin ise, anlamlı olarak azaldığı görülmüştür ($p<0,01$). D+AB grubunda, δ-tokoferol ve D-3 düzeylerinde belirgin bir azalış varken ($p<0,001$), K-1 ve kolesterol düzeylerinde anlamlı artış, retinol düzeyinde ise anlamlı bir azalış görülmüştür ($p<0,01$). Ayrıca α-tokoferol düzeyinde kısmen farklılığa rastlanmıştır ($p<0,05$). Diyabet grubuna göre D+AÇ grubunda α-tokoferol ve δ-tokoferol düzeylerinin belirgin derecede ($p<0,001$), D-3, kolesterol ve retinol düzeylerinin anlamlı bir şekilde ($p<0,01$), K-1 düzeyinin ise, kısmen azaldığı belirlenmiştir ($p<0,05$). Diyabet grubuyla kıyaslandığında, D+AB grubunda δ-tokoferol, D-3 ve retinol düzeylerinde belirgin ($p<0,001$), kolesterol düzeyinde anlamlı ($p<0,01$), α-tokoferol düzeyinde ise, kısmen azalış saptanmıştır ($p<0,05$).

Tip-1 diyabet oluşturulan sıçanların kas dokusundaki yağ asitleri değerleri Tablo 3.6’da verilmiştir.

Kontrol grubuna göre, diyabet grubunda 18:0, 20:4 n-6 ve 22:6 n-6 düzeylerinin önemli şekilde arttığı, 16:1 n-7 düzeyinin belirgin olarak azaldığı ($p<0,001$), 16:0 düzeyinin anlamlı derecede azaldığı ($p<0,01$), 18:1 n-9, 18:2 n-6 ve 20:3 n-6 düzeylerinde ise, kısmen farklılık olduğu görülmüştür ($p<0,05$). D+AÇ grubunda 18:1 n-9 ve 18:2 n-6 düzeylerinde kayda değer azalış saptanırken ($p<0,01$), 16:0 ve 16:1 n-7 düzeylerinde kısmen azalma tespit edilmiştir ($p<0,05$). 18:0, 20:3 n-6, 20:4 n-6 ve 22:6 n-6 düzeylerinde herhangi bir farklılığa rastlanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 3.6. Tip-1 diyabet oluşturulan sıçanların kas dokusundaki yağ asitleri değerleri (mg/g)

Yağ Asitleri	K	D	D+AÇ	D+AB
16:0	2,54±0,21	1,82±0,14 ^c	1,58±0,14 ^b	0,40±0,02 ^d
18:0	0,49±0,02	0,80±0,02 ^d	0,56±0,01 ^a	0,28±0,02 ^c
ΣSFA	2,59±0,22	2,62±0,22	1,64±0,15	0,27±0,04
16:1, n-7	1,04±0,01	0,33±0,01 ^d	0,62±0,09 ^b	0,53±0,02 ^c
18:1, n-9	2,51±0,23	1,77±0,16 ^b	1,66±0,11 ^c	0,48±0,02 ^d
ΣMUFA	3,54±0,04	2,07±0,22	2,28±0,19	0,98±0,04
18:2, n-6	3,35±1,03	2,77±0,45 ^b	2,33±0,71 ^c	0,89±0,17 ^d
20:3, n-6	0,06±0,01	0,07±0,01 ^b	0,06±0,01 ^a	0,05±0,01 ^a
20:4, n-6	0,51±0,03	0,90±0,07 ^d	0,46±0,01 ^a	0,45±0,01 ^b
22:6, n-3	0,25±0,01	0,48±0,03 ^d	0,26±0,02 ^a	0,20±0,01 ^a
ΣPUFA	4,17±1,08	4,22±0,56	3,11±0,75	1,59±0,20
ΣUSFA	7,72±1,32	6,32±0,73	6,01±0,95	2,50±0,24

SFA: Doymuş yağ asitleri MUFA: Tekli doymamış yağ asitleri PUFA: Çoklu doymamış yağ asitleri USFA: Doymamış yağ asitleri

Ayrıca D+AB grubunda 16:0, 18:1 n-9 ve 18:2 n-6 düzeylerinde belirgin azalış saptanırken ($p<0,001$), 18:0 ve 16:1 n-7 düzeylerinde anlamlı ($p<0,01$), 20:4 n-6 düzeyinde ise, kısmen bir azalış gözlenmiştir ($p<0,05$). 20:3 n-6 ve 22:6 n-6 düzeylerinde herhangi bir farklılığa rastlanmamıştır ($p>0,05$). Diyabet grubu ile karşılaştırıldığında D+AÇ grubunda 16:1 n-7 düzeyinde belirgin bir artış ($p<0,001$), 16:0, 18:0, 18:1 n-9, 18:2 n-6, 20:4 n-6 ve 22:6 n-6 düzeylerinde anlamlı azalış ($p<0,01$), 20:3 n-6 düzeyinde ise, görülen değişikliğin istatistiksel olarak anlam taşımadığı tespit edilmiştir ($p>0,05$). Benzer şekilde diyabet grubuyla karşılaştırıldığında D+AB grubunun 16:0, 18:0, 18:1 n-9, 18:2 n-6, 20:4 n-6 ve 22:6 n-6 düzeylerinde belirgin azalış ($p<0,001$), 16:1 n-7, düzeyinde anlamlı bir artış ($p<0,01$), 20:3 n-6 düzeyinde ise, kısmen azalış tespit edilmiştir ($p<0,05$).

3.4. Tip-1 Diyabette Karaciğer Dokusu Değerleri

Tip-1 diyabet oluşturulan sıçanların karaciğer dokusundaki MDA, GSH ve protein değerleri Tablo 3.7’de verilmiştir.

Tablo 3.7. Tip-1 diyabet oluşturulan sıçanların karaciğer dokusundaki MDA, GSH ve protein değerleri

Gruplar	MDA (nmol/g)	GSH (µg/g)	Protein (µg/g)
K	32,24±0,95	780,98±22,61	16,03±0,19
D	40,94±0,28 ^c	364,76±14,19 ^d	13,10±0,61 ^d
D+AÇ	31,71±0,41 ^a	469,54±30,72 ^c	18,54±0,81 ^b
D+AB	38,78±0,67 ^b	382,14±46,33 ^d	19,44±0,69 ^d

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında MDA düzeyinde, D grubunda anlamlı bir yükseliş varken ($p<0,01$), D+AB grubunda ise kısmen artış gözlenmiştir ($p<0,05$). D+AÇ grubu arasında herhangi bir farklılığa rastlanmamıştır ($p>0,05$). Diyabet ile D+AÇ ve D+AB grupları karşılaştırıldığında ise, D+AÇ grubunda anlamlı ($p<0,01$), D+AB grubunda ise, kısmen azalma tespit edilmiştir ($p<0,05$).

Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında GSH düzeyinde, D ve D+AB grupları arasında belirgin ($p<0,001$), D+AÇ grubunda ise, anlamlı bir azalış tespit edilmiştir ($p<0,01$). Diyabet ile D+AÇ ve D+AB grupları karşılaştırıldığında, D+AÇ grubunda kısmen artış varken ($p<0,05$), D+AB grubunda herhangi bir farklılık görülmemiştir ($p>0,05$).

Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında protein düzeyinde, D ve D+AB grupları arasında anlamlı bir farklılık ($p<0,001$), D+AÇ grubunda ise, kısmen artış görülmüştür ($p<0,05$). Diyabet ile D+AÇ ve D+AB grupları karşılaştırıldığında ise, her iki grup arasında belirgin yükseliş görülmüştür ($p<0,001$).

Tip-1 diyabet oluşturulan sıçanların karaciğer dokusundaki ADEK vitaminleri ve kolesterol değerleri Tablo 3.8’de verilmiştir.

Kontrol grubuna göre, diyabet grubunda K-1, K-2, α - tokoferol, kolesterol ve retinol düzeylerinde belirgin bir yükseliş olduğu ($p<0,001$), D-2 düzeyinin istatistiksel anlam ifade etmediği görülmüştür ($p>0,05$).

Tablo 3.8. Tip-1 diyabet oluşturulan sıçanların karaciğer dokusundaki ADEK vitaminleri ve kolesterol değerleri (µg/g)

ADEK vitaminleri	K	D	D+AÇ	D+AB
K-1	2,38±0,08	7,77±0,51 ^d	1,83±0,11 ^b	2,26±0,13 ^a
K-2	2,38±0,21	5,45±0,30 ^d	2,70±0,17 ^b	2,58±0,05 ^a
α-Tokoferol	17,88±2,34	26,72±2,04 ^d	19,15±0,89 ^a	19,28±0,43 ^a
D-2	0,75±0,19	0,58±0,08 ^a	0,45±0,05 ^b	0,42±0,11 ^b
Kolesterol (µmol/g)	1,76±0,05	2,98±0,15 ^d	1,63±0,02 ^b	1,73±0,07 ^a
Retinol	641,22±35,14	1214,01±69,44 ^d	747,66±41,44 ^b	824,38±20,73 ^c

D+AÇ grubunda K-1, K-2, D-2, kolesterol ve retinol düzeylerinde kısmen farklılık gözlenirken ($p<0,05$), α-tokoferol düzeyinde herhangi bir istatistiksel farklılığa rastlanmamıştır ($p>0,05$). D+AB gruplarında K-1, K-2, α-tokoferol ve kolesterol düzeylerinde herhangi bir farklılık görülmemişken ($p>0,05$), D-2 düzeyinde kısmen azalış ($p<0,05$), retinol düzeyinde ise anlamlı artış görülmüştür ($p<0,01$). Diyabet grubu ile karşılaştırıldığında, D+AÇ grubunda K-1 ve α-tokoferol düzeylerinde belirgin bir azalış olduğu tespit edilmiştir ($p<0,001$). D+AÇ grubunda kolesterol ve retinol düzeylerinde anlamlı ($p<0,01$), D-2 düzeyinde kısmen azalış saptanmıştır ($p<0,05$). D+AB grubunda, α-tokoferol düzeyinin belirgin şekilde ($p<0,001$), K-1 ve K-2 düzeylerinin anlamlı derecede azaldığı ($p<0,01$), D-2, kolesterol ve retinol düzeylerinde kısmen farklılık olduğu gözlenmiştir ($p<0,05$).

Tip-1 diyabet oluşturulan sıçanların karaciğer dokusundaki yağ asitleri değerleri Tablo 3.9’da verilmiştir.

Kontrol grubuna göre, diyabet grubunda 16:0, 18:0, 18:1 n-9, 18:2 n-6, 20:3 n-6, 20:4 n-6 ve 22:6 n-6 düzeylerinin belirgin derecede arttığı ($p<0,001$), 16:1 n-7 düzeyinin ise, anlamlı bir şekilde azaldığı görülmüştür ($p<0,01$). D+AÇ ve D+AB gruplarında 16:0, 18:0, 18:1 n-9 ve 18:2 n-6 düzeylerinin anlamlı derecede arttığı gözlenmiştir ($p<0,01$). D+AÇ grubunda 16:1 n-7 düzeyinin anlamlı olarak azaldığı, 20:3 n-6 düzeyinin ise, önemli şekilde arttığı saptanmıştır ($p<0,01$). 20:4 n-6 ve 22:6 n-6 düzeylerinde kısmen farklılığa rastlanmıştır ($p<0,05$).

Tablo 3.9. Tip-1 diyabet oluşturulan sıçanların karaciğer dokusundaki yağ asitleri değerleri (mg/g)

Yağ Asitleri	K	D	D+AÇ	D+AB
16:0	0,65±0,01	1,89±0,11 ^d	1,08±0,03 ^c	1,05±0,01 ^c
18:0	0,61±0,05	2,11±0,17 ^d	1,07±0,03 ^c	1,07±0,15 ^c
ΣSFA	1,26±0,06	4,00±0,14	2,15±0,06	2,12±0,16
16:1, n-7	0,25±0,01	0,16±0,02 ^c	0,13±0,008 ^c	0,09±0,01 ^d
18:1, n-9	0,12±0,01	0,70±0,02 ^d	0,37±0,03 ^c	0,38±0,03 ^c
ΣMUFA	0,37±0,02	0,86±0,04	0,50±0,04	0,47±0,04
18:2, n-6	0,89±0,02	2,15±0,12 ^d	1,32±0,09 ^c	1,35±0,07 ^c
20:3, n-6	0,05±0,01	0,17±0,01 ^d	0,09±0,11 ^c	0,07±0,01 ^a
20:4, n-6	1,76±0,22	3,48±0,31 ^d	1,67±0,27 ^b	1,75±0,23 ^a
22:6, n-3	0,37±0,02	1,22±0,01 ^d	0,57±0,03 ^b	0,70±0,03 ^c
ΣPUFA	3,07±0,27	7,02±0,45	3,65±0,40	3,84±0,34
ΣUSFA	3,44±0,29	7,88±0,49	4,15±0,44	4,31±0,38

D+AB grubunda ise, 16:1 n-7 düzeyinin belirgin olarak azaldığı ($p<0,001$), 22:6 n-6 düzeyinin ise, anlamlı şekilde arttığı ($p<0,01$), 20:3 n-6 ve 20:4 n-6 düzeylerinde görülen değişikliklerin istatistiksel olarak anlam taşımadığı görülmüştür ($p>0,05$). Diyabet grubu ile karşılaştırıldığında, D+AÇ ve D+AB gruplarında 16:0, 18:0, 18:1 n-9, 18:2 n-6, 20:3 n-6 ve 20:4 n-6 düzeylerinde belirgin derecede azalma gözlenirken ($p<0,001$), 16:1 n-7 düzeyinde kısmen farklılığa rastlanmıştır ($p<0,05$). D+AÇ grubunda 22:6 n-6 düzeyinde belirgin ($p<0,001$), D+AB grubunda ise, anlamlı bir azalma saptanmıştır ($p<0,01$).

3.5. Tip-1 Diyabette Böbrek Dokusu Değerleri

Tip-1 diyabet oluşturulan sıçanların böbrek dokusundaki MDA, GSH ve protein değerleri Tablo 3.10'da verilmiştir.

Kontrol grubuna göre diyabet grubunda MDA düzeyinde, anlamlı bir yükseliş gözlenmiştir ($p<0,01$).

Tablo 3.10. Tip-1 diyabet oluşturulan sıçanların böbrek dokusundaki MDA, GSH ve protein değerleri

Gruplar	MDA (nmol/g)	GSH (μ g/g)	Protein (μ g/g)
K	40,64 $\pm$ 0,11	480,36 $\pm$ 8,02	18,09 $\pm$ 0,65
D	54,78 $\pm$ 0,64 ^c	221,90 $\pm$ 18,79 ^d	20,32 $\pm$ 0,92 ^b
D+AÇ	39,46 $\pm$ 0,87 ^a	293,83 $\pm$ 20,91 ^c	15,74 $\pm$ 0,82 ^c
D+AB	32,20 $\pm$ 2,21 ^b	371,75 $\pm$ 33,68 ^a	14,56 $\pm$ 0,34 ^d

Ayrıca D+AÇ grubu ile arasında belirgin bir farklılık tespit edilmemişken ($p>0,05$), D+AB grubu arasında azalış yönünde kısmen bir farklılığa rastlanmıştır ($p<0,05$). Diyabet ile D+AÇ ve D+AB grupları arasında ise, belirgin bir azalış gözlenmiştir ($p<0,001$).

Kontrol grubuna göre D grubu arasında GSH düzeyinde, azalış anlamında belirgin bir farklılık ($p<0,001$), D+AÇ grubu ile anlamlı bir azalış varken ($p<0,01$), D+AB grubu arasında ise, herhangi bir farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$). Diyabet ile D+AÇ ve D+AB grupları karşılaştırıldığında ise, her iki grup arasında anlamlı bir artış görülmüştür ($p<0,01$).

Kontrol grubuna göre diyabet grubunda protein düzeyinde, kısmen bir artış gözlenirken ($p<0,05$), D+AÇ grubu arasında anlamlı bir azalış ($p<0,01$), D+AB grubu arasında ise, azalış yönünde belirgin bir farklılık vardır ($p<0,001$). Diyabet ile D+AÇ ve D+AB grupları karşılaştırıldığında ise, her iki grup arasında belirgin bir azalış görülmüştür ($p<0,001$).

Tip-1 diyabet oluşturulan sıçanların böbrek dokusundaki ADEK vitaminleri ve kolesterol değerleri Tablo 3.11’de verilmiştir.

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında diyabet grubunda, α -tokoferol, D3, kolesterol ve retinol düzeylerinde belirgin artış ($p<0,001$), K-1, K-2 ve D-2 düzeylerinde ise anlamlı bir azalış tespit edilmiştir ($p<0,01$). D+AÇ grubunun K-1 ve K-2 düzeylerinde belirgin ($p<0,001$), kolesterol ve retinol düzeylerinde anlamlı ($p<0,01$), α -tokoferol düzeyinde ise, kısmen azalma saptanmıştır ($p<0,05$). D-2 ve D-3 düzeylerinde görülen değişikliklerin istatistiksel anlam taşımadığı belirtilmiştir ($p>0,05$). D+AB grubunda K-2 düzeyinde belirgin ($p<0,001$), K-1, α -tokoferol, D-3, kolesterol ve retinol düzeylerinde ise, kısmen azalış gözlenmiştir ($p<0,05$). D-2 düzeyinde görülen değişikliğin istatistiksel anlamda önemli olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$).

Tablo 3.11. Tip-1 diyabet oluşturulan sıçanların böbrek dokusundaki ADEK vitaminleri ve kolesterol değerleri (µg/g)

ADEK vitaminleri	K	D	D+AÇ	D+AB
K-1	1,55±0,15	2,06±0,12 ^c	0,91±0,09 ^d	1,19±0,19 ^b
K-2	13,88±0,99	5,94±0,32 ^c	3,51±0,09 ^d	3,07±0,18 ^d
α-Tokoferol	23,87±1,38	95,88±3,86 ^d	20,62±0,23 ^b	19,06±0,36 ^b
D-2	0,19±0,06	0,22±0,04 ^c	0,18±0,04 ^a	0,18±0,03 ^a
D-3	0,14±0,03	0,28±0,02 ^d	0,13±0,02 ^a	0,12±0,03 ^b
Kolesterol (µmol/g)	3,70±0,38	4,29±0,11 ^d	3,33±0,12 ^c	3,37±0,29 ^b
Retinol	3,11±0,46	6,81±0,20 ^d	2,26±0,15 ^c	3,68±0,17 ^b

Diyabet grubu ile karşılaştırıldığında, D+AÇ grubunda K-1, α-tokoferol, D-3 ve retinol düzeylerinde belirgin ($p<0,001$), K-2 ve kolesterol düzeylerinde anlamlı ($p<0,01$), D-2 düzeyinde ise, kısmen azalma olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). D+AB grubunda, α-tokoferol ve D-3 düzeylerinde belirgin ($p<0,001$), kolesterol ve retinol düzeylerinde anlamlı ($p<0,01$), K-1, K-2 ve D-2 düzeylerinde ise, kısmen azalmanın olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$).

Tip-1 diyabet oluşturulan sıçanların böbrek dokusundaki yağ asitleri değerleri Tablo 3.12’de verilmiştir.

Kontrol grubuna göre diyabet grubunda, 16:1 n-7 düzeyinin belirgin şekilde azaldığı, 20:3 n-6 ve 20:4 n-6 düzeylerinin belirgin derecede arttığı ($p<0,001$), 18:0 ve 22:6 n-6 düzeylerinin anlamlı olarak arttığı ($p<0,01$), 16:0, 18:1 n-9 ve 18:2 n-6 düzeylerinde ise, kısmen azalmanın olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). D+AÇ grubunda 20:4 n-6 düzeyinin belirgin ($p<0,001$), 16:0, 16:1 n-7, 18:1 n-9 ve 18:2 n-6 düzeylerinin anlamlı bir şekilde azaldığı saptanırken ($p<0,01$), 22:6 n-6 düzeyinde kısmen artış olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). 18:0 ve 20:3 n-6 düzeylerinde istatistiksel farklılığın olmadığı görülmüştür ($p>0,05$). Diyabet grubuna göre, D+AÇ grubunda 20:4 n-6 düzeyinde belirgin ($p<0,001$), 16:0 ve 18:0 düzeylerinde anlamlı azalış ($p<0,01$), 16:1 n-7 ve 22:6 n-6 düzeylerinde ise, anlamlı bir artış görülmüştür ($p<0,01$). 18:1 n-9 düzeyinde kısmen azalışa rastlanmıştır ($p<0,05$). 20:3 n-6 düzeyinde herhangi bir istatistiksel farklılığa rastlanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 3.12. Tip-1 diyabet oluşturulan sıçanların böbrek dokusundaki yağ asitleri değerleri (mg/g)

Yağ Asitleri	K	D	D+AÇ	D+AB
16:0	2,18±0,12	1,62±0,07 ^b	1,14±0,13 ^c	0,86±0,02 ^d
18:0	1,14±0,05	1,62±0,10 ^c	0,94±0,02 ^a	0,79±0,04 ^b
ΣSFA	3,32±0,17	3,24±0,17	2,08±0,15	1,65±0,06
16:1, n-7	0,58±0,09	0,11±0,01 ^d	0,17±0,02 ^c	0,06±0,01 ^d
18:1, n-9	1,65±0,18	0,90±0,02 ^b	0,86±0,02 ^c	0,49±0,02 ^d
ΣMUFA	2,23±0,27	1,01±0,03	1,03±0,04	0,55±0,02
18:2, n-6	2,21±0,14	1,79±0,09 ^b	1,50±0,16 ^c	1,11±0,04 ^d
20:3, n-6	0,11±0,01	0,25±0,01 ^d	0,12±0,01 ^a	0,14±0,01 ^b
20:4, n-6	2,54±0,19	3,78±0,16 ^d	1,70±0,09 ^d	1,75±0,15 ^c
22:6, n-3	0,19±0,02	0,39±0,01 ^c	0,24±0,09 ^b	0,19±0,02 ^a
ΣPUFA	5,05±0,36	6,21±0,27	3,56±0,35	3,19±0,22
ΣUSFA	7,28±0,63	7,22±0,30	4,59±0,39	3,76±0,24

D+AB grubunda ise, 16:0, 16:1 n-7, 18:0, 18:1 n-9 ve 22:6 n-6 düzeylerinin belirgin ($p<0,001$), 18:2 n-6 ve 20:4 n-6 düzeylerinin ise, anlamlı derecede azaldığı ($p<0,01$), 20:3 n-6 düzeyinde kısmen azalmanın olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$).

3.6. Tip-1 Diyabette Beyin Dokusu Değerleri

Tip-1 diyabet oluşturulan sıçanların beyin dokusundaki MDA, GSH ve protein değerleri Tablo 3.13’de verilmiştir.

Kontrol grubuna göre diyabet grubunda MDA düzeyinde, belirgin bir yükseliş gözlenirken ($p<0,001$), D+AÇ grubunda herhangi bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). D+AB grubunda ise, kısmen artış belirlenmiştir ($p<0,05$). Diyabet ile D+AÇ ve D+AB grupları karşılaştırıldığında ise, her iki grup arasında azalış anlamında belirgin bir farklılık tespit edilmiştir ($p<0,01$).

Tablo 3.13. Tip-1 diyabet oluşturulan sıçanların beyin dokusundaki MDA, GSH ve protein değerleri

Gruplar	MDA (nmol/g)	GSH (μ g/g)	Protein (μ g/g)
K	11,83 $\pm$ 0,37	261,49 $\pm$ 0,49	4,68 $\pm$ 0,33
D	16,24 $\pm$ 0,36 ^d	235,08 $\pm$ 0,56 ^d	6,39 $\pm$ 0,17 ^d
D+AÇ	11,81 $\pm$ 0,56 ^a	254,94 $\pm$ 0,72 ^b	4,87 $\pm$ 0,16 ^a
D+AB	12,75 $\pm$ 0,60 ^b	282,11 $\pm$ 1,02 ^c	5,07 $\pm$ 0,15 ^b

Kontrol grubuna göre D grubunda GSH düzeyinde, azalış yönünde belirgin bir farklılık görülmüştür ($p<0,001$). D+AÇ grubunda kısmen azalış ($p<0,05$), D+AB grubunda ise, anlamlı artış görülmüştür ($p<0,01$). Diyabet ile D+AÇ ve D+AB grupları karşılaştırıldığında ise, her iki grup arasında belirgin artış görülmüştür ($p<0,01$).

Kontrol grubuna göre diyabet grubunda total protein düzeyinde, belirgin yükseliş vardır ($p<0,001$). D+AÇ grubu arasında fark yokken ($p>0,05$), D+AB grubu arasında ise, kısmen artışa rastlanmıştır ($p<0,05$). Diyabet ile D+AÇ ve D+AB grupları karşılaştırıldığında ise, gruplar arasında belirgin bir azalışın olduğu tespit edilmiştir ($p<0,001$).

