

**STREPTOZOTOSİN İLE TİP 2 DİYABET
OLUŞTURULMUŞ SIÇANLARDA *Teucrium polium* L.
(KISA MAHMUT OTU) EKSTRAKTININ OKSİDAN ve
ANTIOKSİDAN SİSTEMLER ÜZERİNE ETKİSİ**

Cansu Nur KÖKSAL



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**STREPTOZOTOSİN İLE TİP 2 DİYABET OLUŞTURULMUŞ SIÇANLARDA
Teucrium polium L. (KISA MAHMUT OTU) EKSTRAKTININ OKSİDAN ve
ANTIOKSİDAN SİSTEMLER ÜZERİNE ETKİSİ**

Cansu Nur KÖKSAL
0000-0001-9450-4602

Prof. Dr. SİBEL TAŞ
(Danışman)

YÜKSEK LİSANS TEZİ
BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

BURSA-2019
Her Hakkı Saklıdır

TEZ ONAYI

Cansu Nur KÖKSAL tarafından hazırlanan 'Streptozotosin ile tip 2 diyabet oluşturulmuş sıçanlarda *Teucrium polium* L. (kısa mahmut otu) ekstraktının oksidan ve antioksidan sistemler üzerine etkisi ' adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Bursa Uludağ Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı'nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Prof. Dr. Sibel TAŞ



Başkan: Prof. Dr. Sibel TAŞ
0000-0001-6225-774X
Bursa Uludağ Üniversitesi
Fen Edebiyat Fakültesi
Biyoloji Anabilim Dalı

İmza



Üye: Prof. Dr. Naciye İŞBİL
0000-0002- 8792-2555
Bursa Uludağ Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı

İmza



Üye: Dr. Öğretim Üyesi Gökçe TANER
0000-0002-0290-1166
Bursa Teknik Üniversitesi
Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi
Biyomühendislik Anabilim Dalı

İmza



Yukarıdaki sonucu onaylarım

Prof. Dr. Hüseyin AKSEL



Enstitü Müdürü

02.10.2019

Bilimsel Etik Bildirim Sayfası

U.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- tez içindeki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu,
- atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak gösterdiğimi, - kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı,
- ve bu tezin herhangi bir bölümünü bu üniversite veya başka bir üniversitede başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı,

beyan ederim.

02 / 10 / 2019

CANSU NUR KÖKSAL



ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

STREPTOZOTOSİN İLE TİP 2 DİYABET OLUŞTURULMUŞ SIÇANLARDA
Teucrium polium L. (KISA MAHMUT OTU) EKSTRAKTININ OKSİDAN VE
ANTIOKSİDAN SİSTEMLER ÜZERİNE ETKİSİ

Cansu Nur KÖKSAL

Bursa Uludağ Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Biyoloji Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Sibel TAŞ

Tip 2 diyabet; insülin salgılanmasında ve/veya insülinin etkisinde bozulmaya bağlı olarak hiperglisemi tablosu ile seyreden metabolik bir hastalıktır

Bu çalışmada; Wistar türü erkek sıçanlar, Kontrol (K), Kontrol+ *Teucrium polium* ekstresi (K+ TPE), Diyabet (D), Diyabet+ *Teucrium polium* ekstresi (D+TPE) olmak üzere rastgele kendi aralarında dört gruba ayrıldı. Tip 2 diyabet; streptozotosin (tek doz 65mg/kg) + nikotinamid (tek doz 45mg/kg) intraperitoneal olarak enjeksiyonuyla oluşturuldu. K+TPE ve D+TPE gruplarının içme sularına 21 gün süre ile %5 oranında *Teucrium polium* L. bitki ekstresi eklendi. Sıçanların kan glikozu ve oksidan-antioksidan sistemler üzerine olan etkisi araştırıldı.

D+TPE grubu sıçanlarda kan glikoz, trigliserit (TG), total kolesterol (TK), plazma ve doku malondiadehit (MDA) düzeylerinde, istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı. Aynı zamanda K+TPE grubunda, süperoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) düzeylerinde ve paraoksonaz (PON1) ve arilesteraz (ARE) enzim aktivitelerinde anlamlı artış, yine D+TPE grubunda da arilesteraz aktivitelerinde anlamlı artış saptandı.

Sonuç olarak; streptozotosin- nikotinamid ile Tip 2 diyabet oluşturulmuş sıçanlarda *T. polium* ekstraktının antihiperglisemik, antihiperlipidemik etkiye sahip olduğu saptandı. K+TPE ve D+TPE grubunda da antioksidan enzim aktivitelerinde anlamlı artış sebebiyle *T. polium*'un antioksidan olarak diyabetin neden olduğu oksidatif stres tablosunu iyileştirme yönünde olumlu etkiye sahip olduğu saptandı.

Anahtar kelimeler: Antioksidan, Oksidatif stres, Tip 2 Diyabet, *Teucrium polium* L.,
2019, ix+65 sayfa.

ABSTRACT

MSc Thesis

Teucrium polium L. IN TYPE 2 DIABETIC RATS: EFFECTS ON THE OXIDANT AND ANTIOXIDANT SYSTEMS

Cansu Nur KÖKSAL

Bursa Uludag University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Biology

Supervisor: Prof. Dr. Sibel TAŞ

Type 2 diabetes; it is a metabolic disease with hyperglycemia due to deterioration of insulin secretion and / or effect of insulin.

In this study; male of Wistar rats were randomly divided into four groups as Control (C), Control + *Teucrium polium* L. extract (C + TPE), Diabetes (D), Diabetes + *Teucrium polium* L. extract (D + TPE). Type 2 diabetes were formed by intraperitoneal injection of streptozotocin (single dose 65mg / kg) + nicotinamide (45mg / kg). *Teucrium polium* L. plant extract a rate of %5 was added to drinking water of C + TPE and D + TPE groups for 21 days. The effects of rats on blood glucose and oxidant-antioxidant systems were investigated.

Blood glucose, triglyceride (TG), total cholesterol (TC), plasma and tissue malondialdehyde (MDA) levels were significantly decreased in D + TPE rats. At the same time, significant increase in superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GSH-Px) levels and paraoxonase (PON1) and arylesterase (ARE) enzyme activities were observed in C + TPE group and arylesterase activities in D + TPE group.

Finally in this study; it was determined that *T. polium* extract had antihyperglycemic and antihyperlipidemic effects in streptozotocin-nicotinamide induced diabetic rats. It was also found that *T. polium* had positive effect on improving oxidative stress caused by diabetes as antioxidant due to significant increase in antioxidant enzyme activities in both C + TPE and D + TPE groups.

Keywords: Antioxidant, Diabetes mellitus type 2, Oxidative stress, *Teucrium polium* L., 2019, ix+65 page.

TEŐEKKÖR

Yüksek lisans sürecinde desteğini ve yardımını esirgemeyen danışman hocam Sayın **Prof. Dr. Sibel TAŞ**'a,

Çalışmamda destekleri için ekip arkadaşlarım **Najlaa BASSALAT**, **Merve GÖLMEN** ve **Burcu ÖZMEN**'e,

Destekleri için **Vesile Ebru KARAKAŐ** ve **Tuęçe KARADUMAN**'a

Hayatımda varlıklarını, sevgilerini, güvenlerini ve desteklerini esirgemeyen canım babam **Caner KÖKSAL**'a, canım annem **Saniye KÖKSAL**'a ve ablam **Őükran DEMİRALAY**'a,

Tez aşamasında bana yol arkadaşı ve destek olan **Ali TEKİN**'e, sonsuz teşekkürlerimi sunarım..