Tip-1 diyabet oluşturulan sıçanların beyin dokusundaki ADEK vitaminleri ve kolesterol değerleri Tablo 3.14'te verilmiştir.

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında diyabet grubunda, K-1, K-2, D-3 ve retinol düzeylerinde belirgin artış, α -tokoferol düzeyinde belirgin bir azalış saptanmıştır ($p<0,001$). δ -tokoferol düzeyinde anlamlı artış, kolesterol düzeyinde ise, anlamlı azalış görülmüştür ($p<0,01$). D+AÇ grubunda K-2 düzeyinde anlamlı artış, α -tokoferol ve D-3 düzeylerinde anlamlı azalış varken ($p<0,01$), K-1, kolesterol ve retinol düzeylerinde kısmen farklılık gözlenmiştir ($p<0,05$). δ -tokoferol düzeyinde ise, istatistiksel olarak herhangi bir değişikliğe rastlanmamıştır ($p>0,05$). D+AB grubunda D-3 düzeyinde belirgin ($p<0,001$), retinol düzeyinde anlamlı bir artış varken ($p<0,01$), α -tokoferol düzeyinde anlamlı bir azalış saptanmıştır ($p<0,01$). K-1, K-2, δ -tokoferol ve kolesterol düzeylerinde görülen değişikliklerin istatistiksel anlam taşımadığı tespit edilmiştir ($p>0,05$). Diyabet grubu ile karşılaştırıldığında, D+AÇ grubunda, K-1, δ -tokoferol ve retinol düzeylerinde belirgin ($p<0,001$), K-2 düzeyinde anlamlı azalış, α -tokoferol düzeyinde ise, anlamlı artış gözlenmiştir ($p<0,01$).

Tablo 3.14. Tip-1 diyabet oluşturulan sıçanların beyin dokusundaki ADEK vitaminleri ve kolesterol değerleri (µg/g)

ADEK vitaminleri	K	D	D+AÇ	D+AB
K-1	2,35±0,32	8,66±0,57 ^d	2,83±0,60 ^b	2,41±2,16 ^a
K-2	2,60±0,21	18,33±0,88 ^d	10,17±0,18 ^c	2,15±5,14 ^a
α-Tokoferol	107,31±0,12	59,82±1,79 ^d	72,59±2,98 ^c	84,24±1,36 ^b
δ-Tokoferol	0,20±0,10	0,35±0,05 ^c	0,18±0,15 ^a	0,23±0,37 ^a
D-3	0,26±0,07	1,63±0,20 ^d	0,16±0,04 ^c	1,21±0,05 ^d
Kolesterol (µmol/g)	7,04±0,62	6,25±0,08 ^c	6,62±0,23 ^b	6,83±0,33 ^a
Retinol	0,15±0,02	0,74±0,12 ^d	0,20±0,02 ^b	0,31±0,03 ^c

Kolesterol düzeyinde kısmen artış tespit edilmiştir ($p<0,05$). D+AB grubunda K-2 düzeyinde belirgin azalış, α-tokoferol düzeyinde belirgin artış gözlenirken ($p<0,001$), K-1, δ-tokoferol, D-3 ve retinol düzeylerinde anlamlı azalış, kolesterol düzeyinde ise, anlamlı artış belirlenmiştir ($p<0,01$).

Tip-1 diyabet oluşturulan sıçanların beyin dokusundaki yağ asitleri değerleri Tablo 3.15’te verilmiştir.

Kontrol grubuna göre, diyabet grubunda 16:0, 18:0, 18:2 n-6, 20:4 n-6 ve 22:6 n-6 düzeylerinin belirgin derecede ($p<0,001$), 16:1 n-7, 18:1 n-9 ve 20:3 n-6 düzeylerinin anlamlı şekilde arttığı görülmüştür ($p<0,01$). D+AÇ grubunda 16:0, 18:0, 18:1 n-9 ve 20:4 n-6 düzeylerinin anlamlı şekilde azaldığı, 18:1 n-9 düzeyinin anlamlı derecede arttığı gözlenirken ($p<0,01$), 22:6 n-6 düzeyinin kısmen azaldığı saptanmıştır ($p<0,05$). 16:1 n-7 ve 20:3 n-6 düzeylerinde görülen değişikliklerin ise, istatistiksel bir anlamı olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$). D+AB grubunda 16:0, 18:0, 18:1 n-9 ve 20:4 n-6 düzeylerinin belirgin ($p<0,001$), 22:6 n-6 düzeyinin anlamlı biçimde azaldığı ($p<0,01$), 18:2 n-6 düzeyinin ise anlamlı şekilde arttığı gözlenirken ($p<0,01$), 16:1 n-7 düzeyinde kısmen azalış saptanmıştır ($p<0,05$). 20:3 n-6 düzeyinde görülen değişikliklerin istatistiksel bir anlam taşımadığı belirlenmiştir ($p>0,05$). Diyabet grubu ile karşılaştırıldığında, D+AÇ grubunda 16:0, 16:1 n-7, 18:0, 18:1 n-9, 18:2 n-6, 20:3 n-6, 20:4 n-6 ve 22:6 n-6 düzeylerinin anlamlı derecede azaldığı görülmüştür ($p<0,01$).

Tablo 3.15. Tip-1 diyabet oluşturulan sıçanların beyin dokusundaki yağ asitleri değerleri (mg/g)

Yağ Asitleri	K	D	D+AÇ	D+AB
16:0	1,76±0,22	3,22±0,16 ^d	1,48±1,16 ^c	0,63±0,07 ^d
18:0	1,98±0,22	3,49±0,09 ^d	1,39±0,08 ^c	0,74±0,03 ^d
ΣSFA	3,71±0,44	6,71±0,25	2,87±1,24	1,37±0,10
16:1, n-7	0,16±0,01	0,27±0,01 ^c	0,17±0,02 ^a	0,14±0,05 ^b
18:1, n-9	2,26±0,25	3,64±0,23 ^c	1,55±0,10 ^c	0,73±0,02 ^d
ΣMUFA	2,42±0,26	3,91±0,24	1,72±0,10	0,87±0,07
18:2, n-6	0,06±0,01	0,16±0,01 ^d	0,12±0,02 ^c	0,12±0,02 ^c
20:3, n-6	0,08±0,006	0,15±0,01 ^c	0,07±0,01 ^a	0,06±0,01 ^a
20:4, n-6	1,55±0,14	2,39±0,14 ^d	1,01±0,11 ^c	0,61±0,01 ^d
22:6, n-3	2,82±0,24	4,55±0,26 ^d	1,17±0,17 ^b	1,02±0,05 ^c
ΣPUFA	4,46±0,40	7,25±0,42	2,37±0,31	1,89±0,09
ΣUSFA	6,88±0,66	11,16±0,66	4,09±0,41	2,68±0,16

D+AB grubunda 16:0, 16:1 n-7, 18:0, 18:1 n-9, 20:3 n-6, 20:4 n-6 ve 22:6 n-6 düzeylerinin belirgin şekilde ($p<0,001$), 18:2 n-6 düzeyinin ise, anlamlı olarak azaldığı görülmüştür ($p<0,01$).

3.7. Tip-1 Diyabette Serum Değerleri

Tip-1 diyabet oluşturulan sıçanların serumundaki MDA ve protein değerleri Tablo 3.16'da verilmiştir.

Kontrol grubuna göre diyabet grubunda MDA düzeyinde, belirgin bir yükseliş gözlenirken ($p<0,001$), D+AÇ grubunda herhangi bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). D+AB grubunda ise, kısmen artış gözlenmiştir ($p<0,05$). Diyabet ile D+AÇ ve D+AB grupları karşılaştırıldığında ise, aralarında azalış yönünde anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($p<0,01$).

Tablo 3.16. Tip-1 diyabet oluşturulan sıçanların serumundaki MDA ve protein değerleri

Gruplar	MDA (nmol/mL)	Protein (µg/mL)
K	4,43±0,19	4,26±0,07
D	7,70±0,14 ^d	4,19±0,15 ^b
D+AÇ	5,37±0,52 ^a	4,40±0,07 ^b
D+AB	5,52±0,41 ^b	4,69±0,10 ^c

Kontrol grubuna göre, D ve D+AÇ gruplarında total protein düzeyinde, kısmen farklılık varken ($p<0,05$), D+AB grubunda ise, anlamlı derecede artış gözlenmiştir ($p<0,01$). Diyabet ile D+AÇ ve D+AB grupları karşılaştırıldığında, aralarında artış yönünde farklılığa rastlanmıştır ($p<0,01$).

Tip-1 diyabet oluşturulan sıçanların serumundaki ADEK vitaminleri ve kolesterol değerleri Tablo 3.17’de verilmiştir.

Tablo 3.17. Tip-1 diyabet oluşturulan sıçanların serumundaki ADEK vitaminleri ve kolesterol değerleri (µg/mL)

ADEK vitaminleri	K	D	D+AÇ	D+AB
K-1	0,33±0,06	0,15±0,02 ^d	0,19±0,08 ^c	0,30±0,18 ^a
K-2	0,43±0,13	0,76±0,10 ^c	0,87±0,17 ^d	0,56±0,11 ^b
α-Tokoferol	11,50±0,19	12,76±0,27 ^b	13,09±0,33 ^c	11,77±0,20 ^a
D-2	0,14±0,07	0,18±0,03 ^a	0,13±0,03 ^a	0,07±0,02 ^d
D-3	0,21±0,03	0,18±0,07 ^a	0,54±0,10 ^d	0,10±0,02 ^c
Kolesterol	491,27±27,14	365,49±9,23 ^b	342,26±13,84 ^c	252,85±20,96 ^d
Retinol	0,28±0,04	0,47±0,14 ^c	0,22±0,04 ^b	0,15±0,02 ^c

Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında diyabet grubunun, K-1 düzeyinin belirgin derecede azaldığı ($p<0,001$), K-2 ve retinol düzeylerinin anlamlı şekilde ($p<0,01$), α-tokoferol ve kolesterol düzeylerinin kısmen arttığı ($p<0,05$), D-2 ve D-3 düzeylerinin ise, K grubu değerlerine yaklaştığı görülmüştür ($p>0,05$). D+AÇ grubunda K-2 ve D-3

düzeylerinde belirgin derecede artış ($p<0,001$), K-1, α -tokoferol ve kolesterol düzeylerinde anlamlı farklılık gözlenirken ($p<0,01$), retinol düzeyinde kısmen azalma saptanmıştır ($p<0,05$). D-2 düzeyinde görülen değişikliğin ise, istatistiksel açıdan önemsiz olduğu tespit edilmiştir ($p>0,05$). D+AB grubunda D-2 ve kolesterol düzeylerinde belirgin ($p<0,001$), D-3 ve retinol düzeylerinde anlamlı azalma görülürken ($p<0,01$), K-2 düzeyinin kısmen arttığı belirlenmiştir ($p<0,05$). Ayrıca K-1 ve α -tokoferol düzeylerinin K grubu değerlerine yaklaştığı görülmüştür ($p>0,05$). Diyabet grubu ile kıyaslandığında, D+AÇ ve D+AB gruplarında α -tokoferol düzeyinde görülen değişikliğin istatistiksel açıdan önemsiz olduğu tespit edilmiştir ($p>0,05$). D+AÇ grubunda D-3 düzeyinde anlamlı artmanın ($p<0,01$), K-1, K-2, D-2, kolesterol ve retinol düzeylerinde kısmen farklılığın olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). D+AB grubunda K-1, D-2 ve retinol düzeylerinde anlamlı ($p<0,01$), D-3 düzeyinde kısmen farklılığın olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$).

Tip-1 diyabet oluşturulan sıçanların serumundaki yağ asitleri değerleri Tablo 3.18’de verilmiştir.

Tablo 3.18. Tip-1 diyabet oluşturulan sıçanların serumundaki yağ asitleri değerleri ($\mu\text{g/mL}$)

Yağ Asitleri	K	D	D+AÇ	D+AB
16:0	121,68 $\pm$ 10,10	172,11 $\pm$ 13,35 ^d	129,40 $\pm$ 79,71 ^a	159,32 $\pm$ 9,24 ^c
18:0	79,50 $\pm$ 1,73	97,14 $\pm$ 3,21 ^c	75,52 $\pm$ 73,82 ^a	59,02 $\pm$ 1,67 ^c
Σ SFA	201,18 $\pm$ 11,83	269,55 $\pm$ 16,56	204,92 $\pm$ 153,63	218,34 $\pm$ 10,91
16:1, n-7	14,66 $\pm$ 0,87	18,09 $\pm$ 1,27 ^c	13,65 $\pm$ 0,13 ^a	16,41 $\pm$ 0,12 ^b
18:1, n-9	28,97 $\pm$ 2,27	63,15 $\pm$ 1,03 ^d	39,30 $\pm$ 2,30 ^c	69,99 $\pm$ 3,96 ^d
Σ MUFA	43,63 $\pm$ 3,14	81,24 $\pm$ 2,30	52,95 $\pm$ 2,43	86,40 $\pm$ 4,08
18:2, n-6	149,97 $\pm$ 11,58	211,84 $\pm$ 15,16 ^c	180,10 $\pm$ 21,78 ^b	259,81 $\pm$ 13,46 ^d
20:4, n-6	56,46 $\pm$ 3,59	63,03 $\pm$ 0,91 ^c	55,60 $\pm$ 0,98 ^a	79,81 $\pm$ 2,68 ^d
22:6, n-3	13,37 $\pm$ 0,60	19,66 $\pm$ 0,52 ^b	20,30 $\pm$ 0,34 ^c	20,85 $\pm$ 0,23 ^c
Σ PUFA	219,8 $\pm$ 15,77	294,53 $\pm$ 16,59	206 $\pm$ 23,10	360,47 $\pm$ 16,37
Σ USFA	263,43 $\pm$ 18,91	375,77 $\pm$ 18,89	258,95 $\pm$ 25,53	446,87 $\pm$ 20,45

Kontrol grubuna göre, diyabet grubunda 16:0 ve 18:1 n-9 düzeylerinin belirgin derecede ($p<0,001$), 16:1 n-7, 18:0, 18:2 n-6 ve 20:4 n-6 düzeylerinin anlamlı olarak ($p<0,01$), 22:6 n-6 düzeyinin ise, kısmen arttığı görülmüştür ($p<0,05$). D+AÇ grubunda 18:1 n-9 ve 22:6 n-6 düzeylerinin anlamlı olarak ($p<0,01$), 18:2 n-6 düzeyinin kısmen arttığı belirlenmiştir ($p<0,05$). 16:0, 16:1 n-7, 18:0, ve 20:4 n-6 düzeylerinin ise, K grubuna yaklaştığı tespit edilmiştir ($p>0,05$). D+AB grubunda, 18:1 n-9, 18:2 n-6 ve 20:4 n-6 düzeylerinde belirgin bir artma gözlenirken ($p<0,001$), 16:0, 18:0 ve 22:6 n-6 düzeylerinde anlamlı farklılığa ($p<0,01$), 16:1 n-7 düzeyinde ise, kısmen artışa rastlanmıştır ($p<0,05$). Diyabet grubu ile karşılaştırıldığında, D+AÇ ve D+AB gruplarında 18:2 n-6 ve 20:4 n-6 düzeylerinde kısmen farklılık gözlenirken ($p<0,05$), 22:6 n-6 düzeyinde herhangi bir değişikliğe rastlanmamıştır ($p>0,05$). D+AÇ grubunda 16:0, 16:1 n-7 ve 18:1 n-9 düzeylerinde anlamlı ($p<0,01$), 18:0 düzeyinde kısmen bir azalma gözlenmiştir ($p<0,05$). Diyabet grubuna göre D+AB grubunda 18:0 düzeyinde anlamlı bir azalmaya ($p<0,01$), 16:0, 16:1 n-7 ve 18:1 n-9 düzeylerinde ise, kısmen farklılığa rastlanmıştır ($p<0,05$).

3.8. Tip-1 Diyabette Eritrositlerin Değerleri

Tip-1 diyabet oluşturulan sıçanların eritrositlerindeki MDA, GSH ve protein değerleri Tablo 3.19’da verilmiştir.

Tablo 3.19. Tip-1 diyabet oluşturulan sıçanların eritrositlerindeki MDA, GSH ve protein değerleri

Gruplar	MDA (nmol/g)	GSH ($\mu\text{g/g}$)	Protein ($\mu\text{g/g}$)
K	32,61 $\pm$ 0,17	236,99 $\pm$ 0,29	2,15 $\pm$ 0,23
D	41,04 $\pm$ 0,38 ^d	224,26 $\pm$ 0,66 ^b	1,98 $\pm$ 0,16 ^b
D+AÇ	37,45 $\pm$ 0,64 ^c	253,50 $\pm$ 2,22 ^c	3,91 $\pm$ 0,20 ^c
D+AB	29,77 $\pm$ 1,13 ^b	243,40 $\pm$ 1,05 ^b	3,39 $\pm$ 0,21 ^b

Kontrol grubuna göre D grubunda MDA düzeyinde, belirgin ($p<0,001$), D+AÇ grubunda anlamlı bir artış ($p<0,01$), D+AB grubunda ise, kısmen azalış gözlenmiştir ($p<0,05$). Diyabet ile D+AÇ ve D+AB grupları karşılaştırıldığında ise, gruplar arasında anlamlı bir azalmanın olduğu görülmüştür ($p<0,01$).

Kontrol grubuna göre GSH düzeyinde, D ve D+AB gruplarında kısmen farklılık ($p<0,05$), D+AÇ grubunda ise, anlamlı artış oluşmuştur ($p<0,01$). Diyabet ile D+AÇ ve D+AB grupları karşılaştırıldığında ise, her iki grup arasında da artış yönünde önemli bir farklılığın olduğu saptanmıştır ($p<0,01$).

Protein düzeyinde, kontrol grubuna göre D ve D+AB gruplarında kısmen farklılık görülürken ($p<0,05$), D+AÇ grubunda ise, anlamlı artış tespit edilmiştir ($p<0,01$). Diyabet ile D+AÇ ve D+AB grupları karşılaştırıldığında ise, her iki grup arasında da artış yönünde önemli bir farklılığın olduğu belirlenmiştir ($p<0,01$).

Tip-1 diyabet oluşturulan sıçanların eritrositlerindeki ADEK vitaminleri ve kolesterol değerleri Tablo 3.20’de verilmiştir.

Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, diyabet grubunun D-3 düzeyinde belirgin azalmanın ($p<0,001$), K-1, K-2, α -tokoferol ve D-2 düzeylerinde anlamlı farklılığın ($p<0,01$), kolesterol düzeyinde ise, kısmen artmanın olduğu görülmüştür ($p<0,05$). D+AÇ grubunda K-1, K-2, D-2 ve D-3 düzeylerinde belirgin farklılık saptanırken ($p<0,001$), α -tokoferol ve kolesterol düzeylerinde anlamlı artışa rastlanmıştır ($p<0,01$). D+AB grubunda K-1, K-2, D-2, D-3 ve kolesterol düzeylerinde belirgin farklılık ($p<0,001$), α -tokoferol düzeyinde ise, kısmen artış belirlenmiştir ($p<0,05$).

Tablo 3.20. Tip-1 diyabet oluşturulan sıçanların eritrositlerindeki ADEK vitaminleri ve kolesterol değerleri ($\mu\text{g/g}$)

ADEK vitaminleri	K	D	D+AÇ	D+AB
K-1	0,22 $\pm$ 0,09	0,30 $\pm$ 0,34 ^c	0,40 $\pm$ 0,12 ^d	0,41 $\pm$ 0,08 ^d
K-2	1,04 $\pm$ 0,27	0,32 $\pm$ 0,09 ^c	0,22 $\pm$ 0,06 ^d	0,20 $\pm$ 0,06 ^d
α -Tokoferol	3,32 $\pm$ 0,10	4,30 $\pm$ 0,20 ^c	4,26 $\pm$ 0,10 ^c	4,02 $\pm$ 0,17 ^b
D-2	0,03 $\pm$ 0,01	0,13 $\pm$ 0,04 ^c	0,16 $\pm$ 0,05 ^d	0,14 $\pm$ 0,09 ^d
D-3	0,45 $\pm$ 0,42	0,05 $\pm$ 0,02 ^d	0,09 $\pm$ 0,05 ^d	0,06 $\pm$ 0,01 ^d
Kolesterol	400,35 $\pm$ 12,51	572,79 $\pm$ 5,47 ^b	661,87 $\pm$ 10,35 ^c	671,50 $\pm$ 22,50 ^d

Diyabet grubuna göre, D+AÇ ve D+AB grupları arasında K-1, K-2, D-2 ve D-3 düzeylerinde belirgin ($p<0,001$). D+AÇ grubunda α -tokoferol ve kolesterol düzeylerinde

anlamlı bir farklılığa rastlanmıştır ($p<0,01$). D+AB grubunda kolesterol düzeyinde belirgin artış ($p<0,001$), α -tokoferol düzeyinde ise, kısmen azalış görülmüştür ($p<0,05$).

Tip-1 diyabet oluşturulan sıçanların eritrositlerindeki yağ asitleri değerleri Tablo 3.21’de verilmiştir.

Tablo 3.21. Tip-1 diyabet oluşturulan sıçanların eritrositlerindeki yağ asitleri değerleri ($\mu\text{g/g}$)

Yağ Asitleri	K	D	D+AÇ	D+AB
16:0	114,89 $\pm$ 7,28	272,75 $\pm$ 8,09 ^b	400,68 $\pm$ 17,69 ^d	343,58 $\pm$ 5,71 ^c
18:0	56,97 $\pm$ 0,84	134,14 $\pm$ 7,92 ^b	200,27 $\pm$ 7,20 ^d	176,69 $\pm$ 8,15 ^c
ΣSFA	171,86 $\pm$ 8,12	406,89 $\pm$ 17,02	600,95 $\pm$ 24,89	520,27 $\pm$ 13,86
16:1, n-7	11,15 $\pm$ 0,39	30,68 $\pm$ 0,14 ^b	46,32 $\pm$ 0,68 ^d	38,13 $\pm$ 0,54 ^c
18:1, n-9	21,89 $\pm$ 0,32	44,26 $\pm$ 0,63 ^b	75,58 $\pm$ 1,39 ^d	66,06 $\pm$ 0,99 ^c
ΣMUFA	33,04 $\pm$ 0,71	74,84 $\pm$ 0,77	121,90 $\pm$ 2,07	104,19 $\pm$ 1,53
18:2, n-6	49,65 $\pm$ 2,33	76,69 $\pm$ 0,69 ^b	136,54 $\pm$ 10,58 ^d	124,23 $\pm$ 5,88 ^c
20:4, n-6	59,28 $\pm$ 2,55	87,05 $\pm$ 1,56 ^b	139,47 $\pm$ 9,61 ^d	126,59 $\pm$ 10,25 ^c
22:6, n-3	8,56 $\pm$ 0,06	12,32 $\pm$ 0,71 ^b	19,44 $\pm$ 0,10 ^d	16,85 $\pm$ 0,89 ^c
ΣPUFA	117,49 $\pm$ 4,94	176,06 $\pm$ 2,96	295,45 $\pm$ 20,29	267,67 $\pm$ 17,02
ΣUSFA	150,53 $\pm$ 5,65	250,9 $\pm$ 3,73	417,35 $\pm$ 22,36	371,89 $\pm$ 18,55

Kontrol grubuna göre diyabet grubunda 16:0, 16:1 n-7, 18:0, 18:1 n-9, 18:2 n-6, 20:4 n-6 ve 22:6 n-6 düzeylerinin kısmen arttığı görülmüştür ($p<0,05$). D+AÇ grubunda, 16:0, 16:1 n-7, 18:0, 18:1 n-9, 18:2 n-6, 20:4 n-6 ve 22:6 n-6 düzeylerinin belirgin derecede ($p<0,001$), D+AB grubunda ise, 16:0, 16:1 n-7, 18:0, 18:1 n-9, 18:2 n-6, 20:4 n-6 ve 22:6 n-6 düzeylerinin anlamlı olarak arttığı belirlenmiştir ($p<0,01$). Diyabet grubu ile D+AÇ ve D+AB grupları karşılaştırıldığında ise, her iki grup arasında 16:0, 16:1 n-7, 18:0, 18:1 n-9, 18:2 n-6, 20:4 n-6 ve 22:6 n-6 düzeylerinin anlamlı şekilde arttığı tespit edilmiştir ($p<0,01$).

3.9. Tip-2 Diyabette Vücut Ağırlık Değerleri

Tip-2 diyabet oluşturulan sıçanların vücut ağırlık değerleri Tablo 3.22’de verilmiştir.