Cansu Nur KÖKSAL
02/10/2019

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGE ve KISALTMALAR	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
ÇİZELGELER DİZİNİ	ix
1.GİRİŞ	1
2. KURAMSAL TEMELLER	4
2.1. İnsülin Hormonunun ve Reseptörünün Yapısı, Salgılanmasının Düzenlenmesi ve Hormonun Etki Mekanizmaları	4
2.1.1. Tip 2 diabetes mellitus	7
2.1.2. Tip 2 diyabette insülin direnci	8
2.1.3. İnsülin direnci ile yağ doku arasındaki ilişki	9
2.1.4. Bozulmuş insülin sekresyonu	12
2.2. Oksidatif Stres ve Serbest Radikaller	12
2.2.1. Oksidatif stres	12
2.2.2. Serbest radikaller	13
2.3. Antioksidan Mekanizmalar	14
2.3.1. Enzim yapısındaki antioksidanlar	15
2.3.2.Enzim yapısında olmayan antioksidanlar	18
2.4. Tip 2 Diyabet ve Oksidatif Stres	20
2.5.Bitkilerin Yapısında Bulunan Fenolik Bileşikler	21
2.5.1.Fenolik bileşiklerin sınıflandırılması	21
2.5.2.Bitkisel fenolik bileşiklerin insan sağlığı açısından önemi ve kullanım yerleri.....	26
2.6. <i>Teucrium polium</i> L.	27
3.MATERYAL ve YÖNTEM	29
3.1.Materyal	29
3.1.1 Deney hayvanları ve bakım koşulları	29
3.1.2. Deney hayvanlarının gruplandırılması	29
3.1.3. Tip 2 diyabetin oluşturulması	29
3.1.4 <i>Teucrium Polium</i> L. ekstraktın hazırlanması	30
3.1.5 <i>Teucrium Polium</i> L. ekstrakt tedavisi	30
3.1.6. Örneklerin toplanması	30
3.1.7. Deneyde kullanan cihazlar ve kimyasal maddeler	31
3.1.8. Deneyde kullanılan ticari kitler	32
3.2.Yöntem	32
3.2.1. Doku malonaldehit (MDA) düzeyi ölçümü	32
3.2.2. Plazma malonaldehit (MDA) düzeyi ölçümü.....	33
3.2.3. Serum lipid (TK, TC Ve HDL-K) düzeylerinin ölçümü	34
3.2.4. İnsülin enziminin düzeyinin belirlenmesi	34
3.2.5. Paraoksonaz enzim aktivitesinin ölçümü	35
3.2.6. Arilesteraz enzim aktivitesinin ölçümü	35
3.2.7. Plazma süperoksit dismutaz (SOD) enziminin kantitatif ölçümü	36

3.2.8. Plazma glutatyon peroksidaz (GSH-Px) enziminin kantitatif ölçümü.....	36
3.2.9. İstatiksel analiz	37
4. BULGULAR	38
5.TARTIŞMA ve SONUÇ	48
KAYNAKLAR	53
ÖZGEÇMİŞ	65

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

Simgeler

dL	Desilitre
MG	Miligram
µl	Mikrolitre
mL	Mililitre
µM	Mikromolar
Mmol	Mikromol
P	İstatistiksel anlamlılık değeri
pH	Hidrojen iyonu konsantrasyonu
%	Yüzde
°C	Santigrat derece
<	Küçük

Açıklama

Kısaltmalar

AGE	Glikasyon son ürünleri
ARE	Ariesteraz
ATP	Adenozin Trifosfat
cAMP	Siklik Adenozin Monofosfat
DNA	Deoksiribonükleik Asit
eNOS	Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz
FDA	Flavin Adenin Dinükleotid
GR	Glutasyon Reduktaz
GSH-Px	Glutasyon Peroksidaz
GST	Glutasyon-S-Transferaz
G6PD	Glukoz-6-Fostat Dehidrogenaz
GSSG	Okside Glutasyon
GLUT2	Glikoz Taşıyıcı 2
GLUT4	Glikoz Taşıyıcı 4
HO ₂	Perhidroksil Radikali
H ₂ O ₂	Hidrojen Peroksit radikali
HDL	High Density Lipoprotein
HDL- K	High Density Lipoprotein-Kolesterol
HOCL	Hipokloröz Asit
IDDM	İnsulin Dependent Diabetes Mellitus
IL-1	İnterlökin-1
IL-6	İnterlökin-6
KAT	Katalaz
LDL	Low Density Lipoprotein
LDL-K	Low Density Lipoprotein-Kolestrol
LOOH	Lipit Hidroperoksit
LOO	Lipit Peroksil
MDA	Malondialdehit
mRNA	Mesajcı Ribo Nükleik Asit
NADP	Nikotinamit Adenin Dinükleotit Fosfat (okside)

NADPH	Nikotinamit Adenin Dinükleotit Fosfat (redükte)
NIDDM	Non- Insulin Dependent Diabetes Melellitus
NO	Nitrojen Oksit
NO ₂	Nitrojendioksit
O ²⁻	Süperoksit Radikali
¹ O ₂	Singlet Oksijen
OH ⁻	Hidroksil Radikali
PKC	Protein Kinaz C
PON	Paraoksonaz
ROS	Reaktif oksijen Radikali
ROO ⁻	Peroksil Radikali
ROOH	Hidroperokit
RS	Thyl Radikali
RO	Alkoksil Radikali
ROT	Reaktif Oksijen Türleri
RNS	Reaktif Nitrojen Türleri
SDS	Sodyum Dodesil Sülfat
SOD	Süperoksit Dismutaz
SOR	Süperoksit Radikali
STZ	Streptozotocin
TBA	Tiyobarbitürik Asit
TG	Trigliserit
TK	Total Kolesterol
TNF	Tümör Nekrozis Faktör
UV	Ultraviyole

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 2.1. Serbest radikal oluşumu	13
Şekil 3.1. <i>Teucrium polium</i> L.	30
Şekil 4.1. Kontrol (K), Kontrol+ <i>Teucrium polium</i> L. ekstraktı (K+TPE), Diyabet (D), Diyabet+ <i>Teucrium polium</i> L. ekstraktı (D+ TPE), gruplarında 3 haftalık periyotta meydana gelen vücut ağırlığı değişimi	39
Şekil 4.2. Kontrol (K), Kontrol+ <i>Teucrium polium</i> L. ekstraktı (K+ TPE), Diyabet (D), Diyabet+ <i>Teucrium polium</i> L. ekstraktı (D+ TPE), gruplarında 3 haftalık periyotta meydana gelen kan glikoz değişimi	39
Şekil 4.3. Kontrol (K), Kontrol+ <i>Teucrium polium</i> L. ekstraktı (K+ TPE), Diyabet (D), Diyabet+ <i>Teucrium polium</i> L. ekstraktı (D+ TPE), Kalp MDA Düzeyleri	44
Şekil 4.4. Kontrol (K), Kontrol+ <i>Teucrium polium</i> L. ekstraktı (K+ TPE), Diyabet (D), Diyabet <i>Teucrium polium</i> L. ekstraktı (D+ TPE), Böbrek MDA Düzeyleri	44
Şekil 4.5. Kontrol (K), Kontrol+ <i>Teucrium polium</i> L. ekstraktı (K+ TPE), Diyabet (D), Diyabet+ <i>Teucrium polium</i> L. ekstraktı (D+ TPE), Kas MDA Düzeyleri.....	45
Şekil 4.6. Kontrol (K), Kontrol + <i>Teucrium polium</i> L. ekstraktı (K+ TPE), Diyabet (D), Diyabet + <i>Teucrium polium</i> L. ekstraktı (D + TPE), Karaciğer MDA Düzeyleri.....	45
Şekil 4.7. Kontrol (K), Kontrol + <i>Teucrium polium</i> L. ekstraktı (K+ TPE), Diyabet (D), Diyabet + <i>Teucrium polium</i> L. ekstraktı (D + TPE), Plazma MDA Düzeyleri.....	46

ÇİZELGELER DİZİNİ

	Sayfa
Çizelge 3.1. Doku MDA ölçümü ve deneyin yapılışı	33
Çizelge 3.2. Plazma MDA ölçümü ve deneyin yapılışı.....	33
Çizelge 3.3. Deneyde kullanılan ayıraçlar ve deneyin aşamaları	35
Çizelge 3.4. Deneyde kullanılan ayıraçlar.....	36
Çizelge 4.1. Kontrol (K),Kontrol+ <i>Teucrium polium</i> L. (K+TPE), Diyabet (D), Diyabet+ <i>Teucrium polium</i> L. (D+TPE), gruplarında yem, sıvı alımı, vücut ağırlığı, glikoz ve insülin değerleri	40
Çizelge 4.2. Kontrol (K),Kontrol+ <i>Teucrium polium</i> L. (K+TPE), Diyabet (D), Diyabet+ <i>Teucrium polium</i> L. (D+TPE), gruplarında kolesterol, trigliserit ve HDL-Kolesterol seviyeleri	41
Çizelge 4.3. Kontrol (K),Kontrol+ <i>Teucrium polium</i> L. (K+ TPE), Diyabet (D), Diyabet+ <i>Teucrium polium</i> L. (D+TPE), gruplarında plazma SOD, Plazma GSH-Px,PON ve Arilesteraz aktivitesi değişimi	42
Çizelge 4.4. Kontrol (K), Kontrol+ <i>Teucrium polium</i> L. (K+ TPE), Diyabet (D), Diyabet+ <i>Teucrium polium</i> L. (D+ TPE), gruplarında Kalp, Kas, Karaciğer ve Böbrek Dokusu MDA ve Plazma MDA düzeyleri	47

GİRİŞ

Tip 2 diyabet; insülin hormonunun salgılanmasında ve/veya insülin hormonunun etki göstermesinde ortaya çıkan bozulma sonucu hiperglisemi tablosunun olduğu metabolik bir hastalıktır ve insüline bağımlı olmayan diyabet (NIDDM: Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus) olarak isimlendirilir (Chen ve ark 2011). Tip 2 diyabet tablosunda genellikle karaciğer, kas dokularının yanı sıra farklı hedef dokularda da insülin hormonuna karşı direnç oluşmaktadır. İnsülin direnci, normal düzeyde bulunan insülinin organizmada yeterli yanıtı oluşturamaması durumudur. Tip 2 diyabette insülin salgılanmasında veya etkisinde meydana gelen değişiklikler (insülin salgılanması az, normal) hiperglisemiye neden olmaktadır (Zeitler ve Hirst 2012). Hiperglisemi; proteinlerde enzimatik olmayan glikasyona ve oksidatif yıkıma sebep olduğu gibi ayrıca glukoz oksidasyonuna da yol açmaktadır. Bütün gelişen bu olaylar zinciri serbest radikallerin oluşmasına, serbest radikaller ise oksidatif stres tablosunun oluşmasına neden olmaktadır (Rehman ve Akash 2017). Normal koşullarda serbest radikaller ve antioksidan sistem arasında bir denge söz konusudur. Diyabetik koşulda bu denge oksidanlar yönüne dönmesi ateroskleroz, nefropati, nöropati ve retinopati gibi pek çok komplikasyonların oluşmasına zemin hazırlamaktadır (Giaccio ve Brownlee 2010).

Antioksidanlar; oksidanları aktif olmayan hale getiren veya ortamdaki temizleyebilen maddelerdir ve bu özellikleri ile hücrelerde, dokularda koruma sağlayarak organizmaya olumlu yönde katkıda bulunurlar (Ehsaneh ve ark. 2012). Antioksidanlar, enzimatik (örneğin; glutatyon peroksidaz (GSH-Px), süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon redüktaz (GR), paraoksonaz (PON1) gibi) ve enzimatik olmayan (örneğin; A, C, E vitaminler gibi) şeklinde sınıflandırılmaktadır (Webb ve ark. 2019).

Diyabetin kronik bir hastalık olmasından dolayı, sağlık hizmetleri maliyetlerinin yüksek olması ve kullanılan ilaçların yan etkilerinin de olması nedeniyle alternatif veya destekleyici/tamamlayıcı tedavilere olan ilginin artmasına neden olmuştur. Artık günümüzde diyabet hastalarının hiperglisemi ile mücadelede antihiperglisemik (insülin, metformin gibi) ilaçların yanı sıra antioksidan özellikleri ve antihiperglisemik özellikleri yüksek bitkisel ilaçları kullanmaları da dikkat çekicidir (Oyagbemi ve ark. 2014).

Tıbbi bitkilerin antidiyabetik aktivitesi; yapılarında bulunan fitokimyasallardan kaynaklanmakta olup bu fitokimyasallar; polifenoller, terpenoidler steroidler ve glikozitlerdir. Polifenoller (flavonoidler, antosiyaninler, ksantonlar, stilbenler, kininler, tanenler, vb.) antihiperglisemik, antihiperlipidemik özellikleri sayesinde lipit peroksidasyonunu, proteinlerin glikozasyonunu ve dolayısıyla oksidatif stresi azaltma özelliği olan bileşiklerdir (Chukwuma ve ark. 2019).

Dünyada geniş bir alana yayılan Lamiaceae familyası, 236 cins ve 7133 türden oluşmaktadır. Lamiaceae familyası, tıbbi alanda büyük öneme sahip olduğu gibi aynı zamanda gıda sektöründe ve kozmetik gibi farklı alanlarda önemli bir yere sahiptir. Bu önemin nedeni ise bu ailenin çoğu üyesinin esansiyel yağlar, aromatik yağlar ve benzeri ikincil metabolitler yönünden zengin olmasından kaynaklanmaktadır (Başer 1993, Kahraman ve ark. 2009). Türkiye, Lamiaceae familyası için önemli bir gen merkezidir (Baydar ve ark. 2004) ve bu familyanın üyelerinin etnobotanik kullanımı Türkiye'de yaygın olarak görülmektedir (Baytop 1999, Başer ve ark. 2012). *T. polium* Lamiaceae (Labiatae) ailesine aittir. *Teucrium* Türkiye'de 30 tür ve sekiz bölümden oluşmaktadır. *T. polium* çoğunlukla, Avrupa ve Kuzey Afrika'nın ılıman bölgelerinde bulunur (Yılar ve ark. 2015). Türkiye'nin de her yerinde geniş yayılış göstermektedir. *T. polium* halk arasında 'kısa mahmut otu' olarak ta bilinmektedir.

T. polium'un, antidiyabetik, insülinotropik, hipolipidemik (Gharaibeh ve ark. 1988, Halliwell ve Chiricos 1993) antibakteriyel, antihipertansif (Suleiman 1988, Mirghazanfari ve ark. 2010) gibi pek çok etkileri yurtdışı kaynaklarında belirtilmiştir.

Dünyanın farklı bölgelerinden *T. polium* türlerinin sulu ekstraktlarının toplam fenolik içeriği ve antioksidan aktivitesi hakkında bazı raporlar vardır (Ljubuncic ve ark. 2006, Sharififar ve ark. 2009, Rahmouni ve ark. 2017). *T. polium* kimyasal içerik olarak (rutin, luteolin, apigenin, cirsiliol, salvigenin ve cirsiliol) (Rizk ve ark. 1986), monoterpenler (α - ve β -pinene, myrcene, sabinene) ve seskiterpenler (β -caryophyllene, spathulenol, germacrene D) gibi flavonoidler yönünden çok zengindir (Vokou ve ark. 1985, De Martino ve ark. 2010).

Bitkilerin antioksidan özellikleri yetiştikleri bölge, iklim ve toplandıkları zaman gibi faktörlerden etkilenmektedir. Yaptığımız literatür taramalarında tip 2 diyabetli sıçanlarda *T. polium* ekstratının oksidan ve antioksidan sistemler üzerinde etkisi hakkında yurtdışı kaynaklarının olduğu saptanmıştır. Türkiye'de ise farklı bölgelerde yetişen *T. polium*'un fitokimyasalları tesbit edilmiştir. Ancak Balıkesir-Edremit, Kazdağları'ndan toplanan *Teucrium polium* L. bitkisinin tip 2 diyabette oksidan ve antioksidan sistemler üzerine etkisi ile ilgili bir çalışmanın olmadığı tespit edilmiştir.

Bu çalışmada antioksidan savunma sistemini tayin etmek için; eritrosit süperoksit dismutaz (SOD) ve kan glutatyon perksidaz (GSH-Px) düzeyleri, serum paraoksonaz (PON1) ve arilesteraz (ARE) aktiviteleri saptandı. Oksidatif stres parametrelerinden biri olan malondialdehit (MDA) düzeyleri; plazma, kalp, karaciğer, iskelet kası ve böbrek dokularında tayin edildi. Ayrıca yine biyokimyasal parametreler olarak kanda; serum insülin, kan glikoz, total kolesterol (TK), trigliserit (TG) ve yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-K) düzeyleri de tayin edildi.

2. KURAMSAL TEMELLER

2.1. İnsülinin Hormunun ve Reseptörünün Yapısı, Salgılanmasının Düzenlenmesi ve Hormonun Etki Mekanizmaları

Pankreas; karın boşluğunda midenin arka kısmında bulunan, duodenum kıvrımı içine yerleşmiş endokrin ve ekzokrin salgı yapma özelliği olan bir bezdir. Pankreastaki Langerhans Adacıkları endokrin salgı yapma özeliğine sahiptir. Langerhans Adacıklarında farklı fonksiyonları olan dört tip hücre bulunmaktadır. Bunlar;

A (alfa) hücreleri; glukagon hormonu salgılar

B (beta) hücreleri; insülin hormonu salgılar

D (delta) hücreleri; somatostatin salgılar

F hücreleri; pankreatik polipeptit salgılar.

Molekül ağırlığı yaklaşık olarak 6000 olan insülin; polipeptit yapıya sahip bir hormon olup, disülfid köprüleri ile birbirine bağlı iki aminoasit zincirinden oluşmuştur. Aminoasit zincirleri birbirlerinden ayrılırsa fonksiyonel olarak insülin molekülü etkisini kaybeder. İnsülin hormonunun sentezi pankreastaki langerhans adacıklarının beta hücrelerinde gerçekleşir. Beta hücrelerindeki endoplazmik retikulum ribozomlarında; insülinin öncü maddesi preproinsülin sentezlenir. Preproinsülin 109 aminoasitten oluşup, polipeptid yapısındadır. Preproinsülin sonrasında endoplazmik retikuluma geçip 23 aminoasitli hidrofobik pre sinyal peptit bölgesini kaybederek 86 aminoasitli yapıya sahip proinsüline dönüşür. Proinsülin golgi içindeki mikroveziküllere girer ve proteazlarında etkisi sonucunda C peptit segmentini kaybeder ki bu durum insülinin çözünürlüğünün azalmasına neden olur ve Zn^{+2} iyonuyla beraber çökmesi gerçekleşir. Normal koşullarda salgılanan hormonun %95' i insülin olup %5' i ise proinsülidir (Guyton ve Hall 2001).