Tablo 3.22. Tip-2 diyabet oluşturulan sıçanların vücut ağırlık değerleri (g)

Açlık Ağırlık	K	D	D+AÇ	D+AB
STZ’den sonra	192,17±12,06	200,67±8,08	200,18±6,04	204,40±6,46
2. hafta	204,17±10,50	195,08±11,77	203,00±6,39	197,90±9,94
3.hafta	214,67±10,54	193,50±11,01	211,18±7,26	219,10±7,59
4.hafta	225,50±9,45	192,83±11,36	221,18±7,63	223,00±8,46
5.hafta	229,17±10,47	190,25±12,02	226,64±10,09	224,50±7,33
6.hafta	236,83±10,85	199,83±11,85	228,18±9,17	226,70±8,43
Çalışma sonu	242,50±10,95	186,58±12,12	231,09±10,11	231,00±8,53

Çalışma süresince: 1., 4. ve 7. (çalışma sonu) haftalarda ölçülen ağırlık değişiminde kontrol grubunda düzenli bir artış, diyabet grubunda ise, belirgin azalma gözlenmiştir. D+AÇ ve D+AB gruplarda ise, diyabet grubuna göre, ağırlıkta artış tespit edilmiştir.

3.10. Tip-2 Diyabette Açlık Kan Glukoz Değerleri

Tip-2 diyabet oluşturulan sıçanların açlık kan glukoz değerleri Tablo 3.23’de verilmiştir.

Çalışma süresince: 1., 4. ve 7. haftalarda ölçülen açlık kan glukoz değerleri kontrol grubunda, normal sınırlarda olduğu halde, diyabet grubunda sürekli artış görülmüştür. D+AÇ ve D+AB gruplarında ise, zamanla bir azalmanın olduğu belirlenmiştir.

Tablo 3.23. Tip-2 diyabet oluşturulan sıçanların açlık kan glukoz değerleri (mg/dL)

Kan Glukoz	K	D	D+AÇ	D+AB
STZ'den sonra	61,83±3,86	138,17±29,46	162,55±27,15	153,80±29,96
2.hafta	66,83±2,61	141,42±13,63	138,91±8,51	150,00±15,13
3.hafta	67,00±8,11	144,17±19,24	132,73±7,21	149,40±9,12
4.hafta	96,50±12,34	152,75±19,38	129,27±9,45	144,90±7,41
5.hafta	106,50±15,17	155,00±23,94	124,82±9,54	136,20±3,40
6.hafta	108,00±10,34	211,75±43,33	121,00±15,53	135,80±7,06
Çalışma sonu	109,33±2,58	249,00±28,31	113,73±17,65	124,20±5,61

3.11. Tip-2 Diyabette Kas Dokusu Değerleri

Tip-2 diyabet oluşturulan sıçanların kas dokusundaki MDA, GSH ve protein değerleri Tablo 3.24'te verilmiştir.

Tablo 3.24. Tip-2 diyabet oluşturulan sıçanların kas dokusundaki MDA, GSH ve protein değerleri

Gruplar	MDA (nmol/g)	GSH (µg/g)	Protein (µg/g)
K	3,94±0,17	199,97±7,77	3,53±0,24
D	6,85±0,22 ^d	171,21±9,21 ^c	2,75±0,37 ^c
D+AÇ	4,55±0,11 ^a	228,21±5,55 ^c	3,07±0,24 ^b
D+AB	4,90±0,24 ^b	205,13±1,81 ^a	3,60±0,48 ^a

Kontrol grubuna göre MDA düzeyinde diyabet grubunda, belirgin düzeyde yükseliş görülürken ($p<0,001$), D+AÇ grubu arasında herhangi bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). D+AB grubunda ise, kısmi artış saptanmıştır ($p<0,05$). Diyabet ile D+AÇ ve D+AB grupları arasında anlamlı derecede azalma gözlenmiştir ($p<0,01$).

Kontrol grubu ile kıyaslandığında diyabet grubunda GSH düzeyinde, anlamlı azalış ($p<0,01$), D+AÇ grubunda ise anlamlı artış görülmüştür ($p<0,01$). Ancak D+AB arasında

istatistiksel anlamda farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$). Diyabet ile D+AÇ ve D+AB grupları karşılaştırıldığında ise, bu iki grup arasında belirgin bir artışın olduğu saptanmıştır ($p<0,001$).

Protein düzeyinde kontrol grubuna göre, diyabet grubunda anlamlı düzeyde düşüş ($p<0,01$), D+AÇ grubu arasında kısmen artış görülmüştür ($p<0,05$). D+AB grubunda ise, herhangi bir farklılığa rastlanmamıştır ($p>0,05$).

Tip-2 diyabet oluşturulan sıçanların kas dokusundaki ADEK vitaminleri ve kolesterol değerleri Tablo 3.25'te verilmiştir.

Tablo 3.25. Tip-2 diyabet oluşturulan sıçanların kas dokusundaki ADEK vitaminleri ve kolesterol değerleri ($\mu\text{g/g}$)

ADEK vitaminleri	K	D	D+AÇ	D+AB
K-1	0,52 $\pm$ 0,20	0,38 $\pm$ 0,07 ^b	0,25 $\pm$ 0,04 ^c	0,40 $\pm$ 0,04 ^b
K-2	0,60 $\pm$ 0,31	0,32 $\pm$ 0,10 ^c	0,38 $\pm$ 0,13 ^c	0,20 $\pm$ 0,10 ^d
α -Tokoferol	7,60 $\pm$ 0,48	9,21 $\pm$ 0,34 ^c	6,92 $\pm$ 0,48 ^a	6,54 $\pm$ 0,47 ^a
δ -Tokoferol	0,08 $\pm$ 0,15	0,28 $\pm$ 0,04 ^d	0,08 $\pm$ 0,02 ^a	0,26 $\pm$ 0,15 ^d
D-2	0,18 $\pm$ 0,13	0,15 $\pm$ 0,04 ^b	0,35 $\pm$ 0,10 ^c	0,40 $\pm$ 0,17 ^d
D-3	0,32 $\pm$ 0,07	0,30 $\pm$ 0,04 ^a	0,32 $\pm$ 0,06 ^a	0,38 $\pm$ 0,09 ^b
Kolesterol ($\mu\text{mol/g}$)	0,86 $\pm$ 0,06	0,98 $\pm$ 0,02 ^c	0,89 $\pm$ 0,03 ^a	0,88 $\pm$ 0,04 ^a
Retinol	0,36 $\pm$ 0,13	0,48 $\pm$ 0,01 ^d	0,15 $\pm$ 0,04 ^c	0,11 $\pm$ 0,02 ^d

Kontrol grubuna göre diyabet grubunda, δ -tokoferol ve retinol düzeylerinde belirgin artma ($p<0,001$), K-2, α -tokoferol ve kolesterol düzeylerinde anlamlı farklılık varken ($p<0,01$), K-1 ve D-2 düzeylerinde kısmen azalma saptanmıştır ($p<0,05$). D-3 düzeyinde görülen değişikliğin ise, istatistiksel açıdan önemsiz olduğu tespit edilmiştir ($p>0,05$). D+AÇ grubunda K-1, K-2, D-2 ve retinol düzeylerinde anlamlı farklılık görülürken ($p<0,01$), α -tokoferol, δ -tokoferol, D-3 ve kolesterol düzeylerinin K grubu değerlerine yaklaştığı görülmüştür ($p>0,05$). D+AB grubunda ise, K-2, δ -tokoferol, D-2 ve retinol düzeylerinde belirgin ($p<0,001$), K-1 ve D-3 düzeylerinde kısmen farklılık belirlenmiştir ($p<0,05$). Ayrıca α -tokoferol ve kolesterol düzeylerinin K grubu değerlerine yaklaştığı görülmüştür ($p>0,05$). Diyabet grubuna göre, D+AÇ grubunun K-1, δ -tokoferol,

D-2 ve retinol düzeylerinde belirgin ($p<0,001$), K-2 ve α -tokoferol düzeylerinde kısmen farklılık varken ($p<0,05$), D-3 ve kolesterol düzeylerinde görülen değişikliklerin istatistiksel anlam taşımadığı belirlenmiştir ($p<0,05$). Diyabet grubu ile kıyaslandığında D+AB grubunda K-2 ve D-2 düzeylerinde belirgin ($p<0,001$), α -tokoferol, D-3 ve retinol düzeylerinde kısmen bir farklılık tespit edilmiştir ($p<0,05$). K-1, δ -tokoferol ve kolesterol düzeylerinin K grubu değerlerine yaklaştığı görülmüştür ($p>0,05$).

Tip-2 diyabet oluşturulan sıçanların kas dokusundaki yağ asitleri değerleri Tablo 3.26'da verilmiştir.

Tablo 3.26. Tip-2 diyabet oluşturulan sıçanların kas dokusundaki yağ asitleri değerleri (mg/g)

Yağ Asitleri	K	D	D+AÇ	D+AB
16:0	4,98±0,72	3,13±0,25 ^b	1,62±0,08 ^c	1,35±0,12 ^d
18:0	0,27±0,25	2,92±0,17 ^d	0,44±0,03 ^c	0,45±0,02 ^c
Σ SFA	5,25±0,97	6,05±0,42	2,06±0,11	1,80±0,14
16:1, n-7	1,91±0,21	0,88±0,13 ^c	0,39±0,03 ^d	0,44±0,03 ^d
18:1, n-9	4,88±0,45	1,97±0,21 ^d	3,05±0,23 ^b	2,61±0,19 ^c
Σ MUFA	6,79±0,66	2,78±0,44	3,44±0,26	3,05±0,22
18:2, n-6	5,82±0,27	8,14±3,98 ^d	3,21±0,23 ^c	2,78±0,19 ^d
20:3, n-6	0,12±0,01	0,11±0,01 ^a	0,13±0,02 ^a	0,10±0,04 ^a
20:4, n-6	1,46±0,14	1,26±0,05 ^b	0,68±0,03 ^c	0,43±0,07 ^d
22:6, n-3	0,58±0,05	0,53±0,03 ^b	0,35±0,01 ^d	0,50±0,23 ^c
Σ PUFA	7,98±0,47	10,04±4,07	4,37±0,29	3,81±0,53
Σ USFA	14,77±1,13	12,82±4,51	7,81±0,55	6,85±0,58

Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında diyabet grubunda, 18:0, 18:1 n-9 ve 18:2 n-6 düzeylerinde belirgin farklılığa rastlanmıştır ($p<0,001$). 16:1 n-7 düzeyinin anlamlı derecede ($p<0,01$), 16:0, 20:4 n-6 ve 22:6 n-6 düzeylerinin ise, kısmen azaldığı görülmüştür ($p<0,05$). D+AÇ grubunda 16:1 n-7 ve 22:6 n-6 düzeylerinin belirgin derecede ($p<0,001$), 18:1 n-9 düzeyinin kısmen azaldığı görülürken ($p<0,05$), 16:0, 18:0,

18:2 n-6 ve 20:4 n-6 düzeylerinde ise, anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($p<0,01$). D+AB grubunda 16:0, 16:1 n-7, 18:2 n-6 ve 20:4 n-6 düzeylerinde belirgin azalış saptanırken ($p<0,001$), 18:0, 18:1 n-9 ve 22:6 n-6 düzeylerinde anlamlı farklılık belirlenmiştir ($p<0,01$). Ayrıca D+AÇ ve D+AB gruplarında 20:3 n-6 düzeyinin K grubu değerine yaklaştığı tespit edilmiştir ($p>0,05$). Diyabet grubuna göre, D+AÇ grubunda 16:0, 18:0, 16:1 n-7 ve 18:1 n-9 düzeylerinde belirgin farklılık gözlenirken ($p<0,001$), 18:2 n-6, 20:4 n-6 ve 22:6 n-6 düzeylerinde anlamlı derecede azalma tespit edilmiştir ($p<0,01$). D+AB grubunda 16:0, 16:1 n-7, 18:0, 18:2 n-6 ve 20:4 n-6 düzeylerinin belirgin derecede azaldığı ($p<0,001$), 18:1 n-9 ve 22:6 n-6 düzeylerinde kısmen farklılık olduğu görülmüştür ($p<0,05$). D+AÇ ve D+AB gruplarında 20:3 n-6 düzeyinde görülen değişikliğin istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$).

3.12. Tip-2 Diyabette Karaciğer Dokusu Değerleri

Tip-2 diyabet oluşturulan sıçanların karaciğer dokusundaki MDA, GSH ve protein değerleri Tablo 3.27’de verilmiştir.

Tablo 3.27. Tip-2 diyabet oluşturulan sıçanların karaciğer dokusundaki MDA, GSH ve protein değerleri

Gruplar	MDA (nmol/g)	GSH ($\mu\text{g/g}$)	Protein ($\mu\text{g/g}$)
K	20,36 $\pm$ 0,30	596,97 $\pm$ 21,79	25,33 $\pm$ 0,24
D	26,00 $\pm$ 0,47 ^c	409,76 $\pm$ 32,12 ^c	13,42 $\pm$ 0,24 ^d
D+AÇ	17,11 $\pm$ 0,18 ^b	666,19 $\pm$ 17,26 ^b	28,30 $\pm$ 0,41 ^b
D+AB	19,46 $\pm$ 0,25 ^a	708,66 $\pm$ 19,72 ^d	24,58 $\pm$ 0,18 ^a

Kontrol grubuna göre diyabet grubunda, MDA düzeyinde anlamlı bir yükseliş gözlenmiştir ($p<0,01$). D+AÇ grubunda kısmen azalma tespit edilmişken ($p<0,05$), D+AB grubunda herhangi bir farklılık oluşmamıştır ($p>0,05$). Diyabet ile D+AÇ ve D+AB grupları karşılaştırıldığında ise, her iki grup arasında azalma yönünde belirgin bir farklılık saptanmıştır ($p<0,001$).

Kontrol grubuna göre, diyabet grubunda GSH düzeyinde, azalış yönünde anlamlı bir farklılık oluşmuştur ($p<0,01$). D+AÇ grubu arasında kısmen ($p<0,05$), D+AB grubu arasında ise, belirgin artış görülmüştür ($p<0,001$). Diyabet ile D+AÇ ve D+AB grupları arasında ise, artış yönünde belirgin bir farklılık gözlenmiştir ($p<0,001$).

Protein düzeyinde kontrol grubuna göre, diyabet grubunda belirgin azalma varken ($p<0,01$), D+AÇ ile arasında kısmen artış oluşmuştur ($p<0,05$), D+AB grubu arasında ise, herhangi bir farklılığa rastlanmamıştır ($p>0,05$). Diyabet ile D+AÇ ve D+AB grupları karşılaştırıldığında ise, her iki grup arasında belirgin bir artış saptanmıştır ($p<0,001$).

Tip-2 diyabet oluşturulan sıçanların karaciğer dokusundaki ADEK vitaminleri ve kolesterol değerleri Tablo 3.28’de verilmiştir.

Tablo 3.28. Tip-2 diyabet oluşturulan sıçanların karaciğer dokusundaki ADEK vitaminleri ve kolesterol değerleri ($\mu\text{g/g}$)

ADEK vitaminleri	K	D	D+AÇ	D+AB
K-1	7,76 $\pm$ 0,14	16,94 $\pm$ 0,19 ^d	14,01 $\pm$ 0,35 ^d	13,27 $\pm$ 0,14 ^d
K-2	3,06 $\pm$ 0,33	12,42 $\pm$ 0,29 ^d	10,75 $\pm$ 0,17 ^d	10,31 $\pm$ 0,19 ^d
α -Tokoferol	18,97 $\pm$ 0,33	44,99 $\pm$ 0,59 ^d	42,07 $\pm$ 0,19 ^d	28,43 $\pm$ 0,44 ^c
δ -Tokoferol	1,86 $\pm$ 0,18	0,73 $\pm$ 0,12 ^c	0,82 $\pm$ 0,17 ^b	0,79 $\pm$ 0,23 ^c
D-2	1,87 $\pm$ 0,23	1,33 $\pm$ 0,12 ^c	1,30 $\pm$ 0,17 ^c	0,27 $\pm$ 0,07 ^d
D-3	0,69 $\pm$ 0,06	0,86 $\pm$ 0,12 ^c	0,76 $\pm$ 0,14 ^b	0,44 $\pm$ 0,10 ^d
Kolesterol ($\mu\text{mol/g}$)	3,62 $\pm$ 0,06	6,41 $\pm$ 0,24 ^d	5,49 $\pm$ 0,14 ^c	4,22 $\pm$ 0,26 ^b
Retinol	1044,40 $\pm$ 42,73	1312,85 $\pm$ 13,71 ^c	1166,36 $\pm$ 17,59 ^b	1005,69 $\pm$ 19,70 ^a

Kontrol grubuna göre diyabet grubunda, K-1, K-2, α -tokoferol ve kolesterol düzeylerinin belirgin derecede arttığı saptanmıştır ($p<0,001$). δ -tokoferol, D-2, D-3 ve retinol düzeylerinde anlamlı farklılık görülmüştür ($p<0,01$). D+AÇ grubunda K-1, K-2 ve α -tokoferol düzeylerinde belirgin derecede artış belirlenmiştir ($p<0,001$). D-2 ve kolesterol düzeylerinde anlamlı ($p<0,01$), δ -tokoferol ve D-3 düzeylerinde kısmen farklılık oluşmuştur ($p<0,05$). D+AB grubunda ise, K-1, K-2, D-2 ve D-3 düzeylerinde belirgin ($p<0,001$), α -tokoferol ve δ -tokoferol düzeylerinde anlamlı farklılık görülmüştür ($p<0,01$). Ayrıca kolesterol düzeyinin kısmen arttığı ($p<0,05$), retinol düzeyinde görülen değişikliğin

istatistiksel açıdan önemsiz olduğu görülmüştür ($p>0,05$). Diyabet grubuna göre, D+AÇ grubunda, δ -tokoferol düzeyinde anlamlı artış ($p<0,01$), K-1, K-2, α -tokoferol, D-2, D-3, kolesterol ve retinol düzeyinde kısmen azalış görülmüştür ($p<0,05$). D+AB grubunda ise, D-2, D-3, kolesterol ve retinol düzeylerinde anlamlı azalış varken ($p<0,01$), K-1, K-2, α -tokoferol ve δ -tokoferol düzeylerinde kısmen farklılık tespit edilmiştir ($p<0,05$).

Tip-2 diyabet oluşturulan sıçanların karaciğer dokusundaki yağ asitleri değerleri Tablo 3.29’da verilmiştir.

Tablo 3.29. Tip-2 diyabet oluşturulan sıçanların karaciğer dokusundaki yağ asitleri değerleri (mg/g)

Yağ Asitleri	K	D	D+AÇ	D+AB
16:0	3,60±0,09	7,79±0,12 ^d	4,21±0,20 ^b	4,14±0,18 ^b
18:0	2,83±0,16	6,02±2,02 ^d	3,77±0,19 ^b	3,26±0,12 ^b
Σ SFA	6,43±0,25	13,81±2,14	7,98±0,40	7,40±0,30
16:1, n-7	0,41±0,02	0,69±0,01 ^c	0,25±0,01 ^c	0,33±0,02 ^b
18:1, n-9	0,92±0,02	1,94±0,13 ^d	1,07±0,01 ^a	1,34±0,10 ^b
Σ MUFA	1,33±0,04	2,63±0,14	1,32±0,02	1,67±0,12
18:2, n-6	2,32±0,30	7,10±0,16 ^d	3,14±0,12 ^c	3,03±0,18 ^b
20:3, n-6	0,16±0,01	0,54±0,02 ^c	0,62±0,02 ^d	0,22±0,01 ^b
20:4, n-6	4,94±0,15	11,36±0,30 ^d	6,03±0,17 ^c	4,72±0,12 ^a
22:6, n-3	0,90±0,08	3,31±0,11 ^d	1,75±0,14 ^c	1,46±0,13 ^b
Σ PUFA	8,32±0,54	22,31±0,59	11,54±0,45	9,43±0,44
Σ USFA	9,65±0,58	24,94±0,73	12,86±0,47	11,1±0,56

Kontrol grubuna göre diyabet grubunda, 16:0, 18:0, 18:1 n-9, 18:2 n-6, 20:4 n-6 ve 22:6 n-6 düzeylerinde belirgin derecede ($p<0,001$). 16:1 n-7 ve 20:3 n-6 düzeylerinde ise, anlamlı olarak arttığı görülmüştür ($p<0,01$). D+AÇ grubunda 20:3 n-6 düzeyinde belirgin artış gözlenirken ($p<0,001$), 16:1 n-7, 18:2 n-6, 20:4 n-6 ve 22:6 n-6 düzeylerinde anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0,01$). 18:0 düzeyinde kısmen artış belirlenmiştir ($p<0,05$). 18:1 n-9 düzeyinin ise, K grubuna yaklaştığı saptanmıştır ($p>0,05$). D+AB grubunda 16:0,

16:1 n-7, 18:0, 18:1 n-9, 18:2 n-6, 20:3 n-6 ve 22:6 n-6 düzeylerinin kısmen azaldığı görülürken ($p<0,05$), 20:4 n-6 düzeyinin K grubu değerlerine yaklaştığı belirlenmiştir ($p>0,05$). Diyabet grubuna göre, D+AÇ grubunda 20:3 n-6, 20:4 n-6 ve 22:6 n-6 düzeylerinde anlamlı derecede ($p<0,01$), 16:0, 16:1 n-7, 18:0, 18:1 n-9 ve 18:2 n-6 düzeylerinde belirgin şekilde farklılık görülmüştür ($p<0,001$). D+AB grubunda ise, 16:1 n-7 ve 18:1 n-9 düzeylerinde anlamlı azalış gözlenirken ($p<0,01$), 16:0, 18:0, 18:2 n-6, 20:3 n-6, 20:4 n-6 ve 22:6 n-6 düzeylerinde ise, belirgin bir farklılığa rastlanmıştır ($p<0,001$).

3.13. Tip-2 Diyabette Böbrek Dokusu Değerleri

Tip-2 diyabet oluşturulan sıçanların böbrek dokusundaki MDA, GSH ve protein değerleri Tablo 3.30'da verilmiştir.

Tablo 3.30. Tip-2 diyabet oluşturulan sıçanların böbrek dokusundaki MDA, GSH ve protein değerleri

Gruplar	MDA (nmol/g)	GSH ($\mu\text{g/g}$)	Protein ($\mu\text{g/g}$)
K	14,36 $\pm$ 0,29	246,96 $\pm$ 13,69	10,01 $\pm$ 0,21
D	22,47 $\pm$ 0,29 ^d	176,91 $\pm$ 10,74 ^c	8,92 $\pm$ 0,33 ^c
D+AÇ	18,56 $\pm$ 0,32 ^c	202,45 $\pm$ 6,58 ^b	9,51 $\pm$ 0,31 ^a
D+AB	15,40 $\pm$ 0,64 ^a	304,87 $\pm$ 21,04 ^c	9,88 $\pm$ 0,20 ^a

Kontrol grubuna göre MDA düzeyinde, D grubu arasında belirgin ($p<0,001$), D+AÇ grubunda anlamlı düzeyde artış görülürken ($p<0,01$), D+AB grubunda ise, herhangi bir farklılığa rastlanmamıştır ($p>0,05$). Diyabet ile D+AÇ ve D+AB grupları karşılaştırıldığında ise, gruplar arasında anlamlı bir azalışın olduğu tespit edilmiştir ($p<0,01$).

Kontrol grubuna göre GSH düzeyinin, D ve D+AB gruplarında anlamlı derecede farklılık gösterdiği ($p<0,01$), D+AÇ grubunda ise, kısmen azaldığı gözlenmiştir ($p<0,05$). Diyabet ile D+AÇ ve D+AB grupları arasında belirgin derecede artış olduğu saptanmıştır ($p<0,001$).

Protein düzeyinin kontrol grubuna göre, diyabet grubunda anlamlı şekilde azaldığı halde ($p<0,01$), D+AÇ ve D+AB grupları arasında herhangi bir farklılığa rastlanmamıştır

($p>0,05$). Diyabet ile D+AÇ ve D+AB grupları arasında ise, anlamlı artış görülmüştür ($p<0,01$).

Tip-2 diyabet oluşturulan sıçanların böbrek dokusundaki ADEK vitaminleri ve kolesterol değerleri Tablo 3.31’de verilmiştir.

Tablo 3.31. Tip-2 Diyabet oluşturulan sıçanların böbrek dokusundaki ADEK vitaminleri ve kolesterol değerleri ($\mu\text{g/g}$)

ADEK vitaminleri	K	D	D+AÇ	D+AB
K-1	1,54 $\pm$ 0,16	1,81 $\pm$ 0,14 ^c	1,83 $\pm$ 0,12 ^c	4,09 $\pm$ 0,10 ^d
K-2	14,14 $\pm$ 0,39	5,71 $\pm$ 0,28 ^d	12,62 $\pm$ 0,32 ^c	16,64 $\pm$ 0,48 ^a
α -Tokoferol	29,48 $\pm$ 0,44	22,75 $\pm$ 0,67 ^c	37,31 $\pm$ 0,42 ^d	27,64 $\pm$ 0,89 ^a
δ -Tokoferol	0,39 $\pm$ 0,09	0,54 $\pm$ 0,04 ^c	0,57 $\pm$ 0,08 ^c	0,92 $\pm$ 0,16 ^d
D-2	0,21 $\pm$ 0,01	0,37 $\pm$ 0,04 ^c	0,25 $\pm$ 0,33 ^a	0,21 $\pm$ 0,04 ^a
D-3	0,30 $\pm$ 0,04	0,23 $\pm$ 0,05 ^a	0,39 $\pm$ 0,06 ^a	0,52 $\pm$ 0,09 ^c
Kolesterol ($\mu\text{mol/g}$)	3,24 $\pm$ 0,03	2,70 $\pm$ 0,03 ^d	3,22 $\pm$ 0,07 ^a	3,39 $\pm$ 0,06 ^b
Retinol	3,25 $\pm$ 0,25	2,71 $\pm$ 0,16 ^b	8,91 $\pm$ 0,25 ^c	11,50 $\pm$ 0,37 ^d

Kontrol grubuna göre diyabet grubunun, K-2 ve kolesterol düzeylerinde belirgin azalış görülürken ($p<0,001$), K-1, α -tokoferol, δ -tokoferol ve D-2 düzeylerinde anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0,01$). D-3 düzeyinin ise, K grubu değerlerine yaklaştığı belirlenmiştir ($p>0,05$). D+AÇ grubunda α -tokoferol düzeyinin belirgin derecede arttığı saptanırken ($p<0,001$), K-1, K-2, δ -tokoferol ve retinol düzeylerinde anlamlı farklılık görülmüştür ($p<0,01$). D-2, D-3 ve kolesterol düzeylerinin ise, K grubu değerlerine yaklaştığı belirlenmiştir ($p>0,05$). D+AB grubunda K-1, δ -tokoferol ve retinol düzeylerinde belirgin farklılık ($p<0,001$), D-3 düzeyinde anlamlı artış gözlenmiştir ($p<0,01$). K-2, α -tokoferol ve D-2 düzeylerinin K grubu değerlerine yaklaştığı tespit edilmiştir ($p>0,05$). Diyabet grubuna göre, D+AÇ grubunda α -tokoferol düzeyinin önemli bir şekilde arttığı ($p<0,001$), K-2, D-2, D-3, kolesterol ve retinol düzeylerinde ise, anlamlı bir farklılığın olduğu görülmüştür ($p<0,01$). K-1 ve δ -tokoferol düzeylerinin K grubu değerlerine yaklaştığı belirlenmiştir ($p>0,05$). D+AB grubunda α -tokoferol ve δ -tokoferol düzeylerinin anlamlı şekilde arttığı ($p<0,01$), K-1, K-2, D-2, D-3, kolesterol ve retinol düzeylerinde ise, belirgin bir farklılığın olduğu görülmüştür ($p<0,001$).

Tip-2 diyabet oluşturulan sıçanların böbrek dokusundaki yağ asitleri değerleri Tablo 3.32’de verilmiştir.

Tablo 3.32. Tip-2 diyabet oluşturulan sıçanların böbrek dokusundaki yağ asitleri değerleri (mg/g)

Yağ Asitleri	K	D	D+AÇ	D+AB
16:0	3,40±0,27	1,88±0,02 ^c	0,95±0,02 ^d	6,51±0,33 ^d
18:0	1,40±0,02	1,29±0,02 ^c	0,51±0,05 ^b	1,85±0,16 ^d
ΣSFA	4,80±0,29	3,17±0,04	1,46±0,07	8,36±0,49
16:1, n-7	0,65±0,05	0,18±0,02 ^c	0,21±0,02 ^c	0,94±0,02 ^b
18:1, n-9	2,55±0,64	1,33±0,20 ^c	2,58±0,17 ^a	2,62±0,18 ^a
ΣMUFA	3,25±0,69	1,51±0,22	2,79±0,19	3,56±0,20
18:2, n-6	2,59±0,14	1,85±0,07 ^c	1,18±0,05 ^d	1,23±0,03 ^d
20:3, n-6	0,16±0,01	0,15±0,01 ^a	0,13±0,04 ^b	0,16±0,02 ^a
20:4, n-6	3,10±0,25	2,92±0,19 ^c	2,24±0,14 ^d	2,26±0,13 ^d
22:6, n-3	0,23±0,01	0,20±0,01 ^a	0,46±0,01 ^c	0,64±0,03 ^b
ΣPUFA	6,08±0,41	5,19±0,28	4,01±0,24	4,29±0,21
ΣUSFA	9,28±1,10	6,63±0,50	6,80±0,43	7,85±0,41

Kontrol grubuna göre diyabet grubunda 16:0, 16:1 n-7, 18:0, 18:1 n-9, 18:2 n-6 ve 20:4 n-6 düzeylerinde anlamlı derecede azalma olduğu görülmüştür ($p<0,01$). 20:3 n-6 ve 22:6 n-6 düzeylerinde görülen değişikliklerin istatistiksel açıdan önemsiz olduğu saptanmıştır ($p>0,05$). D+AÇ grubunda, 16:0, 18:2 n-6 ve 20:4 n-6 düzeylerinde belirgin azalma gözlenirken ($p<0,001$), 16:1 n-7 ve 22:6 n-6 düzeylerinde anlamlı ($p<0,01$), 18:0 ve 20:3 n-6 düzeylerinde kısmen farklılık tespit edilmiştir ($p<0,05$). 18:1 n-9 düzeyinin ise, K grubu değerlerine yaklaştığı görülmüştür ($p>0,05$). D+AB grubunda 16:0, 18:0, 18:2 n-6 ve 20:4 n-6 düzeylerinde belirgin derecede farklılık görülürken ($p<0,001$), 16:1 n-7 ve 22:6 n-6 düzeylerinde kısmen artış olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). 18:1 n-9 ve 20:3 n-6 düzeylerinde görülen değişikliklerin istatistiksel açıdan önemsiz olduğu saptanmıştır ($p>0,05$). Diyabet grubuna göre, D+AÇ grubunda 18:2 n-6 ve 22:6 n-6 düzeylerinde

belirgin ($p<0,001$), 16:0, 16:1 n-7, 18:0, 18:1 n-9 ve 20:4 n-6 düzeylerinde ise, anlamlı bir farklılık olduğu görülmüştür ($p<0,01$). D+AB grubunda 16:0, 16:1 n-7, 18:0, 18:1 n-9 ve 18:2 n-6 düzeylerinde önemli ($p<0,001$), 20:4 n-6 ve 22:6 n-6 düzeylerinde anlamlı farklılığa rastlanmıştır ($p<0,01$). D+AÇ ve D+AB gruplarında 20:3 n-6 düzeylerinde görülen değişikliğin istatistiksel açıdan önemsiz olduğu saptanmıştır ($p>0,05$).

3.14. Tip-2 Diyabette Beyin Dokusu Değerleri

Tip-2 diyabet oluşturulan sıçanların beyin dokusundaki MDA, GSH ve protein değerleri Tablo 3.33'te verilmiştir.

Tablo 3.33. Tip-2 diyabet oluşturulan sıçanların beyin dokusundaki MDA, GSH ve protein değerleri

Gruplar	MDA (nmol/g)	GSH ($\mu\text{g/g}$)	Protein ($\mu\text{g/g}$)
K	7,71 $\pm$ 0,36	278,99 $\pm$ 0,64	3,67 $\pm$ 0,80
D	10,63 $\pm$ 0,26 ^d	246,18 $\pm$ 0,78 ^d	4,03 $\pm$ 0,13 ^b
D+AÇ	6,40 $\pm$ 0,28 ^b	255,63 $\pm$ 0,37 ^b	2,95 $\pm$ 0,10 ^b
D+AB	5,79 $\pm$ 0,34 ^c	281,44 $\pm$ 0,90 ^a	2,58 $\pm$ 0,12 ^c

Kontrol grubuna göre diyabet grubunda MDA düzeyinde, belirgin derecede artış ($p<0,001$), D+AÇ gruplarında kısmen azalış görülmüştür ($p<0,01$). D+AB grupları arasında ise, anlamlı azalış tespit edilmiştir ($p<0,01$). Diyabet ile D+AÇ ve D+AB grupları karşılaştırıldığında ise, her iki grupta da belirgin bir azalış saptanmıştır ($p<0,001$).

GSH düzeyinde, kontrol grubuna göre D grubunda belirgin derecede bir azalma meydana gelirken ($p<0,001$), D+AÇ grubu arasında kısmen azalış görülmüştür ($p<0,05$). D+AB grubu arasında herhangi bir farklılığa rastlanmamıştır ($p>0,05$). Diyabet ile D+AÇ ve D+AB grupları karşılaştırıldığında ise, D+AÇ grubunda azalma, D+AB grubunda ise, artma yönünde anlamlı bir farklılık gözlenmiştir ($p<0,01$).

Protein düzeyinde, kontrol grubuna göre D ve D+AÇ gruplarında, kısmen farklılık varken ($p<0,05$), D+AB grubu arasında anlamlı bir azalma görülmüştür ($p<0,01$). Diyabet ile D+AÇ ve D+AB grupları arasında belirgin bir azalmaya rastlanmıştır ($p<0,001$).

Tip-2 diyabet oluşturulan sıçanların beyin dokusundaki ADEK vitaminleri ve kolesterol değerleri Tablo 3.34’de verilmiştir.

Tablo 3.34. Tip-2 diyabet oluşturulan sıçanların beyin dokusundaki ADEK vitaminleri ve kolesterol değerleri (µg/g)

ADEK vitaminleri	K	D	D+AÇ	D+AB
K-1	6,28±0,30	7,06±0,14 ^c	7,21±0,17 ^c	6,42±0,19 ^a
K-2	9,15±0,18	10,14±0,18 ^b	11,27±0,26 ^c	10,18±0,19 ^b
α-Tokoferol	13,77±0,44	14,29±0,28 ^b	13,44±0,41 ^a	12,48±0,52 ^b
D-3	1,02±0,44	0,99±0,94 ^c	1,24±0,09 ^a	1,07±0,13 ^a
Kolesterol (µmol/g)	8,32±0,50	6,98±0,17 ^c	7,94±0,23 ^a	7,70±0,38 ^b
Retinol	0,21±0,04	1,30±0,14 ^d	0,24±0,02 ^a	0,23±0,02 ^a

Kontrol grubuna göre diyabet grubunda retinol düzeyinin belirgin şekilde arttığı ($p<0,001$), K-1, D-3 ve kolesterol değerlerinde anlamlı derecede farklılık olduğu görülmüştür ($p<0,01$). K-2 ve α-tokoferol düzeylerinin ise, kısmen arttığı belirlenmiştir ($p<0,05$). D+AÇ grubunun K-1 ve K-2 düzeylerinde anlamlı artış gözlenirken ($p<0,01$), α-tokoferol, D-3 ve kolesterol düzeylerinde görülen değişikliklerin istatistiksel olarak anlamsız olduğu tespit edilmiştir ($p>0,05$). D+AB grubunun K-2, α-tokoferol ve kolesterol düzeylerinde kısmen farklılık varken ($p<0,05$), K-1, D-3 ve retinol değerlerinde görülen değişikliklerin istatistiksel olarak anlam taşımadığı belirlenmiştir ($p>0,05$). Diyabet grubuna göre, D+AÇ ve D+AB gruplarının retinol düzeyinde belirgin bir azalma görülmüştür ($p<0,001$). D+AÇ grubunun D-3 ve kolesterol düzeylerinin kısmen arttığı ($p<0,05$), K-1, K-2 ve α-tokoferol düzeylerinde görülen değişikliklerin istatistiksel olarak anlamsız olduğu tespit edilmiştir ($p>0,05$). Diyabet grubuna göre, D+AB grubunun K-1 ve α-tokoferol düzeylerinin kısmen azaldığı ($p<0,05$), K-2, D-3 ve kolesterol düzeylerinde görülen değişikliklerin istatistiksel açıdan önem taşımadığı belirlenmiştir ($p>0,05$).

Tip-2 diyabet oluşturulan sıçanların beyin dokusundaki yağ asitleri değerleri Tablo 3.35’te verilmiştir.

Kontrol grubuna göre diyabet grubunda, 16:0 düzeyinde belirgin derecede artış olduğu görülmüştür ($p<0,001$).

Tablo 3.35. Tip-2 diyabet oluşturulan sıçanların beyin dokusundaki yağ asitleri değerleri (mg/g)

Yağ Asitleri	K	D	D+AÇ	D+AB
16:0	2,10±0,08	2,56±0,22 ^c	3,08±0,14 ^d	3,14±0,12 ^d
18:0	2,09±0,15	2,33±0,29 ^b	3,00±0,39 ^c	3,07±0,12 ^c
ΣSFA	4,19±0,23	4,89±0,51	6,08±0,50	6,21±0,24
16:1, n-7	0,11±0,01	0,17±0,01 ^b	0,20±0,02 ^c	0,22±0,02 ^c
18:1, n-9	2,68±0,51	2,72±0,40 ^a	3,72±0,13 ^c	3,79±0,12 ^c
ΣMUFA	2,79±0,52	2,89±0,41	3,92±0,15	4,01±0,14
18:2, n-6	0,10±0,01	0,13±0,01 ^b	0,17±0,01 ^c	0,13±0,01 ^b
20:3, n-6	0,10±0,04	0,08±0,01 ^b	0,14±0,01 ^c	0,11±0,01 ^a
20:4, n-6	1,69±0,12	1,99±0,01 ^b	2,19±0,22 ^c	2,56±0,10 ^d
22:6, n-3	2,65±0,22	3,24±0,15 ^b	3,35±0,25 ^c	4,18±0,13 ^d
ΣPUFA	4,54±0,30	4,55±0,18	5,85±0,49	6,98±0,248
ΣUSFA	7,33±0,91	7,44±0,60	9,77±0,64	10,99±0,398

16:1 n-7, 18:0, 18:2 n-6, 20:3 n-6, 20:4 n-6 ve 22:6 n-6 düzeylerinde kısmen farklılığa rastlanırken ($p<0,05$), 18:1 n-9 düzeyinin K grubu değerlerine yaklaştığı belirlenmiştir ($p>0,05$). D+AÇ grubunda 16:0 düzeyinde belirgin ($p<0,001$), 16:1 n-7, 18:0, 18:1 n-9, 18:2 n-6, 20:3 n-6, 20:4 n-6 ve 22:6 n-6 düzeylerinde ise, anlamlı artış saptanmıştır ($p<0,01$). D+AB grubunda, 16:0 ve 20:4 n-6 düzeylerinin belirgin ($p<0,001$), 16:1 n-7, 18:0 ve 18:1 n-9 düzeylerinin anlamlı ($p<0,01$), 18:2 n-6 düzeyinin ise, kısmen arttığı tespit edilmiştir ($p<0,05$). Ayrıca 20:3 n-6 düzeyinin K grubu değerlerine yaklaştığı belirlenmiştir ($p>0,05$). Diyabet grubuna göre, D+AÇ grubunun 16:0, 18:0 ve 18:1 n-9 düzeylerinin belirgin ($p<0,001$), 16:1 n-7, 18:2 n-6, 20:3 n-6, 20:4 n-6 ve 22:6 n-6 düzeylerinin ise, anlamlı şekilde arttığı görülmüştür ($p<0,01$). Diyabet grubu ile kıyaslandığında D+AB grubunun 16:0, 18:0, 18:1 n-9, 20:4 n-6 ve 22:6 n-6 düzeylerinde belirgin ($p<0,001$), 16:1 n-7 ve 20:3 n-6 düzeylerinde anlamlı bir artış olduğu gözlenmiştir ($p<0,01$), 18:2 n-6 düzeyinde görülen değişikliğin istatistiksel olarak anlamsız olduğu saptanmıştır ($p>0,05$).

3.15. Tip-2 Diyabette Serum Değerleri

Tip-2 diyabet oluşturulan sıçanların serumundaki MDA ve protein değerleri Tablo 3.36’da verilmiştir.

Tablo 3.36. Tip-2 diyabet oluşturulan sıçanların serumundaki MDA ve protein değerleri

Gruplar	MDA (nmol/mL)	Protein (µg/mL)
K	2,67±0,69	8,27±0,19
D	4,76±0,13 ^d	10,96±0,18 ^d
D+AÇ	3,54±0,21 ^c	8,10±0,19 ^a
D+AB	2,59±0,10 ^a	9,64±0,18 ^c

Kontrol grubuna göre MDA düzeyinde, D grubunda belirgin ($p<0,001$), D+AÇ grubu arasında anlamlı artış görülmüştür ($p<0,01$). D+AB grubunda herhangi bir farklılığa rastlanmamıştır ($p>0,05$). Diyabet ile D+AÇ ve D+AB grupları karşılaştırıldığında ise, her iki grup arasında azalma yönünde belirgin bir farklılık saptanmıştır ($p<0,001$).

Protein düzeyinde kontrol grubuna göre, D grubunda belirgin ($p<0,001$), D+AB grubunda anlamlı azalış görülmüştür ($p<0,01$). D+AÇ grubunda herhangi bir farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$). Diyabet ile D+AÇ ve D+AB grupları arasında ise, belirgin bir azalış saptanmıştır ($p<0,001$).

Tip-2 diyabet oluşturulan sıçanların serumundaki ADEK vitaminleri ve kolesterol değerleri Tablo 3.37’de verilmiştir.

Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında diyabet grubunda, K-2, α -tokoferol ve kolesterol düzeylerinde belirgin ($p<0,001$), K-1 ve retinol düzeylerinde anlamlı ($p<0,01$), D-2 ve D-3 düzeylerinde ise, kısmen artış görülmüştür ($p<0,05$). D+AÇ grubunda K-2 düzeyinin belirgin ($p<0,001$), α -tokoferol, D-2, D-3, kolesterol ve retinol düzeylerinin anlamlı olarak arttığı ($p<0,01$), K-1 düzeyinin ise, K grubuna yaklaştığı görülmüştür ($p>0,05$). D+AB grubunda retinol düzeyinin belirgin derecede azaldığı ($p<0,001$), K-2, α -tokoferol, D-3 ve kolesterol düzeylerinde kısmen farklılık olduğu ($p<0,05$), K-1 ve D-2 düzeylerinde görülen değişikliklerin istatistiksel açıdan önemsiz olduğu saptanmıştır ($p>0,05$).

Tablo 3.37. Tip-2 diyabet oluşturulan sıçanların serumundaki ADEK vitaminleri ve kolesterol değerleri ($\mu\text{g/mL}$)

ADEK vitaminleri	K	D	D+AÇ	D+AB
K-1	0,40 $\pm$ 0,09	0,53 $\pm$ 0,07 ^c	0,41 $\pm$ 0,06 ^a	0,41 $\pm$ 0,10 ^a
K-2	0,62 $\pm$ 0,12	2,97 $\pm$ 0,16 ^d	2,57 $\pm$ 0,13 ^d	0,46 $\pm$ 0,07 ^b
α -Tokoferol	26,86 $\pm$ 0,15	64,35 $\pm$ 0,39 ^d	49,30 $\pm$ 2,55 ^c	36,60 $\pm$ 1,41 ^b
D-2	0,20 $\pm$ 0,05	0,29 $\pm$ 0,06 ^b	0,43 $\pm$ 0,14 ^c	0,23 $\pm$ 0,07 ^a
D-3	0,10 $\pm$ 0,00	0,16 $\pm$ 0,03 ^b	0,18 $\pm$ 0,02 ^c	0,15 $\pm$ 0,03 ^b
Kolesterol	267,26 $\pm$ 31,79	372,84 $\pm$ 12,7 ^d	314,27 $\pm$ 16,22 ^c	205,32 $\pm$ 16,13 ^b
Retinol	0,30 $\pm$ 0,03	0,36 $\pm$ 0,04 ^c	0,34 $\pm$ 0,07 ^c	0,19 $\pm$ 0,06 ^d

Diyabet grubu ile karşılaştırıldığında D+AÇ grubunun α -tokoferol, D-2 ve D-3 düzeylerinde anlamlı farklılık olduğu görülürken ($p<0,01$), K-1, K-2, kolesterol ve retinol düzeylerinde kısmen azalma tespit edilmiştir ($p<0,05$). D+AB grubunun K-2, α -tokoferol, kolesterol ve retinol düzeylerinin belirgin ($p<0,001$), K-1, D-2 ve D-3 düzeylerinin ise, kısmen azaldığı görülmüştür ($p<0,05$).

Tip-2 diyabet oluşturulan sıçanların serumundaki yağ asitleri değerleri Tablo 3.38’de verilmiştir.

Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında diyabet grubunun, 18:0 ve 20:4 n-6 düzeylerinin belirgin derecede arttığı ($p<0,001$), 16:0 ve 22:6 n-6 düzeylerinde anlamlı farklılığın ($p<0,01$), 18:1 n-9 ve 18:2 n-6 düzeylerinde ise, kısmen azalmanın olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). 16:1 n-7 düzeyinin K grubu değerlerine yaklaştığı belirlenmiştir ($p>0,05$). D+AÇ grubunda 18:0, 18:1 n-9 ve 20:4 n-6 düzeylerinde belirgin farklılık varken ($p<0,001$), 16:1 n-7, 18:2 n-6 ve 22:6 n-6 düzeylerinde anlamlı ($p<0,01$), 16:0 düzeyinde ise, kısmen azalış görülmüştür ($p<0,05$). D+AB grubunda ise, 16:0, 18:2 n-6 ve 22:6 n-6 düzeylerinde belirgin farklılık ($p<0,001$), 18:1 n-9 düzeyinde anlamlı ($p<0,01$), 16:1 n-7 ve 20:4 n-6 düzeylerinde ise, kısmen azalış belirlenmiştir ($p<0,05$). Ayrıca 18:0 düzeyinin K grubu değerlerine yaklaştığı tespit edilmiştir ($p>0,05$). Diyabet grubuna göre, D+AÇ grubunun 16:1 n-7 düzeyinin anlamlı bir şekilde ($p<0,01$), 16:0, 18:2 n-6 ve 20:4 n-6 düzeylerinin kısmen azaldığı görülürken ($p<0,05$), 18:0 ve 22:6 n-6 düzeylerinde görülen değişikliklerin istatistiksel olarak anlamsız olduğu belirlenmiştir ($p>0,05$).

Tablo 3.38. Tip-2 diyabet oluşturulan sıçanların serumundaki yağ asitleri değerleri (µg/mL)

Yağ Asitleri	K	D	D+AÇ	D+AB
16:0	244,58±13,92	214,55±16,54 ^c	220,74±15,89 ^b	156,67±12,35 ^d
18:0	67,93±1,50	109,48±3,92 ^d	107,25±7,88 ^d	69,93±0,24 ^a
ΣSFA	312,51±15,42	324,03±20,46	327,99±23,77	226,6±12,59
16:1, n-7	49,00±0,27	49,09±0,27 ^a	33,85±1,22 ^c	36,87±1,73 ^b
18:1, n-9	246,89±13,03	188,11±18,32 ^b	167,31±15,84 ^d	174,72±20,66 ^c
ΣMUFA	295,89±13,30	237,2±18,59	201,16±17,06	211,59±22,39
18:2, n-6	243,12±13,37	203,41±9,97 ^b	195,21±15,34 ^c	175,93±15,40 ^d
20:4, n-6	164,38±15,95	180,38±12,48 ^d	179,32±16,64 ^d	151,07±6,54 ^b
22:6, n-3	42,95±0,24	48,75±9,89 ^c	48,19±0,95 ^c	60,81±0,79 ^d
ΣPUFA	450,45±29,56	432,54±32,34	422,72±32,93	387,81±22,73
ΣUSFA	746,34±42,86	669,74±50,93	623,88±49,99	599,4±45,12

D+AB grubunun 18:0, 18:2 n-6 ve 20:4 n-6 düzeylerinin anlamlı derecede azaldığı (p<0,01), 16:0, 16:1 n-7, 18:1 n-9 ve 22:6 n-6 düzeylerinde kısmen farklılık olduğu görülmüştür (p<0,05).

3.16. Tip-2 Diyabette Eritrositlerin Değerleri

Tip-2 diyabet oluşturulan sıçanların eritrositlerindeki MDA, GSH ve protein değerleri Tablo 3.39’da verilmiştir.

Kontrol grubuna göre MDA düzeyinde, D, D+AB gruplarında belirgin bir farklılık varken (p<0,001), D+AÇ grubu arasında anlamlı artış görülmüştür (p<0,01). Diyabet ile D+AÇ ve D+AB grupları karşılaştırıldığında ise, aralarında azalış anlamında belirgin bir farklılık tespit edilmiştir (p<0,001).

Kontrol grubuna göre GSH düzeyinde, D grubunda belirgin (p<0,001), D+AÇ ve D+AB grupları arasında ise, kısmen bir azalış görülmüştür (p<0,05). Diyabet ile D+AÇ ve D+AB grupları karşılaştırıldığında ise, her iki grup arasında anlamlı artış belirlenmiştir (p<0,01).