İnsülin metabolik etkisini hücrelerin enzim mekanizmalarını değiştirerek gösterir. İnsülin biyolojik olarak etkisini gösterebilmek için, pankreas beta hücresinden salınıp sistemik dolaşıma geçmesi, oradan interstisyuma ve oradan da hedef dokulara ulaşım burada hücrelerin yüzeyinde bulunan reseptörlere bağlanması gerekir. İnsülin reseptöre bağlandıktan sonra hücre içine girmesiyle etkisini gerçekleştirecek post reseptör olaylar

zincirini başlatır. Şayet bu basamaklardan birinde ya da birkaçında bir aksama oluşursa vücutta insüline cevabın aksamasına neden olur. İnsülin reseptörü; iki aminoasit zincirinin birbirine disülfid bağlarla bağlanmasıyla, iki alfa ve iki beta zincirinden oluşmuş bir polipeptittir. İki alfa alt birimi hücre zarının dışında, iki beta zinciri ise hücre zarı içine yerleşmiş, sitoplazmaya doğru yönelmiştir. İnsülin hormonu reseptörüne bağlandığında beta alt yapısı otofosforilasyonla protein kinaza çevrilir ki bu da hücre içi enzimlerinin otofosforilasyonunu sağlar. Bu olaylar zincirinin sonunda bu enzimlerden bazıları ya aktive ya da inaktive olur. İnsülin hormonunun uyarısı ile hücre zarında glikoza, aminoasitlere, potasyum ve fosfat iyonlarına geçirgenliğin arttığı görülür. Bunun yanı sıra hücre içi enzimlerinin fosforilasyonlarında yaklaşık 10-15 dakika sonra değişimler meydana gelmesiyle metabolik enzimlerin etkinlik düzeyinde değişimler gözlenir. Ayrıca mRNA translasyon hızında değişikliklerin oluşması da daha uzun vadede (saatler, günler) gerçekleşen olaylardır ve sonuç olarak ribozomlarda yeni proteinlerin sentezlenmesi gerçekleşir (Ganong 2002). İnsülin hormonunun salgılanması, glikozun pankreas beta hücrelerine geri bildirim etkisiyle gerçekleşir. Glikozun beta hücrelerine girişi glikoz taşıyıcısıyla (GLUT2) gerçekleşir. Glikozun glikokinaz enzimi ile metabolize edilmesi sonucunda oluşan ATP, potasyum kanalları kapatır ve sonuçta potasyumun hücre dışına çıkışında azalma gerçekleşir. Bu durum ise hücre zarını depolarize eder ve voltaj kapılı kalsiyum kanallarının açılması sonucunda kalsiyumun hücre içine girmesi gerçekleşir. Kalsiyumun hücre içinde artması sonucunda ise ekzositozla insülin hormonu salınması gözlenir.

Glikozun insülin hormonunun salgılanması üzerine etkisi iki aşamalıdır. İlk aşama; glikozun açlık kan değeri olan 80-90 mg/dl'den ani olarak 2-3 katı gibi bir seviyeye yükselmesiyle 3-5 dakika içinde pankreas hücrelerinde daha önce yapılmış olan insülinin salgılanması sonucu insülin salgısındaki artıştır. Sonrasında 5-10 dakikalık süreç içinde insülin hormon konsantrasyonu normal düzeyinin yarısına düşer. İkinci aşamada ise yaklaşık olarak 15 dakika sonra pankreasta yeni sentezlenen insülinin salgılanması sonucunda insülin sekresyonunda görülen artıştır. İkinci kez gözlenen bu artış 2-3 saat içinde yeni bir platoya ulaşır. İnsülin sekresyonunu uyaran temel etki glikoz olmasına karşın aminoasitler (en güçlüleri arjinin ve lizin) ve bazı

gastrointestinal sistem hormonları da (sekretin, kolesistokinin, gastrin ve gastrit inhibitör polipeptit) bu salgıyı uyarabilir (Guyton ve Hall 2001, Ganong 2002).

Kan glikozunun normal seviyelerde sürdürülmesinde insülinin yanı sıra glukagon hormonunun da etkisi vardır. Bu konuda insülin ve glukagon hormonu önemli feedback kontrol sistemi olarak fonksiyon görmektedir. Eğer kan glikoz düzeyi yükselirse, insülin salgılanır ve kan glikoz düzeyini normal değerlere döndürür. Tam tersi olur da kan glikoz konsantrasyonu düşerse bu sefer pankreasın alfa hücrelerinden salınan glukagon glikojenoliz ve glikoneojenezi arttırarak kan glikozunun normal düzeylere gelmesini sağlar. Ayrıca son dönemlerde bağırsaktan köken alan glukagon benzeri polipeptit 1 (GLP-1) insülin salınımını uyarması nedeniyle dikkat çekmektedir (Ganong 2002).

GLP-1 bir preproglukagon ürünüdür ve voltaj kapılı kalsiyum kanallarını etkileyerek pankreas beta hücrelerine kalsiyum girişini artırma yoluyla etkisini göstermektedir. Ayrıca şiddetli hipoglisemide adrenalin, büyüme ve kortizol hormonuda kan glikozunun normal değerlere gelmesinde etkili hormonlardır (Guyton ve Hall 2001, Ganong 2002). İnsülin hormonu temel olarak karbohidrat, lipit ve protein metabolizmaları üzerine etki gösterir ki karbohidrat metabolizması üzerine etkiside; karaciğer, kas ve yağ dokusunda gözlenir (Guyton ve Hall 2001, Ganong 2002).

İnsülin hormonu karaciğer dokusu üzerinde farklı etkilere sahiptir. Glikokinaz enzim aktivitesini arttırarak karaciğer hücrelerinin glikoz alınımını arttırır. Karaciğer de glikoneojenezde gerekli olan karaciğer enzim düzeylerini ve aktivitelere azaltarak glikoneojenezi inhibe eder. Yine karaciğer depo glikojeninin parçalanmasını karaciğer fosforilazını inaktive etme yoluyla önler. Vücuda tüketebileceğinden daha fazla miktarda glikoz alındığında ise insülin hormonu tarafından, glikozun fazlası karaciğer hücrelerinde yağ asitlerine dönüştürülür. Bu yağ asitleri de çok düşük yoğunluklu lipoproteinler içinde trigliseritler şeklinde paketlenip dolaşıma geçerek kan yoluyla yağ dokusuna taşınır ve depolanır (Haller ve ark. 2005).

İnsülin kas dokusu üzerine etkisini, kasın hücre zarında glikoz taşıyıcıları arttırıp, hücre içine glikoz taşınmasını sağlama yoluyla gerçekleştirir. Normal koşullarda kas dokusu enerjisini yağ asitlerinden sağlar. İnsülin hormonu kasta etkisini ancak şiddetli egzersiz

ya da besin alınımını takip eden birkaç saat içinde salgısını arttırarak gösterir ve kas dokusu glikoza karşı büyük geçirgenlik kazanır ayrıca glikozun fazlası da kas hücrelerinde glikojen olarak depo edilir (Blanco ve Blanco 2017a,b).

İnsülin, yağ dokusunda etkisini hücre zarlarında glikoz taşıyıcılarını arttırarak gösterir ve bu sayede glikozun alımını arttırır. İnsülin vücutta hücrelerin glikoz kullanımını arttırırken yağ tüketimini azaltır ki bu da yağın depolanmasına neden olur. İnsülin, yağ dokusuna etkili olan lipaz enzimini inhibe ederek dolaşımında yağ asitlerinin seviyesini azaltır. Ayrıca, glikozun yağ hücreleri içine taşınmasını ve metabolizmasını arttırır. Sonuçta triaçilgliserolün sentezinin yapılabilmesi için gerekli gliserol-3-fosfat oluşması sağlanır. Gliserol, yağ asitleri ile birleşerek depo yağ olan trigliseriti (TG) oluşturur. Bunun yanı sıra insülin, yağ dokusunda lipoprotein lipaz enziminin aktivitesinde arttırma yönünde etki gösterir ve böylece TG'leri yağ asitlerine parçalar (Ganong 2002).