Tablo 3.39. Tip-2 diyabet oluşturulan sıçanların eritrositlerindeki MDA, GSH ve protein değerleri

Gruplar	MDA (nmol/g)	GSH (µg/g)	Protein (µg/g)
K	2,62±0,14	446,96±18,25	11,17±0,29
D	4,55±0,11 ^d	249,01±2,25 ^d	5,91±0,18 ^c
D+AÇ	3,25±0,17 ^c	359,56±1,05 ^b	5,19±0,18 ^d
D+AB	1,92±0,09 ^d	349,88±1,91 ^b	5,28±0,13 ^d

Protein düzeyinde kontrol grubuna göre, D grubunda anlamlı ($p<0,01$), D+AÇ ve D+AB gruplarında ise, belirgin azalış görülmüştür ($p<0,001$). Diyabet ile D+AÇ ve D+AB grupları karşılaştırıldığında ise, her iki grup arasında kısmen bir azalış tespit edilmiştir ($p<0,05$).

Tip-2 diyabet oluşturulan sıçanların eritrositlerindeki ADEK vitaminleri ve kolesterol değerleri Tablo 3.40’da verilmiştir.

Tablo 3.40. Tip-2 diyabet oluşturulan sıçanların eritrositlerindeki ADEK vitaminleri ve kolesterol değerleri (µg/g)

ADEK vitaminleri	K	D	D+AÇ	D+AB
K-1	0,36±0,09	0,44±0,06 ^b	0,36±0,07 ^a	0,41±0,07 ^b
K-2	0,19±0,05	0,25±0,04 ^a	0,33±0,08 ^c	0,27±0,05 ^b
α-Tokoferol	49,83±1,74	23,52±0,79 ^d	27,08±0,37 ^c	25,45±0,80 ^d
D-2	0,54±0,32	0,24±0,09 ^d	0,21±0,04 ^d	0,32±0,08 ^c
D-3	0,18±0,01	0,07±0,01 ^d	0,06±0,01 ^d	0,09±0,03 ^d
Kolesterol	364,28±7,45	373,30±16,89 ^b	394,51±18,51 ^c	347,26±32,62 ^b
Retinol	0,15±0,07	0,09±0,04 ^b	0,05±0,01 ^c	0,04±0,00 ^d

Kontrol grubuna göre diyabet grubunda, α-tokoferol, D-2 ve D-3 düzeylerinin belirgin derecede azaldığı görülmüştür ($p<0,001$). K-1, kolesterol ve retinol düzeylerinde kısmen farklılığa rastlanırken ($p<0,05$), K-2 düzeyinin K grubu değerlerine yaklaştığı tespit edilmiştir ($p>0,05$). D+AÇ grubunda D-2 ve D-3 düzeylerinin belirgin derecede azaldığı

görülürken ($p<0,001$), K-2, α -tokoferol, kolesterol ve retinol düzeylerinde anlamlı bir farklılığa rastlanmıştır ($p<0,01$). K-1 düzeyinde görülen değişikliğin istatistiksel açıdan önemsiz olduğu belirlenmiştir ($p>0,05$). D+AB grubunda ise, α -tokoferol ve retinol düzeylerinin belirgin ($p<0,001$), D-2 düzeyinin anlamlı olarak azaldığı ($p<0,01$), K-1, K-2 ve kolesterol düzeylerinin ise, kısmen arttığı görülmüştür ($p<0,05$). Diyabet grubuna göre, D+AÇ grubunun K-1 ve retinol, D+AB grubunun ise, retinol düzeyinde kısmen azalma varken ($p<0,05$), D+AÇ grubunun K-2 ve α -tokoferol, D+AB grubunun ise, D-2 ve D-3 düzeylerinde kısmen artış belirlenmiştir ($p<0,05$). Ayrıca D+AÇ grubunda D-2, D-3 kolesterol, D+AB grubunda ise, K-1, K-2, α -tokoferol ve kolesterol düzeylerinde görülen değişikliklerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur ($p>0,05$).

Tip-2 diyabet oluşturulan sıçanların eritrositlerindeki yağ asitleri değerleri Tablo 3.41’de verilmiştir.

Tablo 3.41. Tip-2 diyabet oluşturulan sıçanların eritrositlerindeki yağ asitleri değerleri ($\mu\text{g/g}$)

Yağ Asitleri	K	D	D+AÇ	D+AB
16:0	172,14 $\pm$ 31,90	49,19 $\pm$ 0,35 ^d	76,06 $\pm$ 1,64 ^c	67,25 $\pm$ 1,33 ^b
18:0	74,22 $\pm$ 12,55	46,23 $\pm$ 24,41 ^b	41,85 $\pm$ 14,07 ^c	32,09 $\pm$ 12,46 ^d
Σ SFA	246,36 $\pm$ 44,45	95,42 $\pm$ 24,76	117,91 $\pm$ 15,71	99,34 $\pm$ 13,79
18:1, n-9	53,80 $\pm$ 1,88	31,53 $\pm$ 1,22 ^b	21,51 $\pm$ 5,41 ^d	24,13 $\pm$ 7,69 ^c
Σ MUFA	53,80 $\pm$ 1,88	31,53 $\pm$ 1,22	21,51 $\pm$ 5,41	24,13 $\pm$ 7,69
18:2, n-6	71,35 $\pm$ 14,79	48,07 $\pm$ 24,58 ^b	34,86 $\pm$ 0,66 ^c	27,92 $\pm$ 0,62 ^d
20:4, n-6	154,34 $\pm$ 14,35	63,20 $\pm$ 1,17 ^d	93,52 $\pm$ 0,60 ^b	78,06 $\pm$ 0,62 ^c
22:6, n-3	82,98 $\pm$ 2,35	26,42 $\pm$ 0,71 ^d	34,92 $\pm$ 10,31 ^b	31,21 $\pm$ 7,61 ^c
Σ PUFA	308,67 $\pm$ 31,49	137,69 $\pm$ 26,46	163,30 $\pm$ 11,57	137,19 $\pm$ 8,85
Σ USFA	362,47 $\pm$ 33,37	169,22 $\pm$ 27,68	184,81 $\pm$ 16,98	161,32 $\pm$ 16,54

Kontrol grubuna göre, diyabet grubunun 16:0, 20:4 n-6 ve 22:6 n-6 düzeylerinin belirgin derecede ($p<0,001$), 18:0, 18:1 n-9 ve 18:2 n-6 düzeylerinin ise, kısmen azaldığı belirlenmiştir ($p<0,05$). D+AÇ grubunun 18:1 n-9 düzeyinin belirgin ($p<0,001$), 16:0, 18:0, ve 18:2 n-6 düzeylerinin anlamlı olarak ($p<0,01$), 20:4 n-6 ve 22:6 n-6 düzeylerinin ise,

kısmen azaldığı görülmüştür ($p<0,05$). D+AB grubunda, 18:0 ve 18:2 n-6 düzeylerinin belirgin ($p<0,001$), 18:1 n-9, 20:4 n-6 ve 22:6 n-6 düzeylerinin anlamlı ($p<0,01$), 16:0 düzeyinin ise, kısmen azaldığı belirlenmiştir ($p<0,05$). Diyabet grubuyla kıyaslandığında, D+AÇ grubunun 16:0, 20:4 n-6 ve 22:6 n-6 düzeylerinde belirgin artış, 18:1 n-9 düzeyinde kayda değer azalış görülmüştür ($p<0,001$). 18:0 ve 18:2 n-6 düzeylerinde ise, anlamlı azalma tespit edilmiştir ($p<0,01$). D+AB grubunun 18:0 ve 18:2 n-6 düzeylerinde belirgin azalış varken ($p<0,01$), 16:0, 18:1 n-9, 20:4 n-6 ve 22:6 n-6 düzeylerinde anlamlı derecede farklılık belirlenmiştir ($p<0,01$).

4. SONUÇLAR ve TARTIŞMA

Dünyada milyonlarca kişinin hayatını etkileyen diabetes mellitus, milattan önce bilinmesine rağmen, insülinin 1900'lü yıllardan sonra kullanılmaya başlanması insanların yıllarca ölümüne veya kalitesiz yaşam sürmesine sebep olmuştur.

Bitkisel tedavi yöntemleri diyabet ve komplikasyonları için alternatif çalışmalar olarak literatürde önem kazanmaya başlamıştır.

Dünyada diyabetle ilgili bitkilerle yapılan çalışmaların büyük çoğunluğunda sıçanlar üzerinde çalışılmış ve önce bu deneklerin insülin üreten, pankreaslarındaki β hücreleri selektif olarak tahrip edilmiştir. Bu tahrip işlemleri için N-nitroso türevi D-glukozamin yapısındaki streptozotozin veya alloksan sıçanlara intraperitoneal (i.p.) olarak uygulanmıştır (Alloksan streptozotozine göre maliyeti ucuz olmasına rağmen ölüm olaylarına daha sık sebep olduğundan dolayı pek tercih edilmez). Farklı bitki ekstreleri tek olarak veya beraber halde verilip deneklerden alınan kan glukoz değerleri ölçülmüştür. Örneğin; kudret narı (acaip elma) [141], mayasıl otu [142], böğürtlen [143], dışdudak ağacı [144], hint hurması [145], ısırgan otu [146], madagaskar menekşesi ve zencefil [147], meryem otu [148], karaman kimyonu ve gebre otu [149], lahana [150] soğan ve sarımsak [151] ve bunun gibi birçok bitki üzerinde yapılan çalışmalarda, genel olarak diyabet oluşturulan sıçanların, bu bitkilerin ekstreleri veya konsantreleriyle beslenmeleri sonucunda gösterdikleri antihiperglisemik etkilerin araştırılması amaçlanmıştır.

Son yıllarda doğal ve bitkisel kaynaklı ilaçların tedavide yardımcı olduğu bildirilmektedir [152-154]. Bunların arasında antioksidan vitamin ve bileşikler ön sırada yer almaktadır. Örneğin, 1000 IU/kg E vitamini ile beslenen farelerde diyabet insidansının azaldığı bildirilmiştir [155, 156]. STZ-diyabetik sıçanlara C ve E vitaminleri ile beta karoten verilmesinin sistemde iyileştirici etkiye sahip olacağı vurgulanmıştır [156, 157]. Ayrıca, STZ-diyabetiklerde E vitamini eksikliğinin sıçanlarda ölümlere neden olabileceği öne sürülmüştür [156, 158].

Yapılan bir çalışmada farklı dozda STZ verilen deney grupları birbirleriyle karşılaştırıldığında, deney boyunca gözlenen ağırlık azalmasının istatistiksel olarak anlamlı bir fark ifade etmemesini, ağırlık azalmasının STZ'nin dozu ile ilişkili olmamasıyla bağdaştırılmıştır [159].

Yapısal proteinlerin vücut ağırlığı üzerinde önemli etkisi vardır fakat diyabette yapısal proteinlerde meydana gelen bozulmalardan dolayı kilo kayıpları yaşanmaktadır. Ayrıca protein ve yağ metabolizmasındaki katabolik olaylar ile dehidratasyon nedeniyle de diyabetik sıçanlarda kilo kayıpları görülmektedir. STZ verilerek diyabetli hale getirilen sıçanların 4 ile 6 haftalık deney sonunda, vücut ağırlıklarında azalma olduğu tespit edilmiştir [160, 161].

Ayrıca alloksan (200 mg/kg deri altı) veya streptozotolin (60 mg/kg damar içi) verilerek diyabet oluşumunu takiben 4. haftada sıçanların vücut ağırlıklarının % 22 oranında azaldığı görülmüştür [162, 163].

Melatonin tedavisi altındaki grubun, diabetes mellitus olup tedavi görmeyen gruba göre, istatistiksel yönden anlamlı bir şekilde kilo kazandığı vurgulanmıştır [163]. Ayrıca diyabetik sıçanlarda vücut ağırlık kaybının doku proteinlerinin aşırı yıkımına bağlı olarak gerçekleştiği bildirilmiştir [164]. Yapılan çalışmalar neticesinde, melatonin ile vücut ağırlıklarının düzelmesinde, muhtemelen hipergliseminin belli oranda kontrol altına alınması ve bu şekilde yıkımın azalmasının rolü olabileceği görüşü üzerinde durulmuştur [163].

Çalışmamızda, STZ'nin etkisiyle hızlı bir şekilde kilo kaybına maruz kalan diyabetli grupların, daha sonra enjeksiyonla verilen altın çilek ve acı bakla ekstraktları sayesinde tekrar kilo almaya başladıkları görülmüştür. Bulgularımız daha önceki verilerle büyük ölçüde uygunluk göstermektedir.

STZ'nin pankreasın langerhans adacıklarının deformasyonunda ve diyabetin patogeneğinde rol oynadıklarına dair birçok çalışma yapılmıştır [165]. Oksidatif stresin mitokondriyal elektron transport zincirinde değişime neden olduğu ve hücre içi hasarın özellikle bu şekilde indüklendiği belirtilmiştir [166].

Benzer bir çalışmada, düşük doz STZ ile diyabet oluşturulmuş sıçanların, 8 hafta sonra pankreas β hücreleri incelendiğinde, özellikle mitokondri ve golgi kompleksi düzeyinde değişiklik ve granül sayısında da belirgin düzeyde azalma olduğu tespit edilmiştir [167].

Deney hayvanlarına streptozotolin uygulanması ile oluşturulan diyabetlilerde, streptozotolinin etkisiyle pankreasın tahribatına bağlı olarak çeşitli biyokimyasal değişiklikler meydana geldiği vurgulanmıştır [168].

Bitkisel ürünler ile yapılan çalışmalarda, karbohidrat sindiriminde görevli α -amilaz ve α -glukozidaz gibi enzimlerin aktivitesinin bazı etkin biyomoleküller tarafından

engellenmesi sonucu monosakkarilerin kana geçişlerinin engellendiği bunun sonucu olarak da postprandial glukoz düzeyinin azaldığı belirtilmiştir. Alfa-glukozidaz ince bağırsakta bulunan oligosakkaridleri ve disakkaridleri monosakkaridlere parçalayan enzim olarak bilinir. Alfa glukozidaz inhibitörlerin aktivitesiyle postprandial kan glukoz düzeyinin diyabetlilerde azaldığı bildirilmiştir. Streptozotolin enjeksiyonunu takiben 3. ve 6. haftalarda sıçanların beyin korteksi ve hipotalamusunda glukoz konsantrasyonunda artma ve glikolitik enzim aktivitelerinde ise belirli bir azalma saptanmıştır. Kan glukozundaki artış, metabolize glukoz için karaciğer veya perifer dokuların bozulmasının ve karaciğer ile böbrekte glukoneogenezisin aktivasyonunun başlıca sonucu olarak ortaya çıktığı ifade edilmiştir [169]. Hepatositlerde glukoz fosforilasyon hızındaki değişikliklerin kan glukoz seviyesinde düzensizliğe neden olabileceği belirtilmiştir [170].

Alloksan ile diyabet oluşturulmuş sıçanlarda probukolün koruyucu etkisi araştırılmıştır [171]. Araştırmacılar 50 mg/kg, alloksan uygulayarak diyabet oluşturdukları sıçanları 2 hafta boyunca % 1 probukol içeren diyetle beslemişlerdir. Bir grupta da aynı oranda alloksan ile diyabet oluşturmuş fakat normal diyet uygulamışlardır. Normal diyetle beslenenlerin kan glukoz düzeyleri diğer gruba göre, farklı oranda yüksek bulunmuştur. Araştırmacılar histolojik incelemelerinde de normal diyetle beslenen sıçanların langerhans adacık hücrelerinin degranüle olduğunu, probukolle tedavi altına alınanlarda ise adacık hücrelerinin çoğunun granül içeriklerinin kontrol grubuna benzerlik gösterdiğini bildirmişlerdir [167].

Çalışmamızda, diyabetli gruplarda kan glukoz düzeyinin arttığı (STZ'nin kan glukoz düzeyini arttırarak, pankreasın β hücreleri üzerinde tahrip edici etki oluşturduğu) ancak enjeksiyonla verilen altın ilek ve acı bakla ekstraktları sayesinde tekrar kan glukoz düzeylerinin azaldığı görölmüştür. Altın ilekle yapılan çalışmada, lifli yapısından ötürü, karbohidratları absorbe ederek glukoz seviyesini kontrol ettiği gösterilmiştir [119]. Ayrıca diyabetli sıçanlara acı bakla verildikten sonra kan glukoz düzeyinin düştüğü görölmüştür [127].

Oksidatif stres, reaktif oksijen radikallerinin üretimine sebep olmalarının yanı sıra hücrelerde toksik etki gösterip, hücre zarını oluşturan çift katlı lipid tabakasıyla etkileşime girerek lipid peroksidlerin oluşumuna da katkıda bulunurlar. Lipid peroksidasyonunun (LPO), membran fonksiyonu ve organizasyonunun bozulmasına, protein ve DNA bazlarındaki değişikliklere sebep olmasıyla çeşitli hastalıkların ortaya çıkmasında etkili olduğu bildirilmiştir. Çoklu doymamış yağ asitleri ve kolesterolün hem serbest hem de

ester formları in vivo çalışmalarda lipit peroksidasyonunun en önemli substratını oluştururlar aynı zamanda enzimatik veya nonenzimatik mekanizmalarla oksitlenerek çeşitli ürünler meydana getirirler. Lipit peroksidasyonunun kontrolsüz bir şekilde atmasıyla patolojik bozuklukların ve hastalıkların ortaya çıkabileceği belirtilmiştir. Ayrıca diyabetik sıçanlarda antioksidan savunma sisteminin etkilenmesi sonucunda kronik hipergliseminin serbest radikal düzeyinin artmasına katkıda bulunduğu bildirilmiştir. Diyabetli yetişkinlerde düşük düzeyde metabolik dekompozisyon olsa bile lipit peroksidasyonu düzeyinin oksidatif stres sonucu arttığı ifade edilmiştir [172, 173].

Yapılan başka bir çalışmada, lipit peroksidasyon ürünü olan MDA derişiminde I. (Kontrol) ve III. (E vitamini tedavisi) gruplar arasında istatistiki anlamda farklılık gözlenmezken, II. grupta (Hasta grup) MDA derişiminin arttığını belirlemişlerdir [174]. Bu durum diyabetik hastalarda yüksek glukoz düzeyinin oksidatif hasara yol açan reaktif oksidan moleküllerinden kaynaklandığı literatür bilgileriyle doğrulanmaktadır [175, 176].

Araştırmacıların çalışmaları sonucunda elde edilen bulgulara göre, yaptıkları tedavi sonrası dönemde MDA düzeyinin düştüğü tespit edilmiştir [177].

Ayrıca birçok araştırmacı tarafından diyabetlerde hastalık süresince lipit peroksit düzeylerinde artış olduğu ifade edilmiştir [178] ve E vitamininin bu peroksitlerin oluşumunu engellediği belirtilmiştir [179, 180].

Diyabette karaciğer dokusunda lipit peroksidasyonunun arttığı tespit edilmiştir [181-184]. Diyabetik sıçanlara 30 günlük bir zaman dilimiyle C ve E vitaminleri ile selenyumun birlikte verilmesi sonucunda, karaciğerde MDA değerlerinin azaldığı vurgulanmıştır [154]. Diğer bazı araştırmacılar da STZ-diyabetik sıçanlara E vitamini verilmesinin karaciğerde lipit peroksit düzeyini azalttığını belirtmişlerdir [185, 186].

Çeşitli araştırmacılar tarafından deneysel diyabet oluşturulmuş sıçanlarda MDA seviyesinin böbrek dokusunda önemli derecede arttığı tespit edilmiştir [154, 181, 183, 184]. Yapılan bir çalışmada da diyabetik sıçanlarda ortalama MDA değerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yükseldiği bildirilmiştir. Bu çalışmada diyabetik sıçanlara 10 hafta süreyle ve 268 mg/kg/gün E vitamini uygulaması sonucu böbrek dokusundaki ortalama MDA değerinin E vitamini almayan diyabetik gruba göre, istatistiki olarak önemli olmayan düzeyde azaldığı bildirilmiştir [187].

Bulgularımızda, diyabet gruplarında, MDA'nın kontrol gruplarına göre belirgin bir yükselişinin olduğu tespit edilirken, diğer dokularda ise genelde azaldığı görülmüştür. Ayrıca tedavi sonrası, D+AÇ ve D+AB gruplarında MDA değerinde, kontrol grubuna

yakın değer, diyabet grubuna göre ise azalma gözlenmiştir. Altın çilekle ilgili bir çalışmada, diyabetlilerin malondialdehit (MDA) düzeyine bakılmış, tedavi sonucunda olumlu neticeler alınmıştır. Pankreas beta hücrelerinin anti-serbest radikallerin etkisi üzerine *Physalis* etkisi gösterilmiştir. [109]. Ayrıca *Lupin* tohumunun fare ve sıçanlarda kan basıncı ve hiperglisemiye düşürdüğü gösterilmiştir [123, 124].

Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz (G6PD), pentoz fosfat yolunun ilk ve hız sınırlayan enzimi olarak bilinmektedir. Diyabetik ortamda glukoz-6-fosfat dehidrojenaz aktivitesi azaldığından dolayı pentoz fosfat yolunun aktivitesinde de azalma olduğu bildirilmiştir. Pentoz fosfat yolunun asıl görevi, organizmaya nikotin adenin dinükleotid fosfat (NADPH) ve riboz fosfatları sağlamaktır. NADPH redükte glutatyonun sentezinde görev yapmaktadır. Antioksidan olan E vitamini ve membran proteinlerini oksidanların etkilerinden koruyan GSH değerleri diyabetiklerde azalmış olarak belirlenmiştir [188].

Ayrıca oksidatif stresin artmasıyla antioksidatif etkide zayıflamakta ve oksidan/antioksidan dengenin yönü oksidan tarafına dönmektedir [185]. Yapılan çalışmada STZ ile diyabet oluşturulmuş sıçanların kontrol grubuna göre, GSH düzeyinin azaldığı, devamında E vitamini uygulanması sonucu GSH düzeyinin yükseldiği ifade edilmiştir. [185]. Bazı araştırmacılar tarafından STZ ile diyabet oluşturulan sıçanlarda böbrek dokusunda GSH düzeyinin diyabetik olmayan kontrol grubuna göre arttığı bildirilmiştir [154, 189]. Başaraner [154], diyabetik sıçanlara C ve E vitaminleri ile selenyumun birlikte verilmesi sonucu diyabetiklerdeki azalmış olan GSH düzeyinin arttığını bildirmiştir.

Çalışmamızda, STZ ile diyabet oluşturulan grupların tümünde GSH düzeyinin düşük olması, pentoz fosfat yolunun aktivitesinin azalması neticesinde NADPH düzeyindeki azalmadan kaynaklanmış olabileceği sonucuyla açıklanabilir. Çünkü NADPH GSH sentezinde kullanılmaktadır. Güçlü bir antioksidan olan GSH, serbest radikaller ve peroksitlerle reaksiyona girerek oksidatif hasarın oluşmasına engel olmaktadır. Fakat STZ varlığında oksidatif etkinin artması bu dengeyi bozar ve GSH konsantrasyonu azalır. Ancak antioksidan özellikteki altın çilek ve acı bakla tedavisi sonrası GSH düzeyinin arttığı hatta kontrole yaklaştığı görülmüştür. Altın çilekle yapılan çalışmada, *Physalis peruviana* L. ekstraktı verilerek toplam flavonoid ve fenol konsantrasyonuna bakılmıştır. Bu bitki özleri içindeki antioksidan ve antienflamatuar aktiviteleri analiz edilmiştir, sonuçta verilen bitkinin güçlü bir antioksidan ve antienflamatuar aktivite gösterdiği ispatlanmıştır [110]. Bulgularımız, bu çalışmalardan elde edilen verilerle uyumludur.

Proteinler, oksidatif hasarın önemli bir hedefini oluştururlar. Tip-1 ve tip-2 diyabetlerin her ikisinde de artış gösteren protein karbonil seviyeleri gözlemlenmiştir [190, 191]. Lipit peroksidasyonu ve protein oksidasyonu ile ölçümü yapılan oksidatif stresteki artışın hem insüline bağımlı diyabette (IDDM), hem de insüline bağımlı olmayan diyabette (NIDDM) arttığı tespit edilmiştir [192-194].

Çalışmamızda, tip-1 diyabette, böbrek ve beyin dokularında, tip-2 diyabette, serumda ve beyin dokusunda diyabetli gruplarda protein değerinin yüksek, diğer dokularda ise, düşük olduğu görülmüştür. D+AÇ ve D+AB gruplarında tedavi sonrası, kontrol grubuna yakın protein değerleri gözlenmiştir. Acı bakla ile yapılan çalışmalarda, bakla (*Lupin*) tohumunun nişasta içermeyen polisakkarit (% 30- 40), yağ (% 5- 15) ve protein içerdiği belirtilmiştir [120-122]. Büyük alanlarda ekimi yapılan *L. albus* (beyaz bakla), *L. angustifolius* (mavi bakla), *L. luteus* (sarı bakla)'un ortalama protein konsantrasyonlarının benzer şekilde ve soya fasulyesindeki aminoasit konsantrasyonu ile aynı olduğu görülmüştür [125].