İnsülinin protein metabolizması üzerinde genel bir etkisi vardır. Özellikle insülin pek çok dokuda, aminoasitlerin hücre içine alınmasını ve proteinlerin sentezini uyardığı belirtilmektedir. Ayrıca insülinin proteinlerin katabolizmasını inhibe etmesi sayesinde hücrelerden özellikle kas hücrelerinde aminoasit salınımı azalır. Yine karaciğerde glikoneojenez etki eden enzimlerin aktivitesini azaltmak yoluyla glikoneojenez hızını baskılar. Sonuç olarak; insülin ortamda varsa protein sentezi artmakta, yıkımı ise önlenmektedir (Guyton ve Hall 2011, Blanco ve Blanco 2017a).

2.1.1. Tip 2 diyabetes mellitus

Tip 2 diyabet; insülin salgılanmasında ve/veya insülinin etkisinde bozulma sonucunda hiperglisemi tablosu ile seyreden metabolik bir hastalıktır. Hastaların büyük bir bölümü 40 yaş ya da onun üstündedir. Tip 2 diyabetin oluşmasında genetik faktörlerin yanı sıra, çevresel faktörlerin ve yaşam tarzı gibi faktörler arasındaki etkileşimlerin önemi vurgulanmaktadır. Ancak bütün bunlar arasında temel olarak iki farklı etken üzerinde durulmaktadır. Bunlardan birincisi; insülin reseptörlerinin duyarlılığında bir azalma ve/veya buna bağlı olarak gelişen post reseptör defektleridir. İkinci olarak da; alınan glikoza karşı yeterli insülin salgısının olmamasıdır. Genel olarak, diyabetli kişilerde görülen mikrovasküler komplikasyonlar yüksek glikoz ve lipit seviyelerine uzun süre

maruz kalmadan kaynaklanır. Hiperglisemi nedeni ile serbest radikal düzeyindeki artışlar ve bu serbest radikallerin membran yapısında bulunan yağ asitleriyle ve kolesterolün doymamış bağlarıyla reaksiyona girmesi lipid peroksidasyonuna sebep olabilir. Özellikle Tip 2 diyabetli bireylerle yapılan çalışmalarda diyabetik komplikasyonlardan sadece glikozun sorumlu olmadığını göstermektedir. Aksine sorumluluğun; dislipidemi, obezite, hipertansiyon, inflamasyon ve insülin direnci gibi faktörlerin yağ dokusu, yağ asidi metabolizması üzerindeki etkisidir ki sonuçta nefropati, retinopati ve nöropatinin başlaması ve ilerlemesi kaçınılmaz görünmektedir. Diyabetik komplikasyon riskinin, tip 2 diyabetteki glisemik kontrolün düzenlenmesine rağmen devam etmesi, metabolik sendromun diğer bileşenlerinin, bu komplikasyonların başlamasında ve ilerlemesinde rol oynayabileceğini göstermektedir. Sonuçta; diyabette insülin hedef dokulardaki etkisini gösteremediği zaman gelişen hiperglisemi tablosu karbohidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozulmaya neden olmakta ve ilerleyen dönemlerde de çeşitli komplikasyonların oluşmasına zemin hazırlamaktadır (Blanco ve Blanco 2017a,b).

2.1.2. Tip 2 diyabette insülin direnci

İnsüline direnç tablosuna sahip bir kişide kan glikoz seviyesi normal düzeylerde olmakla birlikte hiperinsülinizm durumu söz konusudur. İnsüline direnç durumunda insülinin reseptörüne bağlanmasında bir problem söz konusudur. İnsüline cevap olarak post reseptör defekt oluşursa, glukozun hücre zarından geçmesini sağlayan reseptörlerin bloke olmasıyla birlikte hücrenin içindeki insülin reseptör kompleksinde ve mediatörlerinde azalma gözlenir. Sonuçta insülin direncinde insüline cevap bozulmuştur. İnsülinin biyolojik olarak yanıt oluşturma mekanizmaları denilince gerek metabolik etkileri, karbohidratlar, proteinler ve yağ metabolizması, gerekse mitojenik olarak etkilerini, gen transkripsiyonunun düzenlenmesi, DNA sentezi, büyüme, farklılaşma gibi faktörleri kapsamaktadır. İnsüline karşı in vivo biyolojik yanıtlara pek çok faktör etkilidir. Bunlar insülin hormonunun konsantrasyonuna, ve salınma hızına bağlı olduğu gibi dolaşımda kalma süresine bağlı olarak değişebilir. İnsülin hormonu etkisini gösterebilmek için, pankreas beta hücrelerinden salındıktan sonra sistemik dolaşıma geçmesi, oradan interstisyuma ve oradan da hedef dokulara ulaşması gerekir. İnsülin hedef dokulara ulaştığında hücrelerin yüzeyinde bulunan reseptörlere bağlanır.

İnsülin reseptörüne bağlanıp hücre içine girdiğinde post reseptör olaylar zinciri başlar. Şayet bu basamaklardan bir ya da birkaçında aksama olursa vücutta insülin hormonuna cevapta aksamalar görülür. İnsülin direnci çok farklı fizyolojik koşullarda örneğin; yaşlılık, puberte, gebelik, fiziksel inaktivite gibi durumlarda ortaya çıkabilir. Endojen insülin direnci denildiğinde, normal ya da yüksek kan glukoz konsantrasyonuna bağlı olarak yükselmiş bir insülin düzeyi söz konusudur. Böyle bir durumda insülin yapı ve biyolojik aktivite yönünden normaldir (Pessin ve Satiel 2000, Deborah ve ark. 2008). Eksojen insülin direnci denildiğinde ise hastalarda hiperglisemi tablosu vardır ve bu hiperglisemiye düzeltmek için yüksek dozda insüline gereksinim duyulduğu durum olarak kabul edilmektedir. İnsülin direncinin erken ya da başlangıç dönemlerinde insülin düzeylerinde artış gözlenir. Hiperinsülinemi, insülinin yapacağı biyolojik etkilere karşı direnci kompanse edebilir. Ayrıca insüline duyarlılığının normal ya da çok az bozulduğu dokularda ise insülinin etkilerinin fazla olması gözlenebilir. Kan glikoz konsantrasyonu normal olmasına karşın hiperinsülinemi durumu söz konusu olduğunda kardiyovasküler komplikasyonların oluşma riskinin arttığı belirtilmiştir. İnsülin direncine bağlı olarak tip 2 diyabet ve/veya metabolik sendrom oluşabilir. İnsülin direnci temelde iki farklı dokuda gözlenebilir. Bunlardan biri karaciğer dokusudur ve insülin direncine bağlı olarak karaciğerde glukoz depolanmasını azaltıp, perifere glukoz çıkışı arttırmaktadır. Glikojenoliz ve glikoneojenez sayesinde hem yağ hem de kas dokusunda erimeler gözlenir. Bunların sonucunda da kan glukoz düzeyinde hızlı bir yükselme görülür.

Kas dokusu da insüline karşı direncinin olduğu ikinci bir yerdir. Direnç geliştikten sonra glukoz kas hücrelerine geçemez ve bu nedenle kan glukoz düzeyi artar. Hücresel seviyede glukoz yetersizliği olduğunda karaciğerden sürekli olarak glukoz salınımının olması kan glikozunda yükselmeye sebep olan kısır bir döngüyü başlatır.

2.1.3. İnsülin direnci ile yağ doku arasındaki ilişki

Adipoz dokunun özelliği; sadece trigliseridler için depo görevi olmasının yanı sıra pek çok sitokin ve peptid salgılayan endokrin organ olmasından dolayıdır. Salgılanan bu peptidler arasında, adiponektin, leptin, rezistin olmakla birlikte sitokin olarak tümör nekrozis faktör (TNF)-alfa salgılamaktadır. Bilindiği gibi beyaz yağ dokudan salınan

adiponektin, leptin, rezistin enerji metabolizmasının yanı sıra insülin duyarlılığını da düzenler (Tokarz ve MacDonald 2018). Tokluktan sorumlu olan protein leptindir. Obezitede seviyeleri artmakta ve buna bağlı olarak da beyinde interlökin-1 (IL-1) salgısı artmakta, interlökin-6 (IL-6) ve TNF-alfa üretiminde artma sağlayarak insülin direncinin oluşmasına neden olmaktadır (Wroblewski ve ark. 2019). Adiponektin; yağ dokusundan salınan, anti-aterosklerotik özelliğe sahip bir plazma proteindir. Obezitede, tip 2 diyabette, insülin direncinde adiponektin düzeylerinin azaldığı belirtilmiştir. Resistin ise, adipositlerce sentez edilir. Karbonhidrat ve yağ metabolizmasının düzenlenmesinde hücre içi reseptör sistemlerinin bir parçası olup insülin direncinin oluşumuna katkı sağlamaktadır. Yapılan bir çalışmada artmış yağ dokusunda hücre içinde lipit miktarının artması hücrelerin sinyal mekanizmalarını bozduğunu göstermiştir. Bu durum lipitlerdeki birikimin insülin direncinde önemli olduğunu düşündürmektedir. Yağlar aynı zamanda yüksek enerji sağlayan yapılardır. Normal fizyolojik işleyişte insan vücudunda yağ dokularında glikozun fazlası trigliseridler şeklinde depolanmakta, gerekli durumlarda depo edilen yağlar kullanılmak için serbest yağ asitleri şeklinde serbestlenip vücuda enerji salınmaktadır. Uzun süren açlık periyotlarında depo yağlar enerji sağlamada önemli bir role sahiptir (Kita ve ark. 2019, Jaganathan ve ark. 2018). Günümüzde aşırı ve dengesiz beslenme, fiziksel aktivitenin kısıtlı olmasının yanı sıra genetik yatkınlık obezite tablosu ile sonuçlanmaktadır. Bilindiği gibi obezitede yağ doku kitlesinde aşırı bir artış söz konusudur ve aynı zamanda obezite insülin direncinin en sık nedenlerinden biridir. Obezite tükettiğinizden daha fazla enerji aldığımızda ortaya çıkan tablodur. Bu nedenle alınan enerji ile harcanan enerji dengesi çok iyi hesaplanmalı ve dengelenmeli ve bunun yanı sıra fiziksel aktiviteler arttırılmalıdır. Araştırmacılar, obez bireylerde fiziksel aktiviteler sayesinde kilonun kaybı gerçekleşirken, aynı zamanda insülin direncinde de azalma olduğunu saptamışlardır. Yapılan çalışmalarda artık biliniyor ki mısır şurubu, glikoz, früktoz, bulunan gıdaların çok tüketilmesi insülin direncinin oluşmasına, tip 2 diyabet ve obezite riskinin artmasına neden olduğunu göstermektedir (Wroblewski ve ark. 1872, Kita ve ark. 2019, Yang ve ark. 2018). İnsülin direncine bağlı olarak bazı hastalıklar oluşabilir. Bunlar:

Kardiyovasküler risk faktörleri; Yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL-K) düzeyinde azalma, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL-K) partiküllerinde artma, trigliserit düzeyinde artma, apolipoprotein-B düzeyinde artma, esansiyel hipertansiyon, endotel disfonksiyonu, fibrinojen seviyelerinde artma trombosit agregasyonunda artma, ateroskleroz gibi faktörlerdir (Christian ve ark. 2013, Jaganathan ve ark. 2018, Yang ve ark. 2018).

İnsülin direnci ve hipertansiyon; insülin direnci vasküler endotelde endokrin fonksiyonları bozar bu da hipertansiyona neden olabilir (Abel ve ark. 2012).

İnsülin direncinin hiperkoagülabiliteye etkisi; insülin direncinde Faktör VIII, Faktör VII, von-Willebrand faktör, plasminojen aktivatör inhibitör-1 ve fibrinojen düzeylerini yükselterek makrovasküler hastalık riskinin artmasına neden olur (Lavin ve Lippincott 2006).

İnsülin direncinde nörodejeneratif ve enfeksiyöz hastalıklar; insülin direncine bağlı olarak gelişen tip 2 diyabet veya obeziteye bağlı olarak gelişen metabolik değişiklikler immün bozulma ile beraber görülür. Yine insülin direncinin nörodejeneratif hastalık riskini arttırdığı gösterilmiştir. Aynı zamanda enfeksiyon oluşma riski insülin direnci bulunan hastalarda daha yüksektir (Kaidonvich-Beilin 2012).

İnsülin direnci ve kanser; insülin direnci ile kanser arasındaki ilişkiyle ilgili çalışmalar günümüzde araştırmacıların ilgi odağı haline gelmiştir ve farklı kanser tipleri ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır. İnsülin direnci ile meme kanseri, renal hücreli kanser, prostat kanseri endometrium kanseri arasında bağlantı olduğu gösterilmesine karşılık moleküler temeli tam aydınlatılamamıştır (Byers ve Sedjo 2011, Ma ve ark. 2008, Wang ve ark. 2012).

Sonuç olarak insülin direncinde; obezitenin varlığı, abdominal yağ dokusu, metabolik süreçte bozulmalar birlikte değerlendirilmelidir. Bu konuda yapılacak daha ileri genetik araştırmalar, moleküler düzeydeki araştırmalar insülin direnci sonucunda oluşabilecek komplikasyonların önlenmesinde yardımcı olacaktır. Burada dikkat edilmesi gereken

konu insülin direnci sadece obez bireylerde görülmeyip, sağlıklı görünen bireylerinde bu riski taşıyabileceğinin unutulmamasıdır. Risk altında olan bireyler için insülin direncine yönelik taramaların başlangıç dönemini yakalamada önemli olabilir. İnsülin direncini tesbit etmek için, açlık kan glikozu ve insülin düzeylerinin tespiti ile yapılabilir. Erken dönemde tespit edilmesi sonucunda diyet programı, düzenli egzersiz ve kilo verilmesi gibi yaşam tarzında yapılacak düzenlemeler riskleri azaltma yönünden önemlidir (RA ve ark. 1979).

2.1.4. Bozulmuş insülin sekresyonu

Tip 2 diyabette insülin sekresyonu, azalmış ya da normal düzeyin üstünde olabilir ve çok nadir olarak insülin salgısı olmayabilir. Plazma insülin düzeyinin artması gliseminin engellenmesinde yeterli olmayabilir. Fizyolojik koşullarda insülin salgılanması iki fazlıdır. İlki erken faz olarak adlandırılır ve glikozun pankreası uyarılmasıyla ilk 3- 10 dakika içinde depo edilmiş insülinin salgılanması görülür. İkinci faz ise yaklaşık 5. dakikada glikozun uyarısı sonucunda salgılanan insülinidir. İkinci faz yavaş plato çizmekte, insülin çok yavaş olarak bazal seviyeye inmektedir. Tip 2 diyabetli bireylerde, erken fazdaki insülin salgısında azalma ya da tamamen salgının olmadığı görülür. Tip 2 diyabette ilerleyen dönemlerde çok su içme (polidipsi), sık idrara çıkma (poliüri), kilo kaybı ya da kilo artışı görülmektedir. Yine tokluk kan şekeri düzeyi 200 mg/dL ya da bu değerin üstünde, açlık kan şekeri ise 110-120 mg/dL'nin üstündedir.

Sonuç olarak, tip 2 diyabette hiperglisemi, glikozun oksidasyonuna, proteinlerin enzimatik olmayan glikasyonuna ve glikolize olan proteinlerin oksidatif yıkımına neden olur. Bu olaylar zinciri serbest radikallerin oluşmasına ve diyabetik kişilerde görülen komplikasyonların patogeneze katkı sağlamaktadır (Guyton ve Hall 2001, Ganong 2002).

2. 2. Oksidatif Stres ve Serbest Radikaller

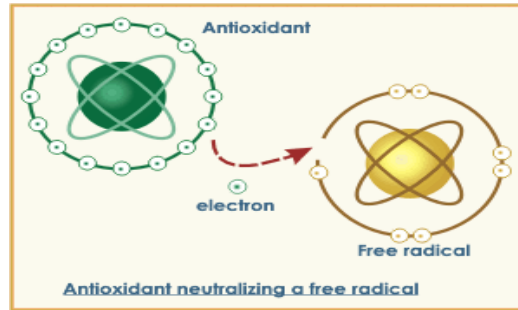
2.2.1. Oksidatif stres

Vücutta oksidanlar ile antioksidanlar arasındaki dengenin oksidanlar tarafına kayması, membran proteinlerini, lipit yapılarını ve DNA gibi yapıları olumsuz etkileyerek oksidatif strese zemin hazırlar. Stres, çeşitli ilaçlar ve bunların kullanılması, yağların

oksidasyonu, sigara, Ultraviyole(UV) ışınları, radyasyon gibi çeşitli faktörler serbest radikallerin oluşmasına neden olabilir. Serbest radikallere bağlı olarak kanser, diyabet, ateroskleroz, serebrovasküler hastalıklar, akut renal yetmezlik, nörodejeneratif hastalıklar gibi pek çok hastalığın oluşma riski artmaktadır (Widmaier ve ark. 2014).