α -tokoferol bağlayıcı protein (TAP) yapının kolesterol biyosentezinde ilk oksidatif enzim olan skualen monooksijenaz üzerinde etkili olduğu sonucuna varılmıştır. TAP'in α -tokoferolü yüksek affiniteyle bağlama özelliğine sahip olduğu halde diğer izomerlere karşı düşük affiniteye ilgili olduğu saptanmıştır [195]. α -tokoferolün, protein kinaz C ve antioksidan aktivitesine bağlı mekanizmalar yoluyla kolesterol süpürücü reseptörlerin ekspresyonunu azalttığı belirtilmiştir. E vitamininin serbest radikal reaksiyonlarının yayılmasını engelleyerek zincir kırıcı antioksidan olarak görev yaptığı bilinmektedir. Ayrıca E vitamini ile kolesterol sentezinin düzenlenmesi arasında belirgin bir ilginin olduğu bilinmektedir. E vitamininin bu etkisi antioksidan etkisinden bağımsız olarak kabul edilir [196].

Çalışmamızda, tip-1 diyabette, eritrositler ile kas, karaciğer ve böbrek, tip-2 diyabette, serum ile kas, karaciğer ve beyin dokularında, diyabet gruplarında α -tokoferol değerinin yükseldiği görülmüştür. Tedavi uygulanan D+AÇ ve D+AB gruplarında α -tokoferol değerinin düştüğü gözlenmiştir. E vitamini düzeyi ile kolesterol düzeyinin artışı arasındaki ilişkiye bağlı olarak bulduğumuz değerler, altın çilek için, E vitamini oranı 125,55 $\mu\text{g/g}$ iken, acı baklada 25,15 $\mu\text{g/g}$ olarak tespit edilmiştir. Ayrıca yapılan çalışmalarda, altın çilekte B, C ve E vitaminleri bulunduğu belirtilmiştir [113]. 100 g'da 43 mg C, 90.5 g/kg E vitamini bulunmuştur [114]. Bulgularımız yapılan çalışmalarla paralellik göstermektedir.

D vitamini diyetle alınabildiği gibi endojen olarak vücutta sentezlenebilmektedir. D vitamininin, bitkilerde ergokalsiferol (D-2 vitamini), hayvan dokularında ise kolekalsiferol (D-3 vitamini) şeklinde bulunur. Pankreasta bulunan beta hücrelerinin glukozla uyarılması sonucunda insülinin cevabını arttırmak suretiyle D vitamininin aktifleştiği fakat D vitamininin bazal insülin sekresyonunu etkilemediği belirtilmiştir. D vitamini düzeyinin artmasının, kan basıncında yükselme, aşırı susama, idrar çıkışında artma, böbrek işlevlerinde bozulma ve idrarla protein kaybı gibi olumsuzluklarla ilgili olduğu belirtilmiştir [197]. Bu belirtilerin hemen hepsi diyabetle ilgili klinik olaylardır.

Tip-1 diyabette, serum ve eritrositler ile kas ve böbrek dokularında, tip-2 diyabetlerde, serumda ve böbrek dokusunda, D gruplarında D-2 değerinin kontrol grubuna göre yükseldiği görülmüştür.

K vitamini, kan koagülasyonu ve antikoagülasyon faktörlerinin aktivasyonunda (karboksilasyon) dengeyi sağlamak amacıyla gereklidir. Bütün bu işlemleri karaciğerde gerçekleştirir. Ayrıca kemik ve vasküler dokular gibi karaciğer dışındaki dokularda proteinlere bağlı bir biçimde bulunur. K vitamini yağda çözünebilen bir vitamin özelliği gösterir. K-1 (filokinon) ve K-2 (menakinon) vitamini olmak üzere iki formu bulunmaktadır. K-1 vitamininin temeldeki kaynağını yeşil bitkiler oluştururken, K-2 vitamini kaynağını ise, et ve fermente besin maddeleri meydana getirir. Ancak sağlıklı beslenme ile K vitamini alınımı gerçekleştirilebilir. Postmenapozal bayanlarda K vitamini alınımında azalma olduğu, koroner kalp hastalıklarıyla yapılan çalışmalarda, hastalığın K-1 ve K-2 vitamini alınımının azalmasıyla birebir alakalı olduğu sonucuna varılmıştır [198].

Tip-1 diyabette, serumda, tip-2 diyabette, kas dokusunda, D gruplarında, K-1 değerinin düştüğü görülmüştür. Altın çilekte yüksek oranda K-1 değeri bulunmuştur [114]. Tip-1 diyabette, eritrositler ve böbrek, tip-2 diyabette, böbrek ve kas dokularının, D gruplarında K-2 değerinin düştüğü görülmüştür.

Hücre yapısını oluşturan önemli moleküllerden biri kolesteroldür. Yapılan deneysel çalışmalarda diyabetik sıçanların çeşitli dokularında kolesterol düzeyinin arttığı buna kolesterologenesisin artmasının katkı sağladığı bildirilmiştir. HMG-CoA redüktaz (3-hidroksi-3-metil-glutaril-KoA redüktaz) kolesterol biyosentezinin hız sınırlayıcı basamağını katalizlemektedir. Kolesterol biyosentezi ile HMG-CoA redüktaz aktivitesi arasında yakın ilişki bulunmaktadır. Aktivitesi insüline bağlı olan SREBP-2 (Sterol düzenleyici element bağlayıcı proteinler), kolesterol metabolizmasından sorumlu genlerin

aktivitesini kontrol eden bir transkripsiyon faktörü olarak bilinmektedir. Diyabetik sıçanların karaciğer dokusunda HMG-CoA redüktaz aktivitesinin önemli ölçüde arttığı gözlenmiştir. NADPH, pentoz fosfat yolundan elde edilen kolesterol ve yağ asidi biyosentezi için gerekli bir koenzim olarak görev yapar. Diyabetik olaylarda pentoz fosfat yolunun aktivitesi azaldığı için NADPH düzeyi de azalır. NADPH, HMG-CoA redüktaz aktivitesi için de gereklidir. C vitamininin kolesterol düşürücü etkiye sahip olduğu ve diyabetik hasarlara sebep olan poliyol yolu ile protein glikasyonunu önlediği ileri sürülmüştür [199]. Sağlıklı sıçanlarla yapılan bir çalışmada kontrol grubuna nazaran C vitamini verilen grubun beyin ve karaciğer dokuları karşılaştırıldığında, kolesterol düzeyinde azalma gözlenmesine rağmen aynı sonuca kas dokusunda rastlanılmamıştır [200].

Bulgularımızda, tip-1 diyabette, eritrositler ile kas, karaciğer ve böbrek, tip-2 diyabette, serum ve eritrositler ile kas ve karaciğer dokularında, D gruplarında kolesterol değerinin yüksek olduğu görülmüştür. Bunu insülin eksikliğine bağlayabiliriz. Çünkü insülin hormonu kolesterol biyosentezinin önemli bir düzenleyicisidir ve diyabetik olaylarda insülin düzeyinin azalması diğer metabolik yolları etkileyeceğinden kolesterol düzeyinin bozulmasını sağlar. Ayrıca tip-1 diyabette, kas, karaciğer ve böbrek dokularında tedavi sonrası D+AÇ ve D+AB gruplarında kontrol grubuna yakın bir değer, D grubuna göre ise azalış gözlenmiştir. Tip-2 diyabette, serumda D+AÇ ve D+AB gruplarında, eritrositlerde ise sadece D+ AB grubunda diyabet grubuna göre, azalma tespit edilmiştir. Bunun yanı sıra, kas ve karaciğer dokularında da, yapılan tedavi sonrası D+AÇ ve D+AB gruplarında kontrol grubuna yakın bir değer, D grubuna göre ise azalma gözlenmiştir.

Retinol, görmede etkin rol oynar [197]. Deneysel olarak diyabet oluşturulmuş sıçanların karaciğerinde A vitamini düzeyinin yükseldiği plazmada ise, A vitamini düzeyinin azaldığı belirlenmiştir. A vitamini depo edildiği karaciğerden vücudun diğer kısımlarına taşıyan taşıyıcı sistemin bozulması ve yeterli miktarda A vitamini alınamaması sonucunda diyabette A vitamini metabolizmasının bozulduğu bildirilmiştir. A vitamini metabolizmasında yaşanan düzensizliklerin insülin tedavisi ile giderildiği gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda, diyabetlilerin dokularındaki ve dolaşımdaki retinol taşıyıcı proteinlerin düzeylerinin etkilendiği gösterilmiştir. STZ ile diyabet oluşturulan sıçanların plazmalarındaki azalışın beraberinde karaciğer dokularındaki retinol konsantrasyonunun kontrol grubu sıçanlarına göre yükseldiği belirlenmiştir [201, 202]. STZ ile diyabet oluşturulan sıçanlarla benzer şekilde tip-1 diyabetik hastaların da serum ve retinol

konsantrasyonu yüksek ölçülmüştür. Ancak insüline bağımlı olmayan yani tip-2 diyabetlerde plazma A vitamini (retinol) düzeyinin herhangi bir değişikliğe uğramadığı ifade edilmiştir [197].

Çalışmamızda, tip-1 diyabette, serum ile kas, karaciğer ve böbrek, tip-2 diyabette, serum ile kas, karaciğer ve beyin dokularında, D gruplarında A vitamini düzeyinin yükseldiği görülmüştür. Özellikle tip-1 diyabette, serum ve retinol konsantrasyonunun yüksek çıkması yapılan çalışmalarla uyumluluk göstermektedir [197].

Steroil CoA desaturaz (SCD), hücrede biyokimyasal olayların gerçekleşmesi bakımından önemlidir. Ayrıca endoplazmik retikulum membranına bağlı bir enzim özelliği taşıdığı için bütün bu olaylar zinciri endoplazmik retikulumda meydana gelir. SCD, memelilerde birçok dokuda saptanmıştır. Ayrıca fare ve sıçan dokularında da bulunduğu SCD, SCD-1 ve SCD-2 olarak farklı izozimleri olduğu tespit edilmiştir. Aynı zamanda SCD, palmitik (16:0) ve stearik asidi (18:0) substrat olarak kullanarak bu yağ asitlerinden palmitoleik (16:1, n-9 ve n-7) ve oleik asit (18:1, n-9 ve n-7) gibi yağ asitlerinin oluşumunu gerçekleştirir. Membran akışkanlığı ve fiziksel özelliklerinin, doymuş ve tek çift bağlı ve doymamış yağ asitleri arasındaki oran ile doğrudan alakalı olduğu ve bu yağ asitlerinin oranlarındaki değişimlerin de diyabet, obezite, kanser, hipertansiyon, nörolojik, vasküler ve kalp hastalıklarının ortaya çıkışını tetiklediği belirlenmiştir. Hücrenin fonksiyonları açısından SCD aktivitesinin düzenlenmesi önemlidir ve bu enzimin aktivitesi gelişme çağı, hormonal ve çevresel faktörlere duyarlı özellik gösterir. SCD'nin tek çift bağlı doymamış yağ asitlerinin sentezinde sınırlayıcı ve aktive edici anahtar bir enzim olarak iş gördüğü ve insan dokularında da yüksek seviyelerde bulunduğu belirtilmiştir [203-206].

STZ ile diyabet oluşturulan sıçanların eritrosit membranlarında linoleik (18:2) ve stearik (18:0) asitler yüksek, palmitik (16:0), palmitoleik (16:1 n-7) ve araşidonik (20:4, n-6) asitler düşük oranda bulunmuştur [207]. Benzer bir çalışmada ise, STZ ile diyabet oluşturulan sıçanların serum, karaciğer, adipoz doku ve renal korteksdeki yağ asidi spektrumunda değişiklikler olduğu gözlenmiştir. Diyabet oluşturduktan sonra 7 gün içinde doymuş yağ asitleri oranı artarken, doymamış yağ asitleri oranının azaldığı belirtilmiştir [208]. Karaciğer ve adipoz dokuda, palmitik asit miktarı artarken, stearik asit miktarı renal korteks ve serumda yüksek bulunmuştur. Palmitoleik asit oranı adipoz doku ve serumda, oleik asit oranının renal korteks, karaciğer ve kas dokusunda azaldığı ifade edilmiştir [208]. Linoleik asit miktarının serumda ve diğer doku örneklerinde arttığı, araşidonik asit oranının renal korteks, karaciğer ve kas dokularında ise azaldığı saptanmıştır. Diyabetlerde

delta 9, delta 6 ve delta 5 yağ asidi desaturaz aktivitelerinin azalma gösterdiği tespit edilmiştir. Sonuçta linoleik asit miktarı artmış, araşidonik asit miktarı azalmıştır [209].

Bazı araştırmacılar, STZ ile diyabetli hale getirilen diyabetik albino sıçanların doku fosfolipidlerindeki yağ asitlerini çalışmışlar, kas, karaciğer, eritrosit ve kalp dokularındaki linoleik asit oranının arttığını, araşidonik asit miktarının ise azaldığını belirlemişlerdir [210].

Ayrıca STZ ile diyabet oluşturulmuş, 8 haftalık uygulama sonunda, karaciğer ve böbrekte yağ asidi değişimleri incelenmiş, diyabetik hayvanların araşidonik asit (20:4) miktarı belirgin düzeyde azalırken, linoleik (18:2) ve dokosaheksaenoik asit (22:6, n-3) miktarının arttığı gözlenmiştir [211].

Hem tip-1 diyabet, hem de tip-2 diyabetik sıçanlarda, karbohidrat ve lipit metabolizması üzerinde çeşitli araştırmalar neticesinde karaciğer dokusunda, delta 9, delta 6 ve delta 5 desaturazların insülin ve diğer faktörlerle ilgisi bulunmaya çalışılmıştır [212].

Esansiyal yağ asidi metabolizması, linoleik (18:2, n-6), linolenik (18:3, n-3) araşidonik (20:4, n-6), dokosapentaneoik (20:5, n-3) ve dokosaheksaenoik asit (22:6, n-3) gibi esansiyal yağ asitlerini kapsar. Bunlardan 18:2 ve 18:3 yağ asitleri memelilerde delta 12 ve delta 15 desatüraz olmadığı için diyetle alınmak zorundadır. Bu yağ asitleri daha sonra 20:3, 20:4, 22:5 ve 22:6 gibi uzun zincirli ve çok çift bağlı yağ asitlerine, delta 6 ve delta 5 desatürazların yer aldığı delta 6 desatürasyon yolunda daha ileri uzun zincirli ve doymamış yağ asitlerine dönüştürülürler. İnsülin hormonu etkisi altında delta 6 desatürasyon yolu ve bu yolda bulunan enzimlerin aktivitelerinde görev yapar.

Yapılan bir başka çalışmada, diyabetik ve hormonal faktörlerin uyarılmasıyla hayvansal dokularda, 18:2, n-6 yağ asitlerinden, diğer yağ asitlerinin biyosentezlerinin gerçekleştiği ifade edilmiştir. Bu sentezi gerçekleştirecek olan enzimlerin delta 6 ve delta 5 desatürazlar olduğu ve bu enzimlerin sadece insülin hormonu tarafından aktif hale getirildiği tespit edilmiştir. Deneysel olarak oluşturulan tip-1 diyabetlerde azalan delta 6 desatüraz aktivitesi, insülin hormonu tarafından mRNA'sının uyarılmasıyla düzeltildiği görülmüştür. Delta 6 ve delta 5 desatürazların diyabetlerde etkinliklerinin azalması, beyin haricinde bütün dokularda linoleik asit miktarının artması ve araşidonik asit miktarının azalmasıyla ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır. Tip-2 diyabetlerde ise, delta 6 ve delta 5 desaturazlar üzerindeki etki net ifade edilmemiştir. Glukagon ve adrenalin gibi hormonlar delta 6 ve delta 5 desaturazların aktivitesini azaltırken, testosteron hormonunun bunlar üzerinde inaktive edici özellikte olduğu görüşüne varılmıştır [213].

STZ ile diyabetli hale getirilen albino sıçanların değişik dokularında araşidonik asit değerlerinin azaldığı gözlenmiştir. Aynı şekilde diyabet hastalarından alınan plazma ve kırmızı kan hücresi lipitlerindeki yağ asidi verilerinde değişim tespit edildiği halde, aort fosfolipidlerinde değişime rastlanılmamıştır ancak uzun süreli diyabetlerde bu dokulardaki yağ asidi bileşiminde farklılık olduğu ifade edilmiştir [214].

Hücrenin membranlarından fosfolipaz A2 enziminin aktivitesiyle serbest bırakılması veya kan dolaşımından hücreler tarafından alınmasıyla araşidonik asit hücre sitoplazmasına bırakılır. Yüksek bir ihtimalle üç metabolik yolla kendisini gösteren araşidonik asit hücre içinde serbest halde bulunur. Birincisi, hücrenin dışına diffüze edilmesi, ikincisi, hücre membran fosfolipidlerine tekrar inkorporate edilmesi ve üçüncüsü de metabolize edilerek başka moleküllerin meydana gelmesini sağlamasıdır [215].

Hücre içindeki serbest araşidonik asit miktarının aşırı artması, hücrede Ca^{++} iyonlarının artışına sebep olmakta ve sitotoksik etki oluşturmaktadır [216]. Görüldüğü üzere araşidonik asit fizyolojik etkisi güçlü olan bir yağ asididir. Böbrek dokusunda bu yağ asidinin artışı diyabetik komplikasyonlardan nefropatinin oluşumuyla bağlantılıdır.

Çalışmamızda, tip-1 diyabette diyabet gruplarında, kas ve böbrek dokularında 16:0, 16:1, 18:1, 18:2 değerlerinin azaldığı, 18:0, 20:4, 22:6 değerlerinin yükseldiği, karaciğer dokusunda 16:1 değerinin azaldığı, diğerlerinin arttığı, serumda, eritrositlerde ve beyin dokusunda ise tüm değerlerinin yüksek olduğu görülmüştür.

Tip-2 diyabette, diyabet gruplarında, serumda 16:0, 18:1, 18:2 değerlerinin düşük, 16:1, 18:0, 20:4, 22:6 değerlerinin yüksek, kas dokusunda 18:0, 18:2 değerlerinin yüksek, 16:0, 16:1, 18:1, 20:4, 22:6 değerlerinin düşük olduğu görülmüştür. Eritrositler ve böbrek dokusunda tüm değerlerin düşük, karaciğer ve beyin dokusunda ise tüm değerlerin yüksek olduğu tespit edilmiştir.

STZ ile diyabetik hale getirilen ve çalışma boyunca insülin verilen diyabetlilerin, karaciğer ve böbrek dokularının yağ asidi değerlerinden 18:1, n-9 düzeyinin diyabet ve diyabet+antioksidan gruplarında yükseldiği gözlenmiştir. Yağ asidindeki bu yükselişi günlük olarak düzenli bir biçimde insülin ilavesi yapılmasından kaynaklandığıyla ifade edilebilir. Sonuçta düzenli insülin uygulaması yapılan albino sıçanlardaki SCD aktivitesinin artışı nettir [217].

Ayrıca, tip-1 diyabette serumda 16:1 değeri sadece D+AB grubunda kontrol grubundan daha yüksek olarak ölçülmüştür. 18:1, n-9 değeri ise D+AÇ ve D+AB gruplarında yüksek bulunmuştur. Eritrositlerde ise, 16:1 ve 18:1 değerleri D+AÇ ve D+AB

gruplarında kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur. Karaciğer dokusunda 18:1 değeri D+AÇ ve D+AB gruplarında yüksek olarak tespit edilmiştir. Benzer şekilde beyin dokusunda 16:1 değeri D+AÇ grubunda kontrol grubundan yüksek olarak bulunmuştur. Bu özellik kullanılan bitki ekstraktlarının antioksidan yönlerine bağlanabilir.

STZ ile diyabet oluşturulan ve günlük olarak insülin takviyesi ve gün aşırı da antioksidan verilen sıçanların karaciğer ve kas dokularında diyabet grubu dahil diyabet+ antioksidan oluşturulan gruplarda 18:1 miktarında azalma görülmemiş ve hatta kontrol grubuna göre, kısmen yükselmeler göze çarpmıştır [200, 218]. Bu çalışmaların aksine STZ ile diyabet oluşturulmuş ve insülin verilmeden antioksidan takviyesi yapılmış başka bir çalışmada, karaciğer, kalp ve böbrek dokularında hem 16:1, n-7 ve hem de 18:1, n-9 miktarlarının kontrol grubuna göre diyabet ve diyabet+antioksidan verilen gruplarda azaldığı belirlenmiştir [216]. Benzer bir çalışmada bu veriyi desteklemektedir [219].

İnsüline bağımlı tip-1 diyabetlerde (IDDM), insülin takviyesi yapılmadan verilen maddelerin etkilerinin moleküler düzeyde bir anlam ifade etmediği söylenebilir.

Yapılan çalışmalarda, sadece antioksidan verilerek uygulanan tedavinin tek başına diyabetik hale getirilen hayvanların ölçülen parametreleri üzerinde pek etkili olmadığı ancak insülin ile birlikte uygulanan antioksidanların kan basıncı, plazma MDA düzeyi, idrarla atılan protein miktarı üzerinde daha etkili oldukları sonucuna varılmıştır [220]. Bunun yanında sadece insülin uygulamasının da kan basıncı ve plazma MDA düzeyleri üzerinde yeterince etki göstermediği belirtilmiştir. Altın çilek ve acı baklanın diyabetli gruplarda antioksidan özelliklerine bağlı olarak yağ asitleri üzerinde çeşitli olumlu etki sağladığı belirlenmiştir. Altın çilekle yapılan çalışmada, 16:0, 18:0 (doymuş yağ asitleri), 16:1, 18:1 (tek çift bağlı doymamış yağ asitleri) ile 18:2, 20:3, 20:4 ve 22:6 (çok çift bağlı doymamış yağ asitleri) düzeyleri belirlenmiştir [114].

Çalışmamızda, diyabetin çeşitli dokular üzerine olası etkileri ile altın çilek ve acı baklanın bu dokulardaki koruyucu, tedavi edici özellikleri araştırılmıştır. Altın çilek ve acı baklanın kan glukoz ve lipid peroksidasyon düzeylerini azalttığı, glutatyon düzeyini ise arttırdığı söylenebilir. Ancak moleküler düzeyde özellikle enzim aktiviteleri üzerinde yeterince etkili olmadığı görülmektedir. Elde edilen bulgularla bu bitkilerin diyabetli hasta takibinde ve iyileşme sürecinde kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

- [1] **Roche, E., Reig, J.A., Campos, A., Paredes, B., Isaac, J.R., Lim, S., Calne, R.Y. and Soria, B.K.**, 2005. Insulin-secreting cells derived from stem cells: Clinical perspectives, hypes and hopes, *Transplant Immunology*, **15(2)**, 113-129.
- [2] **Efrat, S.K.**, 2008. Beta-cell replacement for insulin-dependent diabetes mellitus, *Advanced Drug Delivery Reviews*, **60(2)**, 114-123.
- [3] **Yılmaz, T.**, 2003. Diabetes Mellitus'un Tanı Kriterleri ve Sınıflaması, pp. 1-10, Eds. Yılmaz, T. & Bahçesi, M., Büyükbeşe A. *Diabetes Mellitusun Modern Tedavisi*, İstanbul.
- [4] **Barbosa, N.B.V., Rocha, J.B.T., Soares, J.C.M., Wondracek, D.C., Gonçalves, J.F., Schetinger, M.R.C. and Nogueira, C.W.**, 2008. Dietary diphenyl diselenide reduces the STZ-induced toxicity, *Food and Chemical Toxicology*, **46(1)**, 186-194.
- [5] **Isıldak, M., Güven, G.S. ve Gürlek, A.**, 2004. Metabolik sendrom ve insülin direnci, *Hacettepe Tıp Dergisi*, **35**, 96-99.
- [6] **Brunner, L.S. and Suddarth, D.S.**, 2004. *Textbook of Medical Surgical Nursing*, Ten edition. Tahrn.
- [7] **Evans, J.L.**, 2007. Antioxidants: Do they have a role in the treatment of insulin resistance, *Indian Journal of Medical Research*, **125**, 355-372.
- [8] **Gündoğdu, S. ve Açıbay, O.**, 2002. Tip 2 diyabetin evreleri ve takip kriterleri, *Diyabet Forumu*, **7**, 10-14.
- [9] **Yenigün, M.**, 2001. Diyabetes Mellitus Fizyopatolojisi, pp. 58-128, Eds. Yenigün, M. & Altuntaş, Y., *Her Yönüyle Diabetes Mellitus*, İstanbul.
- [10] **Brant, C.F.**, 2004. *Tip 2 Diabetin Tıbbi Tedavisi*, Beşinci Baskı, Portcity Pres, İstanbul.
- [11] **Gedik, S.**, 2002. Tip 2 diyabetli hastaların bakıma ve tedaviye yönelik tutumlarının ve iyilik hallerinin belirlenmesi, *Yüksek Lisans Tezi*, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- [12] **Hatemi, H.**, 1996. Diabetes Mellitus Tarihçesi, *Aktüel Tıp Dergisi*, **12**, 497-490.
- [13] **İlkova, H.**, 1997. *Diabetes Mellitus*, Net Matbaacılık, İstanbul.
- [14] **Clement, S.**, 1995. Diabetes self-management education, *Diabetes Care*, **18**, 120-14.