2.2.2. Serbest radikaller

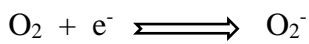
Serbest radikaller; dış orbital yapılarında bir ya da birden fazla eşleşmemiş elektron içeren reaktif atom ve moleküllerdir. Antioksidanlar da radikal tepkimeleri önleyerek etki gösterirler. Serbest radikaller; nötr olabileceği gibi negatif ya da pozitif yüke de sahip olabilirler. Serbest radikallerin; lipitleri, proteinleri, karbohidratları ve DNA gibi yapıları bozduğu bilinmektedir. Organizmada serbest radikallerin, reaktif oksijen türleri (ROS), süperoksit anyonu, peroksil radikalleri, hidroksil radikalleri, nitrik oksit ve radikal olmayan hidrojen peroksit gibi düzeylerinin artması ya da ortamdan temizlenememesi durumunda oksidatif stres oluşur (Cadenas ve Sies 1985, Saltman 1989, Widmaier ve ark. 2014).



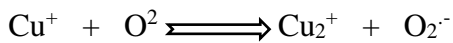
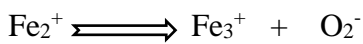
Şekil 2. 1. Serbest radikal oluşumu (Anonim 2019a)

O₂. (Süperoksit Radikali)

Organizmada en fazla üretilen ve reaktivitesi çok yüksek olmayan radikaldir. Aerobik hücrelerde, moleküler oksijen (O₂) bir elektron alıp indirgenmesiyle oluşur.



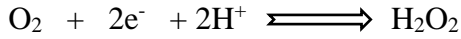
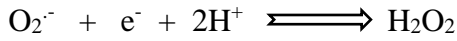
İndirgenmiş geçiş metalleriindeki otooksidasyon süperoksit radikallerini oluşturabilir.



Süperoksit radikalleri direkt olarak tahrip etmez, daha kararlı H₂O₂' e dönüşür (Çaylak 2011). Süperoksit radikalının oksitleyici/ indirgeyici özelliği bulunmaktadır. Hücrede oluştuğunda daha uzak farklı yerlere yayılabilir ancak hücre içinde SOD enzimi sayesinde hücre içinde fazla yayılma gösteremez (Gillery ve ark. 1988, Corbett ve McDaniel 1992, Kolp ve Kolp-Bachofen ark. 1992, Bandyopadhyay ve ark. 1999).

Hidrojen peroksit radikali (H₂O₂)

Süperoksitin etrafındaki moleküllerden bir elektron alma ya da moleküler oksijenin etrafındaki moleküllerden iki elektron alma yoluyla oluşan peroksit, iki proton (H⁺) ile birleşerek H₂O₂ oluşur (Maddipati ve Marnett 1987).



H₂O₂ serbest radikal değildir dolayısıyla ROS kapsamında değerlendirilir (Delibaş ve Özçankaya 1995).

Hidroksil Radikali (OH[·])

En etkili reaktiftir. Aminoasitler, nükleik asitler, organik asitler, fosfolipidler ve şekerler gibi pek çok maddeler ile tepkimeye girmektedir. Yarı ömrü oldukça kısa olup reaktiviteside çok yüksek olduğu için komşu moleküllerle hızla tepkimeye girer. Hücre membranlarına yakın oluştuğunda membran fosfolipidlerinin yağ asidi yan zincirlerine etki ederek serbest radikal zincir reaksiyonunu başlatması en belirgin özelliğidir (Lloyd ve ark. 1997). Hidroksil radikalleri; DNA'nın pürin ve pirimidin bazlarında mutasyonlara neden olabilir ya da bir molekülden hidrojen atomu alıp o molekülün radikale dönüşmesini neden olabilir (Cheeseman ve Slater 1993, Valavanidis ve ark. 2006).

2.3. Antioksidan Mekanizmalar

Serbest radikallerle mücadelede antioksidanlar çok önemlidir çünkü antioksidanların serbest radikallerin oluşmasını engellemede ve oluşan serbest radikalleri ortamdan

kaldırmada ya da etkilerini sınırlamada önemli rolleri vardır (Cadenas ve Sies 1985, Widmaier ve ark. 2014). Normal şartlarda organizmada oksidan ve antioksidan sistemin dengede olması sağlıklı yaşam için önemlidir. İnsan vücudu; sahip olduğu antioksidan savunma mekanizmaları sayesinde ROS üretimine ya da ROS'un sebep olabileceği zararlara karşı kendini koruyabilmektedir. Yine dışarıdan takviye olarak alınan vitaminler, antioksidan içeriği yüksek sebze ve meyvelerde kişide koruma sağlamaktadır (Johansen 2005). Antioksidan vitaminlerin; serbest radikalleri, tek oksijeni yakalama özellikleri bulunmaktadır. Örneğin; glutatyon peroksidaz (GSH-Px) ve yine farklı başka tiyol kaynaklarında hücresel oksidasyon ve redüksiyon (redox) mekanizmalarında önemlidir. Antioksidanlar etkilerini; serbest radikallerin oluşumunu engelleyerek ya da ortamdan kaldırarak, katalitik metal iyonlarını uzaklaştırarak, süper oksit radikallerini uzaklaştırarak, zincir tepkimelerinde kırılma sağlayarak ya da tek oksijenin üzerinde sömürücü ya da çöpçü etki gösterme yollarıyla gerçekleştirebilir.

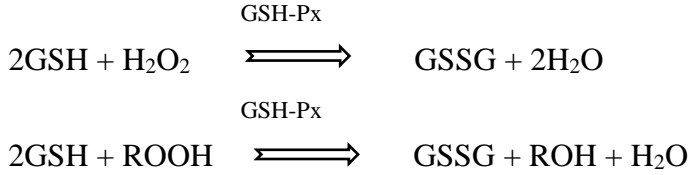
Vücudumuzdaki antioksidan sistemler, vitaminler, bitkisel antioksidan kaynaklar (flavanoidler gibi) yukarıda sayılan etkilerle fonksiyonlarını gösterirler. Antioksidanlar etki mekanizmaları ya da organizmada bulunma şekillerine göre gruplandırılabilir (Johansen 2005, Bajaj ve Khan 2012).

2.3.1. Enzim yapısındaki antioksidanlar

Glutatyon Peroksidaz (GSH-Px)

GSH-Px, hücre içinde oluşan peroksitleri ortamdan temizleyen enzim yapısında antioksidandır. GSH-Px, selenyuma bağımlı ve selenyuma bağımlı olmayan iki farklı şekilde bulunabilir. Selenyuma bağımlı olan yapının %70 kadarı sitozol de bulunurken, %30' luk bir kısımda mitokondride bulunmaktadır. Yapısında selenyum bulunan eritrositlerde yine farklı bazı dokularda GSH-Px, glutatyonun indirgenmiş yapısıyla hidrojen peroksitin ve ayrıca lipit peroksitlerinin de parçalanmasını katalizlemekte ve böylece zar lipitlerinin, hemoglobinin, peroksitler tarafından oksidasyona uğramasını önlemektedir (Cnubben ve ark. 2001). Dolayısıyla GSH-Px böyle bir durumda ortamda yeni radikallerin oluşmasını ve oksidasyonunu engellemiş olur. Şayet ortamda hidrojen peroksitin düzeyi artarsa, glutatyon yapısı (GSH) okside ederek okside olmuş glutatyon yapısına (GSSG, glutatyon disülfid) dönüşmesini katalizler böylece hidrojen peroksitte

(H₂O₂) suya dönüştürülerek detoksifiye edilir. (Higdon ve Frei 2003, Duangjai ve ark. 2018).

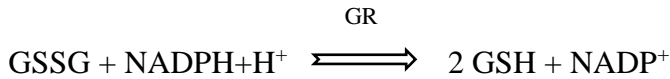


Glukoz 6 Fosfat Dehidrogenaz (G6PD)

Glukoz 6-fosfat dehidrogenaz enzimi, pentoz fosfat yolundaki NADP'yi NADPH yapısına indirgeme yönündeki ilk basamağın katalizlenme görevini üstlenir. Eritrositlerdeki NADPH'nin kaynağı pentoz fosfat yoludur. NADPH yapısı, oksidatif stresten hücreleri korumada önemli rol üstlenmiştir. Özellikle nükleik asitleri, proteinleri yine membran lipitleri olmak üzere farklı moleküllerde serbest radikallerin oluşturacağı zararlardan hücreleri korumuş olur (Lagman ve ark. 2015).

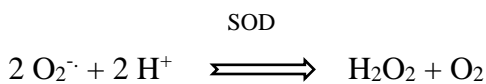
Glutasyon Redüktaz (GR)

Glutasyon redüktaz, NADPH bulunduğu ortamda okside olmuş glutasyonun (GSSG) yeniden redükte edilmiş GSH yapısına dönüşmesini sağlayarak antioksidan etkinin sürekliliğini sağlar (Kalinina ve ark. 2014).