- [15] **Erdoğan, S.**, 2002. Diyabet Eğitimi ve Danışmanlık, pp. 163-182, Eds. Erdoğan, S., *Diyabet Hemşireliği*, İstanbul.
- [16] **Satman, İ.**, 2001. Diabetes Mellitus'un Epidemiyolojisi, pp. 69-83, Eds. Yenigün, M. & Altuntaş, Y., *Her Yönüyle Diabetes Mellitus*, İstanbul.
- [17] **Gökhan, N., Çavusoglu, H. ve Kayserilioglu. A.**, 1986. *İnsan Fizyolojisi*, Filiz Kitabevi, İstanbul.
- [18] **Berne, R.M., Levy, M.N., Koeppen, B.M. and Stanton, B.A.**, 2008. *Fizyoloji*, 5. Baskı, Öncü Basımevi, Ankara.
- [19] **Noyan, A.**, 1989. *Fizyoloji Ders Kitabı*, 6. Baskı, Meteksan A.Ş., Ankara.
- [20] **Yılmaz, B.**, 1999. *Hormonlar ve Üreme Fizyolojisi*, Feryal Matbaacılık, Ankara.
- [21] **Guyton, A.C.**, 1996. *Hall TE. Tıbbi Fizyoloji*, 1. Baskı., Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., İstanbul.
- [22] **Baltacı, A.K.**, 2008. *Fizyoloji Ders Notları*, SÜ Meram Tıp Fak Dek., Konya.
- [23] **Günaydın, B. ve Çelebi, H.**, 2003. Genel anesteziğin serbest radikaller ve antioksidanlarla ilişkileri, *Anestezi Dergisi*, **11**, 87-98.
- [24] **Lee, J., Koo, N. and Min, D.B.**, 2004. Reactive oxygen species, aging, and antioxidative nutraceuticals, *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, **3**, 21-33.
- [25] **Altıntaş, S.**, 2006. Kahramanmaraş'ta Bazı İş Kollarında Çalışan Boya İşçilerinde Plazma ve Eritrosit Membranı Sialik Asit, Glutasyon Plazma Nitrik Oksit ve Lipid Peroksidasyonu Düzeylerinin Değerlendirilmesi, *Yüksek Lisans Tezi*, Sütçü İmam Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kahramanmaraş.
- [26] **Turna, G.**, 2008. Ehrlich Asit Solid Tümör Modeli Oluşturulmuş Farelerde Thymus Sipleus ve Taurinin Karaciğer MDA, Glutasyon, AOPP Düzeylerine ve SOD Aktivitesine Etkileri, *Yüksek Lisans Tezi*, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- [27] **Balcı, N.**, 2007. Sürekli Gürültüye Maruz Kalınan Bazı İş Kollarında Çalışan Kişilerde Serum Total Sialik Asit, Ksantin Oksidaz, Malondialdehit, Nitrik Oksit, Arginaz ve Ornitin Değerleri, *Yüksek Lisans Tezi*, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kahramanmaraş.
- [28] **Bellenger, J., Comte, C., Bellenger, S., Merlin, J.F.O., Tessier, C., Poisson, J.P. and Narce, M.**, 2003. Regulation of PUFA biosynthesis during hypertension associated with type I and II diabetes, *Ocl-Oleagineux Corps Gras Lipides*, **104**, 321-327.

- [29] Loeckie, L., De Zwart John, H.N., Meerman, Jan N.M., Commandeur, P.E. and Nico V., 1999. Biomarkers of Free Radical Damage Applications in experimental Animal and in Humans, *Free Radical Biology & Medicine*, **26(1-2)**, 202–226.
- [30] Yazıcı, C. ve Köse, K., 2004. Melatonin: Karanlığın Antioksidan Gücü, *Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, **13(2)**, 56-65.
- [31] Kyselova, P., Zourek, M., Rusavy, Z., Trefil, L. and Racek, J., 2002, Hyperinsulinemia and Oxidative Stres, *Physiological Research*, **51**, 591-595,
- [32] Genestra, M., 2007. Oxyl radicals, redox-sensitive signalling cascades and antioxidants, *Cellular Signalling*, **19**, 1807–1819.
- [33] Patockova, J., Marhol, P., Tüмова, E., Krsiak, M., Rokyta, R. and Stipek S., 2003. Oxidative Stress in the Brain Tissue of Laboratory Mice with Acute Post Insulin Hypoglycemia, *Physiological Research*, **52**, 131-135.
- [34] Giles, N.M., Giles, G.I., Holley, J.E., Gutowski, N.J. and Jacob, C., 2003. Targeting Oxidative Stress- Related Diseases: Organochalcogen Catalysts as Redox Sensitizers, *Biochemical Pharmacology*, **66**, 2021-2028.
- [35] Evans, J.L., Goldfine, I.D., Maddux, B.A. and Grodsky, G.M., 2003. Are Oxidative Stres-Activated Signaling Pathways Mediators of insülin Resistance and-Cell Dysfunction?, *Diabetes*, **52**, 1-8.
- [36] Gutteridge, J.M.C. and Halliwell, B., 1994. *Oxidative Stress, Antioxidants in Nutrition, Health and Disease*, NY Pres, NewYork.
- [37] Jain, S.K., 1999. Oxidative Stress Vitamin E and Diabetes, Eds, Basu TK, Temple NJ, Garg ML, *Antioxidants in Human Health and Disease*, Cabi Publishing, UK.
- [38] Meram, I. ve Aktaran, S., 2002. Serbest Radikallerin Biomoleküller Üzerine Etkileri, *Arşiv*, **11**, 284-299.
- [39] Özkan, A. ve Fışkın, K., 2004. Serbest Oksijen Radikalleri, Karsinogenez ve Antioksidant Enzimler, *Türk Hematoloji Onkoloji Dergisi*, **14**, 52-60.
- [40] Kurutaş, B.E., İnanç, G.F. ve Kılınç, M., 2004. Serbest Radikaller, *Arşiv*, **13**, 120-133.
- [41] Akkuş, İ., 1995. *Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri*, 1. Baskı, Mimoza Yayınları, Konya.
- [42] Gutteridge, J.M.C., 1995. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage, *Clinical Chemistry*, **41**, 1819-1828.

- [43] **Davies, K.J.A.**, 2000. Oxidative stress, antioxidant defenses, and damage removal, repair, and replacement systems, *International Union of Biochemistry and Molecular Biology Life*, **50**, 279-289.
- [44] **Halliwell, B. and Gutteridge, J.M.C.**, 1989. *Free Radicals in Biology and Medicine*, Clarendon Press, Oxford.
- [45] **Kargın, F. ve Fidancı, U.R.**, 2001. Böbrek hastalıklı köpeklerde antioksidatif metabolizma, *Turkish Journal of Veterinary & Animal Sciences.*, **25**, 607-613.
- [46] **Demirhan, E., Eriman, E.Ö., İçağasıoğlu, A. ve Haliloğlu, S.**, 2007. Tip 1 Diabetes Mellitus'lu Hastaların Kemik Mineral Yoğunluğu Sağlıklı Kontrollerinkinden Farklı mı?, *Osteoporoz Dünyasından*, **13**, 28-32.
- [47] **Galaris, D. and Evangelou, A.**, 2002. The role of oxidative stress in mechanisms of metal-induced carcinogenesis, *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, **42(1)**, 93-103.
- [48] **Lambeth, J.D.**, 2004. Nox enzymes and the biology of reactive oxygen, *Nature Reviews Immunology*, **4**, 181-189.
- [49] **Rice-Evans, C. and Burdon, R.**, 1993. Free radical-lipid interactions and their pathological consequences, *Progress in Lipid Research*, **32**, 71-110.
- [50] **Karagözler, A.A. ve Aktaş, D.**, 2005. Besin ve sağaltım amaçlı kullanılan bitkilerin in vitro antioksidan kapasitelerinin incelenmesi, Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Bitirme Raporu (FEF-03014), Aydın, Türkiye.
- [51] **Masella, R., Benedetto, R.D., Vari, R., Filesi, C. and Giovannini, C.**, 2005. Novel mechanisms of natural antioxidant compounds in biological systems: involvement of glutathione and glutathione-related enzymes, *The Journal of Nutritional Biochemistry*, **16(10)**, 577-586.
- [52] **Gök, V. ve Serteser, A.**, 2003. Doğal antioksidanların biyoyararlılığı, 3. *Gıda Mühendisliği Kongresi*, Ankara, 2-4 Ekim, s. 602-607.
- [53] **Altınışik, M.**, 2000. Serbest oksijen radikalleri ve antioksidanlar, [<http://www.mustafaaltinişik.org.uk/21-adsem-01.pdf>].
- [54] **Memişoğulları, R.**, 2005. Diyabette serbest radikallerin rolü ve antioksidanların etkisi, *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi*, **3**, 30-39.
- [55] **Gökpinar, Ş., Koray, T., Akçiçek, E., Göksan, T. ve Durmaz, Y.**, 2006. Algal antioksidanlar, *Ege Üniversitesi Su Ürünleri Dergisi*, **23**, 85-89.
- [56] **Gür, E. ve Altuğ, T.**, 2001. Antioksidanlar, pp. 17-30, Eds. Altuğ, T., *Gıda Katkı Maddeleri*, Meta Basım, İzmir,

- [57] **Tüzün, Y. ve Garip, F.**, 2005. E vitaminin dermatolojideki yeri, *Dermatose*, **4**, 96-98.
- [58] **Halliwell, B. and Chirico, S.**, 1993. Lipid peroxidation: Its mechanism, measurement and significance, *American Journal of Clinical Nutrition*, **57(5)**, 715–24.
- [59] **Yılmaz, Ö., Çelik, S. and Dilsiz, N.**, 1997. Influence of intraperitoneally and dietary administered vitamin E and selenium on the lipid composition in reproductive organs of male animals, *Biological Chemistry*, **378**, 425–30.
- [60] **Machlin, L.J. and Bendich, A.**, 1987. Free radical tissue damage: protective role of antioxidant nutrients, *FASEB Journal*, **1**, 441–445.
- [61] **Kostner, G.M., Oettl, K., Jauhiainen, M. and Enholm, C.**, 1995. Human plasma phospholipid transfer protein accelerates exchange/transfer of alpha-tocopherol between lipoproteins and cells, *Biochemical Journal*, **305**, 659–667.
- [62] **Biewenga, G.P., Haenen, G.R. and Bast, A.**, 1997. The pharmacology of the antioxidant lipoic acid, *General Pharmacology: The Vascular System*, **29(3)**, 315-31.
- [63] **Tsao, C.S.**, 1997. An overview of ascorbic acid chemistry and biochemistry, pp. 25-58 Eds. Packer, L. & Fuch, J., *Vitamin C in health and disease*, Marcel Dekker Inc., New York.
- [64] **Durmaz, G.**, 2002. Kayısı meyvesinin ve kavrulmuş kayısı çekirdeğinin antioksidan özellikleri, *Yüksek Lisans Tezi*, İnönü Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Malatya.
- [65] **Can, A., Özçelik, B. ve Güneş, G.**, 2005. Meyve sebzelerin antioksidan kapasiteleri, *GAP IV. Tarım Kongresi*, Şanlıurfa, [http://ziraat.harran.edu.tr/kongre/Bildiriler/1458_AslıCAN.pdf],
- [66] **Nostro, L.P.S.**, 1997. Supramolecular aggregates from vitamin C derivatives: structure and properties, *Internet Journal of Science-Biological Chemistry*, **4**, 189-241.
- [67] **Carr, A. C. and Frei, B.**, 1999. Toward a new recommended dietary allowance for vitamin C based on antioxidant and health effects in humans, *American Journal of Clinical Nutrition*, **66(6)**, 1086-1107.
- [68] **Athar, HR., Khan, A. and Ashraf, M.**, 2008. Exogenously applied ascorbic acid alleviates salt induced oxidative stress in wheat, *Environmental and Experimental Botany*, **63(1-3)**, 224-231.
- [69] **Xu, S., Hu, J., Tan, H. and Zhang, S.**, 2008. Effects of genotype and environment on vitamin C content and its heterosis in towel gourd fruits, *Journal of the Science of Food and Agriculture*, **88**, 290–293.

- [70] **Stephaine, D.W. and Jones, P.J.H.**, 2001. Alcohol, red wine and cardiovascular diseases, *Journal of Nutrition*, **131**, 1401–404.
- [71] **Fridovich, I.**, 1983. Superoksit Radical: An Endogenous Toxicant, *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, **23**, 239-257.
- [72] **Jenkins, R.R. and Tengi, J.**, 1981. Catalase Activity in Skeletal Muscle of Varying Fiber Types, *Experientia*, **37**, 67-68.
- [73] **Knapen, M.F.C.M., Zusterzeel, P.L.M., Peters, W.H.M. and Steegers, E.A.P.**, 1999. Glutathione and Glutathione-Related Enzymes in Reproduction. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, **82**, 171-184.
- [74] **Kızıl, M.**, 2007. Benzo(a)piren verilen ratlarda E vitamini ve selenyumun kan ve dokularda lipid peroksidasyonu ve bazı antioksidan enzimler üzerine etkileri, *Doktora Tezi*, Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Elazığ.
- [75] **Ernster, L. and Dallner, G.**, 1995. Biochemical, physiological and medical aspects of ubiquinone function, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, **1271**, 195–204.
- [76] **Xia, L., Bjornstedt, M., Nordman, T., Eriksson, L.C. and Olsson, J.M.**, 2001. Reduction of ubiquinone by lipoamide dehydrogenase, An antioxidant regenerating pathway, *European Journal of Biochemistry*, **268**, 1486– 1490.
- [77] **Becker, M.A. and Roessler, B.J.**, 1995. Hyperuricemia and Gout. In Scriver CR, pp. 1655-1677, Eds. Beaudet, A.L. & Sly, W.S., *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 7th Ed. McGraw- Hill, New York.
- [78] **Maxwell, S.R., Thomason, H., Sandler, D., Leguen, C., Baxter, M.A., Thorpe, G.H., Jones, A.F. and Barnett A.H.**, 1997. Antioxidant status in patients with uncomplicated insulin-dependent and noninsulin dependent diabetes mellitus, *European Journal of Clinical Investigation*, **27**, 484-490.
- [79] **Başağa, H.S.**, 1990. Biochemical aspect of free radical, *Biochemistry and Cell Biology-Biochimie et Biologie Cellulaire*, **68**, 989-998.
- [80] **Burtis, C.A. and Ashwood, E.R.**, 2005. Vitaminler, pp. 548-550, 332-333, 578-601, Eds. Aslan, D., *Klinik Kimyada Temel İlkeler*, Palme Yayınları, Ankara.
- [81] **Zimmet, P. and Lefebvre P.**, 1996. The global NIDDM epidemic, Treating the disease and ignoring the symptom. *Diabetologia*, **39**, 1247-1248.
- [82] **Cederberg, J., Basu, S. and Eriksson, U.J.**, 2001. Increased rate of lipid peroxidation and protein carbonylation in experimental diabetic pregnancy, *Diabetologia*, **44**, 766-774.

- [83] **Collier, A., Rumley, A., Rumley, A.G., Paterson, J.R., Leach, J.P. and Lowe, G.D.**, 1992. Free radical activity and hemostatic factors in NIDDM patients with and without microalbuminuria, *Diabetes*, **41**, 909-913.
- [84] **Giugliano, I., Ceriello, A. and Paolisso, G.**, 1996. Oxidative stress and diabetic vascular complications, *Diabetes Care*, **19(3)**, 257-267.
- [85] **Rösen, P., Du, X. and Tschöpe, D.**, 1998. Role of oxygen derived radicals for vascular dysfunction in the diabetic heart: prevention by-tocopherol, *Molecular and Cellular Biochemistry*, **188(1-2)**, 103-111.
- [86] **Du, X., Stockklauser-Farber, K. and Rösen, P.**, 1999. Generation of reactive oxygen intermediates, activation of NF κ B, and induction of apoptosis in human endothelial cells by glucose: role of nitric oxide synthase, *Free Radical Biology and Medicine*, **27(7-8)**, 752-763.
- [87] **Ceriello, A.**, 1997. Acute hyperglycemia and oxidative stress generation, *Diabetic Medicine*, **14(3)**, 45-49.
- [88] **Cameron, N.E., Cotter M.A. and Hohman, T.C.**, 1996. Interactions between essential fatty acid, prostanoid, polyol pathway and nitric oxide mechanisms in the neurovascular deficit of diabetic rats, *Diabetologia*, **39**, 172-182.
- [89] **Tesfamariam, B.**, 1994. Free Radicals in Diabetic Endothelial Cell Dysfunction, *Free Radical Biology and Medicine*, **16**, 383-391.
- [90] **Wolff, S.P., Jiang, Z.Y. and Hunt, J.V.**, 1991. Protein glycation and oxidative stress in diabetes mellitus and ageing, *Free Radical Biology and Medicine*, **10**, 339-352.
- [91] **Sinclair, A.J., Girling, A.J., Gray, L., Lunec, J. and Barnett, A.H.**, 1992. An investigation of the relationship between free radical activity and vitamin C metabolism in elderly diabetic subjects with retinopathy, *Gerontology*, **38**, 268-274.
- [92] **Kashiwagi, A., Asahina, T., Nishio, Y., Ikebuchi, M., Tanaka, Y. and Kikkawa, R.**, 1996. Glycation, oxidative stress, and scavenger activity: glucose metabolism and radical scavenger dysfunction in endothelial cells, *Diabetes*, **45**, 84-86.
- [93] **Packer, L., Kraemer, K. and Rimbach, G.**, 2001. Molecular aspects of lipoic acid in the prevention of diabetes, complications, *Nutrition*, **17(10)**, 888-895.
- [94] **Like, A.A. and Rossini, A.A.**, 1976. Streptozotocin-induced pancreatic insulinitis: a new model of diabetes mellitus, *Science*, **193**, 415-417.
- [95] **Schnedl, W.J., Feber, S., Johnson, J.H. and Newgard, C.B.**, 1994. STZ transport and cytotoxicity. Specific enhancement in GLUT-2-expressing cells, *Diabetes*, **43(11)**, 1326-1333.

- [96] **Gispen, W.H. and Biessel, G.J.**, 2000. Cognition and synaptic plasticity in diabetes mellitus, *Trend in Neurosciences*, **23(11)**, 542-549.
- [97] **Liu, E., Yu, L., Moriyama, H., Eisenbarth, G.S.**, 2004. Animal models of insulin-dependent diabetes mellitus, *Methods in Molecular Medicine*, **102**, 195-212.
- [98] **Young, I.S. and Woodside, J.V.**, 2001. Antioxidants in health and disease, *Journal of Clinical Pathology*, **54**, 176-186.
- [99] **Niki, E., Yoshida, Y., Saito, Y. and Noguchi, N.**, 2005. Lipid peroxidation: Mechanisms, inhibition, and biological effects, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **338**, 668-676.
- [100] **Masella, R., Benedetto, R.D., Vari, R., Filesi, C. and Giovannini, C.**, 2005. Novel mechanisms of natural antioxidant compounds in biological systems: involvement of glutathione and glutathione related enzymes, *Journal of Nutritional Biochemistry*, **16**, 577-586.
- [101] **Stephen, B., Kyle, L., Yong, X., Cynthia, A., Donald, E., Earl, F. and James, E.**, 1997. Role of Oxidative Stres in the Mechanism of Dieldrin's Hepatotoxicity, *Annals of Clinical and Laboratory Science*, **27(3)**, 196–208.
- [102] **Vincent, A.M., Russell, J.W., Low P. and Feldman, E.L.**, 2004. Oxidative stres in pathogenesis of Diabetic Neuropathy, *Endocrine Reviews*, **25**, 612-628.
- [103] **Memişoğulları, R. ve Bakan, E.**, 2004. Levels of ceruloplasmin, transferin and lipid peroxidation in the serum of patients with type 2 diabetes mellitus, *Journal of Diabetes and its Complications*, **18**, 193-197.
- [104] **Şekeroğlu, M.R., Şahin, H., Dulger, H. ve Algun, E.**, 2000. The effect of dietary treatment on erythrocyte lipid peroxidation, superoxide dismutase, glutathione peroxidase and serum lipid peroxidation in patients with type 2 diabetes mellitus, *Clinical Biochemistry*, **33**, 669-674.
- [105] **Boehme, D.S., Hatchkiss, J.A. and Handerson, R.F.**, 1992. GSH and GSH dependent enzymes in bronchoalveolar lavage fluid cells in response to ozone, *Experimental and Molecular Pathology*, **56**, 37-48.
- [106] **Puente, L.A., Pinto-Muñoz, C.A., Castro, E.S. and Cortés, M.**, 2011. *Physalis peruviana* Linnaeus, the multiple properties of a highly functional fruit: A review, *Food Research International*, **44**, 1733–1740.
- [107] **Puente, L., Pinto, C., Echegaraya, E., Castro, E. and Cortés, M.**, 2011. Study of color and shrinkage of *Physalis peruviana* during convective drying by computer vision, *ICEF International Congress on Engineering and Food*, Athens, Greece, May 22-26, p.11-14.
- [108] **Chang, J.C., Lin, C.C., Wu, S.J., Lin, D.L., Wang, S.S., Miaw, C.L. and Ng, L.T.**, 2008. Antioxidative and Hepatoprotective Effects of *Physalis*

peruviana Extract against Acetaminophen-Induced Liver Injury in Rats, *Pharmaceutical Biology*, **46(10-11)**, 724-731.

- [109] **Hassan, A.I. and Ghoneim, M.A.M.**, 2013. A Possible Inhibitory Effect of *Physalis* (*Physalis pubescens* L.) On Diabetes in Male Rats, *World Applied Sciences Journal*, **21(5)**, 681-688.
- [110] **Wu, S.J., Tsai, J.Y., Chang, S.P., Lin, D.L., Wang, S.S., Huang, S.N. and Ng, L.T.**, 2006. Supercritical carbon dioxide extract exhibits enhanced antioxidant and anti-inflammatory activities of *Physalis peruviana*, *Journal of Ethnopharmacology*, **108**, 407-413.
- [111] **El-Mehiry, H.F., Helmy, H.M. and Abd El-Ghany, M.A.**, 2012. Antidiabetic and Antioxidative Activity of *Physalis* Powder or Extract with Chromium in Rats, *World Journal of Medical Sciences*, **7(1)**, 27-33.
- [112] **Mora, Á.C., Aragon, D.M. and Ospina, L.F.**, 2010. Effects of *Physalis peruviana* Fruit Extract on Stress Oxidative Parameters In Streptozotocin-Diabetic Rats, *Latin American Journal of Pharmacy*, **29(7)**, 1132-6.
- [113] **Yanartaş, Ö., Yılmaz, Y., Baykaran, M.B., Saygılı, İ. ve Bozkurt Zincir, S.**, 2012, Altın Çilek (*Physalis Peruviana* L.) Bitkisel Preparatının İndüklediği Manik Atak Olgusu, *Journal of Mood Disorders*, **2(1)**, 12-14.
- [114] **Ramadan, M.F.**, 2011. Bioactive phytochemicals, nutritional value, and functional properties of cape gooseberry (*Physalis peruviana*): An overview, *Food Research International*, **44**, 1830–1836.
- [115] **Schieber, A., Stintzing, F. C. and Carle, R.**, 2001. By-products of plant food processing as a source of functional compounds recent developments, *Trends in Food Science and Technology*, **12**, 401–413.
- [116] **Nishimune, T., Yakushiji, T., Sumimoto, T., Taguchi, S., Konishi, Y., Nakahara, S., Ichikawa, T. and Kunita, N.**, 1991. Glycemic response and fiber content of some foods, *American Journal of Clinical Nutrition*, **54**, 414–419.
- [117] **Berger, M. and Venhaus, A.**, 1992. Dietary fibre in the prevention and treatment of diabetes mellitus, pp. 279–293 Eds. Schweizer, T.F. & Edwards, C.A., *Dietary fiber-a component of food nutritional function in health and disease*, Springer, London.
- [118] **Flourie, B.**, 1992. The influence of dietary fiber on carbohydrate digestion and absorption, pp. 181–196, Eds. Schweizer, T.F. & Edwards, C.A., *Dietary fiber-a component of food nutritional function in health and disease*, Springer, London.

- [119] **Bornet, F.R.J., Billaux, M.S. and Messing, B.**, 1997. Glycemic index concept and metabolic diseases, *International Journal of Biological Macromolecules*, **21**, 207–219.
- [120] **Faluyi, M.A., Zhou, X.M., Zhang, F., Leibovitch, S., Migner, P. and Smith, D. L.**, 2000. Seed quality of sweet white lupin (*Lupinus albus*) and management practice in eastern Canada, *European Journal of Agronomy*, **13**, 7–37.
- [121] **Huyghe, C.**, 1997. White lupin (*Lupinus albus* L.), *Fields Crops Research*, **53**, 147–160.
- [122] **Petterson, D.S. and Mackintosh, J.B.**, 1994. *The chemical composition and nutritive value of australian grain legumes*, Grains Research and Development Corporation, Canberra.
- [123] **Cabo, J., Jimenez, J., Risco, S. and Zarzuelo, A.**, 1984. Etudes sur L'action hypoglycemiant des graines du lupin (*Lupinus albus* L.): IX. Action antihyperglycemiant de la fraction active, *Plant Medicine Phytotherapy*, **18(4)**, 237–242.
- [124] **Omran, A.A.**, 1996. Farmakologiczna aktywnosc wyciagow z nasion wybranych gatunkow lubinu (*L. angustifolius* L., *L. albus* L., *L. luteus* L.), *PhD thesis*. Department of Pharmacology, Karol Marcinkowski University of Medical Sciences, Poland.
- [125] **Lampart-Szczapa, E., Obuchowski, W., Czaczyk, K., Pastuszewska, B. and Buraczewska, L.**, 1997. Effect of lupine flour on the quality and oligosaccharides of pasta and crisps, *Nahrung-Food*, **41**, 219–223.
- [126] **Duranti, M.**, 2006. Grain legume proteins and nutraceutical properties, *Phytoterapia*, **77**, 67–82.
- [127] **Garzón-de la Mora, P., Moreno-Sandoval, L.E., Villafan-Bernal, J.R., Avalos-Alcantara, G., Gurrola-Díaz, C. and García-López, P.M.**, 2008. *Lupinus albus* Seed Globulins Induce Hypoglycaemia and Hypotriglyceridemia in Wistar Rats, *Lupins for Health and Wealth Proceedings of the 12th International Lupin Conference*, Canterbury, New Zealand, 14-18 Sept., pp. 469-472.
- [128] **Baldeón, M.E., Castro, J., Villacrés, E., Narváez L. and Fornasini, M.**, 2012. Hypoglycemic effect of cooked *Lupinus mutabilis* and its purified alkaloids in subjects with type-2 diabetes, *Nutricion Hospitalaria*, **27(4)**, 1261-1266.
- [129] **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.

- [130] **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 II Diabetic Wistar Rats, *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, **25**, 68-76.
- [131] **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 Koeran Journal of Anatomy*, **42**, 41-48.
- [132] **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.
- [133] **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.
- [134] **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.
- [135] **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*, **1105**, 135–139.
- [136] **Christie, W.W.,** 1990. Gas chromatography and lipids, The Oil Pres, Glaskow.
- [137] **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.
- [138] **Ohkawa, H., Ohishi, N. and Yagi, K.,** 1979 Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction, *Analytical Biochemistry*, **95**, 351-358.
- [139] **Elman, G.I.,** 1959. Tissue Sulfhydryl Groups, *Archives of Biochemistry and Biophysics*, **82**, 70-77.
- [140] **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.

- [141] **Virdi, J., Sivakami, S., Shahani, S., Suthar, A.C., Banavalikar, M.M. and Biyani, M.K.**, 2003. Antihyperglycemic effects of three extracts from *Momordica charantia*, *Journal of Ethnopharmacology*, **88**, 107-111.
- [142] **Hilaly, J. and Lyoussi, B.**, 2002. Hypoglycaemic effect of the lyophilised aqueous extract of *Ajuga iva* in normal and streptozotocin diabetic rats, *Journal of Ethnopharmacology*, **80**, 109-113.
- [143] **Jouad, H., Maghrani, M. and Eddouks, M.**, 2002. Hypoglycaemic effect of *Rubus fruticosus* L. and *Globularia alypum* L. in normal and streptozotocin-induced diabetic rats, *Journal of Ethnopharmacology*, **81**, 351-356.
- [144] **Maghrani, M., Zeggwagh, N.A., Lemhadri, A., El Amraoui, M., Michel, J.B. and Eddouks, M.**, 2004. Study of the hypoglycaemic activity of *Fraxinus excelsior* and *Silybum marianum* in an animal model of type 1 diabetes mellitus, *Journal of Ethnopharmacology*, **91**, 309-316.
- [145] **Maiti, R., Janav, D., Das, U.K. and Ghosh, D.**, 2004. Antidiabetic effect of aqueous extract of seed of *Tamarindus indica* in streptozotocin-induced diabetic rats, *Journal of Ethnopharmacology*, **92**, 85-91.
- [146] **Farzami, B., Ahmadvand, D., Vardasbi, S., Majin, F.J. and Khaghani, S.**, 2003. Induction of insulin secretion by a component of *Urtica dioica* leave extract in perfused Islets of Langerhans and its in vivo effects in normal and streptozotocin diabetic rats, *Journal of Ethnopharmacology*, **89**, 47-53.
- [147] **Kar, A., Choudhary, B.K. and Bandyopadhyay, N.G.**, 2003. Comparative evaluation of hypoglycaemic activity of some Indian medicinal plants in alloxan diabetic rats, *Journal of Ethnopharmacology*, **84**, 105-108.
- [148] **Esmaeili, M.A. and Yazdanparast, R.**, 2004. Hypoglycaemic effect of *Teucrium polium*: studies with rat pancreatic islets, *Journal of Ethnopharmacology*, **95**, 27-30.
- [149] **Eddouks, M., Lemhadri, A. and Michel, J.B.**, 2004. Caraway and caper: potential anti hyperglycaemic plants in diabetic rats, *Journal of Ethnopharmacology*, **94**, 143-148.
- [150] **Grover, J.K., Yadav, S.P. and Vats, V.**, 2003. Effect of feeding *Murraya koeingii* and *Brassica juncea* diet kidney functions and glucose levels in streptozotocin diabetic mice, *Journal of Ethnopharmacology*, **85**, 1-5.
- [151] **El-Demerdash, F.M., Yousef, M.I. and Abou El-Naga, N.I.**, 2005. Biochemical study on the hypoglycemic effects of onion and garlic in alloxan-induced diabetic rats, *Food and Chemical Toxicology*, **43**, 57-63.
- [152] **Yanardağ, R. ve Can, Ş.**, 1994. Effect of *Laurus nobilis* L. Leaves on blood glucose levels in normal and alloxan-diabetic rabbits, *Chimica Acta Turcica*, **22**, 169-175.

- [153] **Yanardağ, R. ve Çolak, H.**, 1998. Effect of Chard (*Beta vulgaris* L. var. *cicla*) on blood glucose levels in normal and alloxan-induced diabetic rabbits, *Pharmacy and Pharmacology Communications*, **4**, 309-311.
- [154] **Başaraner, H.**, 1999. Streptozotosin ile deneysel diabet oluşturulmuş sıçanların çeşitli doku antioksidan sistemlerine, vitamin E, vitamin C ve selenyumun etkileri, *Yüksek Lisans Tezi*, İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- [155] **Hayward, A.R., Shrubber, M. and Sokol, R.**, 1992. Vitamin E supplementation reduces the incidence of diabetes but not insulinitis in NOD mice, *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, **119**, 503-507.
- [156] **Vannucchi, H., Araujo, W., Monica, Bernardes, M. and Jordao-JR, A.**, 1998. Effect of different vitamin E levels on lipid peroxidation in streptozotocin-diabetic rats, *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*, **64(4)**, 250-254.
- [157] **Mekinova, D., Chorvathova, V., Volkovova, K., Staruchova, M., Grancicova, E., Klvanova, J. and Ondreicka, R.**, 1995. Effect of intake of exogenous vitamins C, E and beta-carotene on antioxidative status in kidneys of rats with streptozotocin-induced diabetes, *Nahrung*, **39**, 257-261.
- [158] **Vam Dam, P.S., Van Asbeck, B.S., Brvenboer, B., Van Oirschot, J.F., Gispen, W.H. and Marx, J.J.**, 1988. Nerve function and oxidative stress in diabetic and vitamin E deficient rats, *Free Radical Biology and Medicine*, **24**, 18-26.
- [159] **Karahan, E.G., Özesmi, Ç., Süer, C., Gölgeci, A. ve Dolu, N.**, 2005. Hipergliseminin Uyarılma Potansiyelleri Üzerine Etkisinin Streptozotocin ile Diabet Oluşturulmuş Sıçanlarda İncelenmesi, *Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, **14(3)**, 171-176.
- [160] **Cam, M., Yavuz, O. ve Güven, A.**, 2003. Protective effects of chronic melatonin treatment against renal injury in streptozotocin-induced diabetic rats, *Journal of Pineal Research*, **35**, 212-220.
- [161] **Aksoy, N., Vural, H. ve Sabuncu, T.**, 2003. Effects of melatonin on oxidative and antioxidative status of tissues in streptozotocin-induced diabetic rats, *Cell Biochemistry and Function*, **21**, 121-125.
- [162] **Sochor, M., Kunjara, S., Baquer, N.Z. and McLean, P.**, 1991. Regulation of Glucose Metabolism in Livers and Kidneys of NOD Mice, *Diabetes*, **40**, 1467-1471.
- [163] **Vardı, N., Iraz, M., Öztürk, F., Uçar M., Gül, M., Eşrefoğlu, M. ve Otlı A.**, 2005. Deneysel Diyabetin Sıçan Böbreklerinde Meydana Getirdiği Histolojik Değişiklikler Üzerine Melatoninin İyileştirici Etkileri, *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, **12(3)**, 145-152.

- [164] **Andallu, B. and Varadacharyulu, N.C.**, 2003. Antioxidant role of mulberry (*Morus indica* L.cu. *anantha*) leaves in streptozotocin-diabetic rats, *Clinica Chimica Acta*, **338**, 3-10.
- [165] **Heineke, E.W., Johnson, M.B. and Dilbergen, J.E.**, 1993. Antioxidant MDL29, 311 prevents diabetes in nonobese diabetic and multiple low-dose STZ-injected mice, *Diabetes*, **42**, 1721-30.
- [166] **Gorogawa, S., Kajimoto, Y. and Umayahara, Y.**, 2002. Probucol preserves pancreatic beta-cell function through reduction of oxidative stress in type 2 diabetes, *Diabetes Research and Clinical Practice*, **57**, 1-10.
- [167] **Karabay, G., Erdoğan, D., Take, G. ve Karasu, Ç.**, 2005. Deneysel Diyabette Probukol Uygulanmasının Endokrin Pankreas Dokusuna Etkisinin Ultrastrüktürel Olarak İncelenmesi, *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, **31(1)**, 5-8.
- [168] **Hellweg, R., Nitsch, R., Hock, C., Jaksch, M. and Hoyer, S.**, 1992. Nerve Growth Factor and Choline Acetyl transferase Activity Levels in the Rat Brain Following Experimental Impairment of Cerebral Glucose and Energy Metabolism, *Journal of Neuroscience Research*, **31**, 479-486.
- [169] **Plaschke, K. and Hoyer, S.**, 1993. Action of the Diabetogenic Drug Streptozotocin on Glycolytic and Glycogenolytic Metabolism in Adult Rat Brain Cortex and Hippocampus, *International Journal of Developmental Neuroscience*, **11(4)**, 477-483.
- [170] **Valera, A., Rodriguez-Gil, J.E. and Bosch, F.**, 1993. Vanadate Treatment Restores the Expression of Genes for Key Enzymes in the Glucose and Ketone Bodies Metabolism in the Liver of Diabetic Rats, *Journal of Clinical Investigation*, **92**, 4-11.
- [171] **Matsushita, M., Yoshino, G. and Iwai, M.**, 1989. Protective effect of probucol on alloxan diabetes in rats, *Diabetes Research and Clinical Practice*, **7**, 313-6.
- [172] **Faure, P., Corticelli, P., Richard, M. J., Arnaud, J., Coudray, C., Halimi, S., Favie, A. and Roussel, A.M.**, 1993. Lipid peroxidation and trace element status in diabetic ketotic patients: influence of insulin therapy, *Clinical Biochemistry*, **39**, 789-793.
- [173] **Vantyghem, M.C., Balduyck, M., Zerimech, F., Martin, A., Douillard, C., Bans, S., Degand, P.M. and Lefebvre, J.**, 2000. Oxidative markers in diabetic ketoacidosis, *Journal of Endocrinological Investigation*, **23**, 732-6.
- [174] **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.
- [175] **Ceriello, A., Bortolotti, N., Crescentini, A., Motz, E., Lizzio, S., Russo, A., Ezsol, Z., Tonutti, L. and Taboga, C.**, 1998. Antioxidant defences are reduced

during the oral glucose tolerance test in normal and non-insulin-dependent diabetic subjects, *European Journal of Clinical Investigation*, **28**, 329-333.

- [176] **Costagliola, C., Lulona, G., Menziona, A., Nesti, A., Simonelli, F. and Rinoldi, E.**, 1988. Systematic human disease as oxidative risk factor in catarogenesis, *Ophthalmic Research*, **20**, 308-316.
- [177] **Halifeoğlu, İ., Karataş, F., Çolak, R., Canatan, H. ve Telo, S.**, 2005. Tip 2 Diyabetik Hastalarda Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Oksidan ve Antioksidan Durum, *Fırat Tıp Dergisi*, **10(3)**, 117-122.
- [178] **Hayashi, D. and Shimizu, T.**, 1982. Metabolic and functional significance of prostaglandins in lipid peroxide research, pp.41-53, Eds. Yagi, K., *Lipid Peroxides and Medicine*, New York Academic Press, USA.
- [179] **Davel, L.R.M.**, 1989. *Vitamins in Animal Nutrition Comparative Aspects to Human Nutrition*, Academic Press, London.
- [180] **Smith, G.M., Fry, J.M., Allen, J.G. and Costa, N.D.**, 1994. Plasma indicator of muscle damage in a model of nutritional myopathy in weaner sheep, *Australian Veterinary Journal*, **71**, 12-17.
- [181] **Rungby, J., Flyvbjerg, A., Andersen, B.H. and Nyborg, K.**, 1992. Lipid peroxidation in early experimental diabetes in rats: effect of diabetes and insulin, *Acta Endocrinologia*, **126**, 378-80.
- [182] **Kakkar, R., Mantha, S.V., Radhi, J., Prasad, K. and Kalra, J.**, 1998. Increased oxidative stress in rat liver and pancreas during progression of streptozotocin-induced diabetes, *Clinical Science.*, **94(6)**, 623-32.
- [183] **Jang, Y.Y., Song, J.H., Shin, Y.K., Han, E.S. and Lee, C.S.**, 2000. Protective effect of boldine on oxidative mitochondrial damage in streptozotocin-induced diabetic rats, *Pharmacological Research*, **42(4)**, 361-71.
- [184] **Zhang, X.F. and Tan, B.K.**, 2000. Antihyperglycaemic and antioxidant properties of *Andrographis paniculata* in normal and diabetic rats, *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, **27(5-6)**, 358-63.
- [185] **Garg, M., Singh, K. and Bansal, D.**, 1996. Effect of vitamin E supplementation on antioxidant status of diabetic rats, *Journal of Research in Medical Sciences*, **24**, 325-326.
- [186] **Seven, A., Güzel, S., Seymen, O., Civelek, S., Uncu, M. and Burcak, G.**, 2004. Effects of vitamin E supplementation on oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats, *Yonsei Medical Journal*, **45(4)**, 703-710.
- [187] **Avcı, A.**, 2001. Diyabet oluşturulmuş ratlarda böbrek antioksidan savunma sistemi ve E vitaminin etkileri, *Uzmanlık Tezi*, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.

- [188] **Peuchant, E., Beauvieux, M.C.D., Couchouron, A., Dubougr, L., Thomas, M.J., Perromat, A., Clerc, M. and Gin, H.,** 1997. Short-term insulin therapy and normoglycemia, *Diabetes Care*, **20**, 202-207.
- [189] **Duncan, H.F., Mak, Siu Po, I., Pui Chun, L, Michael, K.T. and Poon Kam Ming, K.,** 1996. Alterations in tissue glutathione antioxidant system in treptozotocininduced diabetic rats, *Molecular and Cellular Biochemistry*, **162**, 153-158.
- [190] **Telci, A, Cakatay, U., Salman, S., Satman, L. ve Sivas, A.,** 2000. Oxidative protein damage in early stage Type I diabetic patients, *Diabetes Research and Clinical Practice*, **50**, 213-223.
- [191] **Cakatay, U., Telci, A, Salman, S., Satman, L. ve Sivas, A.,** 2000. Oxidative protein damage in Type I diabetic patients with and without complication, *Endocrine Research*, **26**, 365-379.
- [192] **Cederberg, J., Basu, S. and Eriksson, U.J.,** 2001. Increased rate lipid peroxidation and protein carbonylation in experimental diabetic pregnancy, *Diabetologia*, **44**, 766-774.
- [193] **Collier, A., Rumley, A., Rumley, A.G., Paterson, J.R. and Leach J.P.,** 1992. Free radical activity and hemostatic factors in NIDDM patients with and without microalbuminuria, *Diabetes*, **41**, 909-13.
- [194] **Griesmacher, A., Kindhauser, M., Andert, S.E., Schreiner, W. and Toma C.,** 1995. Enhanced serum levels of thiobarbituric-acid reactive substances in diabetes mellitus, *American Journal of Medicine*, **98**, 469-75.
- [195] **Porter, T.D.,** 2003. Supernatant protein factor and tocopherol-associated protein: an unexpected link between cholesterol synthesis and vitamin E, *The Journal of Nutritional Biochemistry*, **14**, 3-6.
- [196] **Stocker, A. and Baumann, U.,** 2003. Supernatant protein factor in complex with RRR tocopherylquinone: a link between oxidized vitamin E and cholesterol biosynthesis, *Journal of Molecular Biology*, **332**, 59-765.
- [197] **Basu, T.K. and Basualdo, C.,** 1997. Vitamin A homeostasis and diabetes mellitus, *Nutrition*, **13(9)**, 804 – 806.
- [198] **Maas, A., Van Der Schouw, Y., Beijerinck, D., Deurenberg, J., Mali, W., Grobbee, D. and Van Der Graaf, Y.,** 2007. Vitamin K intake and calcifications in breast arteries, *Maturitas*, **56(3)**, 273-279.
- [199] **Onishi, R.C., Jos'e, Z., Costa, V.M., Oliveira, M.A. and Fortes, Z.B.,** 2004. Ascorbic acid supplementation restores defective leukocyte-endothelial interaction in alloxan-diabetic rats, *Diabetes-Metabolism Research and Reviews*, **19**, 60–68.

- [200] **Ersan, Y.**, 2003. Tip-I Diabetli Albino Sıçanların Karaciğer, Kas ve Beyin Dokularındaki Bazı Biyokimyasal Değişimler Üzerinde Belirli Antioksidanların Düzenleyici Etkileri, *Yüksek Linans Tezi*, Fırat Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Elazığ.
- [201] **Marshall, S.M. and Alberti, K.G.M.M.**, 1989. Comprision of the prevalence and associated features of abnormal albumin exretion in insülin-dependent and non-inssulin dependent diabetes, *QJM: An International Journal of Medicine*, **70**, 61-71.
- [202] **Tuitoeck, P.J., Ritter, S.J., Smith, J.E. and Basu, T.K.**, 1996. Streptozotocin-induced diabetes lowers retinol-binding protein and transthyretin concentrations in rats, *British Journal of Nutrition*, **76(6)**, 891-897.
- [203] **Ntambi, J.M. and Miyazaki, M.**, 2004. Regulation of stearyl-CoA desaturases and role in metabolism, *Progress in Lipid Research*, **43**, 91-94.
- [204] **Cheul Kim, Y. and Nitambi M.**, 1999. Regulation of Stearoyl-CoA Desaturase Genes; Role in cellular Metabolism and Preadipocyte Differentiation, *Biochemical and Biophysical Reserch Communications*, **266**, 1-4.
- [205] **Douillet, L.J.**, 1993. High dosege vitamin E effect on oxidative status and serum lipids distribution in streptozotocin-induced diabetic rats, *Biochemical Medicine and Metabolic Biology*, **50**, 265-276.
- [206] **Attie, A.D., Krauss, R.M., Gray-Keller, MP., Brownlie, A., Miyazaki, M., Kastelein, J.J., Lusis A.J., Stalenhoef, A.F.H., Stoehr, J.P., Hayden, M.R. and Ntambi J.M.**, 2002. Relation between Stearoyl CoA desaturase activity and plasma triglicerides in human and mouse hypertriglyceridemia, *Journal of Lipid Research*, **4311**, 1899- 1907.
- [207] **Shin, C.S., Lee, M.K., Park, K.S., Kim, S.Y., Cho, B.Y., Lee, H.K., Koh, C.S. and Min, H.K.**, 1995. Insulin restores fatty acid composition earlier in liver microsomes than erythrocyte membranes in streptozotocin-induced diabetic rats, *Diabetes Research and Clinical Practice*, **29(2)**, 93-98.
- [208] **Chorvathova, V. and Ondreicka, R.**, 1983. The fatty acid composition of the tissues of streptozotocin-diabetic rats, *Physiol Bohemoslov*, **325**, 466-75.
- [209] **Bronnera, M., Bernasconi, A. and Garda, H.A.**, 2000. Effect of experimental on the fatty acid, prostaglandins, *Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, **63(3)**, 167-176.
- [210] **Huang, S.W., Taylor, G. and Basid, A.**, 1984. The effect of pertussis accine on the insulin-dependent diabetes induced by streptozotocin, *Mice Pediatric Research*, **18(2)**, 221-226.
- [211] **Lin, J.T. and Bradley. W.E.**, 1985. Penile neuropathy in insulin-dependent diabetes mellitus, *Journal of Urology*, **133(2)**, 213-215.

- [212] **Rimoldi, O.J., Montanaro, M.A., Igal, R.A., Montenegro, S., Tarres, M.C., Mastinez, S.M. and Brenner, R.R.**, 2003. Hepatic delta 9, delta 6 and delta 5 desaturation in non-insulin dependent diabetes mellitus ess rats. *Lipids*, **38(8)**, 827-832.
- [213] **Brenner, R.R.**, 2003. Hormonal modulation of $\Delta 6$ and $\Delta 5$ desaturase: case of diabetes, prostaglandins, kotrienes, *Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, **68**, 151-162.
- [214] **Dong, A.Q., Faas, F.H., Lee, J.A. and Carter, W.J.**, 1988. Altered fatty acid composition in the plasma, platelets, and aorta of the streptozotocin-induced diabetic rat, *Metabolism*, **3711**, 1065-72.
- [215] **Pompeia, T.L., and Curi, R.**, 2003. Arachidonic acid cytotoxicity: can arachidonic acid be a physiological mediator of cell death?, *Cell Biochemistry Function*, **21**, 97-104.
- [216] **Karakuş, E.**, 2004. İnsülin Uygulanmayan Tip-I Diabetik Albino Sıçanların Karaciğer ve Böbrek Dokularındaki Glutatyon ve Esensiyal Yağ Asitleri Üzerinde Lutein, Melatonin ve Vitamin E'nin Etkilerinin Karşılaştırılması, *Yüksek Lisans Tezi*, Fırat Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Elazığ.
- [217] **Faas, Fh., Dang A.Q., Kemp, K., Norman, J. and Carter, W.J.**, 1988. Red Blood-Cell and Plasma Fatty-Acid Composition in Diabetes-Mellitus, *Metabolism-Clinical and Experimental*, **378**, 711-713.
- [218] **Yıldırım, M.**, 2002. DL- Alfa-Lipoik Asit, L-Askorbik Asit 6 palmitat ve Balık Yağının Streptozotocin Uygulanan Ratların Serum ve Doku Lipidleri Üzerindeki Etkileri, *Yüksek Lisans Tezi*, Fırat Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Elazığ.
- [219] **Güvenç, M.**, 2004. İnsülin Uygulanmayan Tip I Diabetik Albino Sıçanların Beyin, Kas, Testis ve Akciğer Dokularındaki Araşidonik Asit (20:4, n-6) ve Dokosaheksaenoik asit (22:6, n-3) Miktarlarının Değişimi Üzerinde Alfa Lipoik Asit ile Vitamin C'nin Etkileri, *Yüksek Lisans Tezi*, Fırat Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Elazığ.
- [220] **Koo, J.R., Ni ZM, Oviesi, F. and Vaziri, N.D.**, 2002. Antioxidant therapy potentiates antihypertensive action of insulin in diabetic rats, *Clinical & Experimental Hypertension*, **24(5)**, 333-344.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Tubay KAYA

Doğum Yeri : Elazığ

Yabancı Dil : İngilizce

Eğitim:

2002-2006 Lisans : Fırat Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Elazığ, Türkiye

2007-2009 Yüksek Lisans : Fırat Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Bölümü, Botanik Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye.

2009-2013 Doktora : Fırat Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Bölümü, Zooloji Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye.

Tez Konusu : Tip-I ve Tip-II Diyabet Oluşturulmuş Sıçanlarda Hiperglisemi Üzerine Altın Çilek ve Acı Bakla Ekstraktlarının Etkileri

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Orhan ERMAN