Süperoksit Dismutaz (SOD)

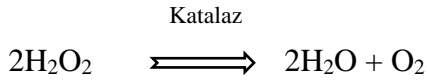
Hücrede oluşan serbest oksijen radikallerini dismutasyona uğratarak ilk savunmayı oluşturması yönünden önemlidir. Aslında süperoksit radikallerinin tek olarak aşırı bir toksisitesi olmadığı fakat serbest radikallerin zincir reaksiyonlarını oluşturma riski olduğundan ortamdan temizlenmesinin önemli olduğu belirtilmiştir (Bouayed ve Torsten 2010).



Vasküler endotelde süperoksit radikallerini temizleyerek ya da detoksifiye ederek lipid peroksidasyonunu önlemede ve ateroskleroz tablosunun oluşmasını engelleme yönünde önemli etkileri bulunmaktadır.

Katalaz

Katalaz, genelde peroksidomların yapısında bulunmakla birlikte sitozelde de bulunabilir. Peroksidasyon tepkimelerinde yer alan substratlara hidrojen iyonu verebilir (D'Archivio ve ark. 2007). Ayrıca SOD enziminin aktivasyonu ile oluşan H₂O₂'yi su, oksijene dönüştürülmesinde rolü vardır (Kirkman ve ark. 1987, Young ve Woodside 2001).



Paraoksonaz (PON)

PON; glikoprotein yapısında olup, apolipoprotein A-I içeren ve HDL'nin alt grupları ile ilişkili kalsiyum bağımlı güçlü antioksidan özelliğe sahip bir enzimdir. ARE ise enzimin kütesini göstermektedir. PON1, PON2 ve PON3 olmak üzere farklı tipleri bulunmaktadır. Belirli memeli türlerinde PON1, PON2, PON3 genlerinin aminoasit seviyelerinde %60, nükleotid seviyelerinde ise yaklaşık olarak %70 oranında bir benzerlik gösterdiği belirtilmektedir. Araştırmacılar in vitro çalışmalarda, PON1, PON3'ün düşük dansiteli lipoproteinlerin (LDL) oksidasyonunu engellediğini ve bu sayede okside olmuş lipid seviyelerinde azalmaya neden olduğunu belirtmişlerdir. PON'ların LDL ve HDL partiküllerinde oksidasyonu önleme yoluyla ateroskleroza engelleyebileceği belirtilmektedir. Farklı çalışmalarda PON1'in kolesterol ester peroksidlerinin metabolize edilmesinde rolünün olduğu belirtilmiştir.

Farklı çalışmalarda diyabet, dislipidemi ve ateroskleroz gibi durumlarda PON enzim düzeylerinde azalma tespit edilmiştir. Ayrıca oksidatif strese zemin hazırlayan pek çok durumda da PON enzim düzeylerinde azalma saptanmıştır. Antioksidan özelliği olan vitamin takviyelerinin PON enzim aktivitesini arttırdığı belirtilmiştir. Ancak dislipidemi, sigara, insülin direncinin yanı sıra doymuş yağları tüketmenin de PON enzim aktivitelerinde azalmaya neden olduğu bulunmuştur (Mackness ve ark. 1998).

2.3.2. Enzim yapısında olmayan antioksidanlar

Glutasyon (GSH)

GSH yapısında glutamik asit, glisin ve sistein amino asitleri bulunan intrasellüler antioksidanlardandır. GSH'ın hidrojen peroksit, süperoksit radikalleri ve hidroksil radikalleriyle tepkimeye girip oksidatif hasarı önleme yönünde etkiye sahip olduğu belirtilmiştir. Yine proteinlerde bulunan sülfidril gruplarının oksidasyonunu önleme yönünde de etkileri bulunmaktadır (Lushhak 2011).

E Vitamini (Tokoferol)

E vitamini; tokoferol yapısında olup hücrelerde zincir kırıcı antioksidan olarak görev yapmakta ve aynı zamanda lipid peroksidasyonuna karşı birinci savunma hattını oluşturmaktadır.

Dört şekli vardır. Bunlar; α , β , γ , δ 'dir. Bunlar içerisinde antioksidan özelliği fazla olan α - tokoferol'dür ve her dokuda farklı miktarlarda bulunur. E vitamini pek çok radikali indirgeme özelliğine sahiptir. Bunlara; süperoksit ve hidroksil radikalleri, lipid peroksit radikalleri, singlet oksijen örnek verilebilir.

E vitamini ve GSH-Px birbirlerini destekleyerek oluşmuş serbest radikalleri temizlemede etkin rol oynarlar. Örneğin; GSH-Px ortamda oluşmuş peroksitlerin temizlenmesini sağlarken E vitamini de peroksit oluşumunu engeller. E vitamini aynı zamanda selenyumla birlikte hidroperoksitlerin oluşumunu engeller ve sonuçta zar lipidlerinin oksidatif hasara karşı korunması sağlanır (Lushchak 2012, Pham-Huy ve ark. 2008).

A Vitamini (β - Karoten)

Sebzelere ve meyvelere renklerini veren karotenoidler, antioksidan yapısı güçlü pigmentler olarak kabul edilmektedir. Başlıca yapıları içinde α -karoten, β -karoten, likopen, krosetin, kantaksantin ve fukoksantin bulunur. β -karoten, likopen üzerinde en çok çalışılan gruplardır. β -karotenin antioksidan özelliğinin; singlet oksijeni yakalama yoluyla yine ortamda oluşmuş serbest radikallerin temizlenmesini sağlayarak

gerçekleştirdiği belirtilmiştir. Bu özellikleri sayesinde hücre membranlarının lipit yapılarını oksidatif hasara karşı koruduğu gösterilmiştir (Palace ve ark. 1999).

C Vitamini (Askorbik Asit)

Hücrelerin dışındaki önemli antioksidanlardan biri olup suda erime özelliği bulunan güçlü antioksidanlardandır. C vitamini güçlü indirgeyici özelliği sayesinde; süperoksit ve hidroksil radikallerini aynı zamanda hipokloröz asidide indirgeyebilir. Yapılan farklı çalışmalarda oksidatif stres durumunda ya da diyabet gibi serbest radikal oluşma riski yüksek hastalarda C vitamini düzeyi düşük bulunmuştur. Bu hastalar C vitamini takviyesi yapıldığında ise oksidatif stres parametrelerinde azalma saptanmıştır. Araştırmacılar böyle durumlarda C vitamini takviyesinin olumlu olduğu hakkında görüş bildirmişlerdir (Li ve Schellhorn 2007).

Ürik Asit

Ürik asitin antioksidan özelliğini ilgili farklı yorumlar bulunmaktadır. Bunlardan bazıları şöyledir: C vitamininin okside olmasını engeller veya bazı geçiş metal iyonlarını (Fe, Cu) bağlayabilir ya da radikalleri ortamdaki temizleyerek etki gösterir (Yu ve ark. 1998).

Seruloplazmin ve Transferrin

Seruloplazmin bakırı bağlama özelliğinde olan glikoprotein yapısında antioksidandır. Süperoksit radikali (SOR)'ni oksidoredüktaz etkisi sayesinde bloke eder. Plazmada bulunan transferrin glikoprotein yapısındadır ve demiri bağlar. Demiri bağladığı için demir serbest olarak plazmada dolaşamaz böylece demir serbest radikal uyarımını gerçekleştirmesini önleyerek antioksidan özellik göstermiş olur (Chauhan ve ark. 2004).

Bilirubin

Bilirubin fizyolojik bir antioksidan olup zincir kırıcı ve ortamı radikallerden temizleme yönünde etki gösterir (Gutteridge 1995).

2.4. Tip 2 Diyabet ve Oksidatif Stres

In vivo pek çok çalışmada oksidatif stres ile hiperglisemi arasındaki ilişki kanıtlanmıştır. Tip 2 diyabette hiperglisemi; glukozun oksidasyonuna, proteinlerin enzimatik olmayan glikasyonuna ve glikolize olmuş proteinlerin oksidatif yıkımına sebep olarak serbest radikallerin oluşmasına katkı sağlamaktadır (Asmat ve ark. 2016, Wroblewski ve ark. 2019).

Glikozun otooksidasyonu; ortamda geçiş elementleri varsa gerçekleşen bir süreçtir ve glukoz, reaktif ketoaldehytlere ve süperoksit anyonuna dönüştürülür. Süperoksit radikali, hidroksil radikalini meydana getirdiğinde ise reaksiyonlar sonlanır (Altan ve ark. 1997). Proteinlerin glikasyonu denilince de; glukozun dokuların yapısında ya da dolaşımında bulunan proteinlerle tepkimeye girmesidir. Sonuçta ileri glikasyon son ürünleri (AGE) oluşur (Gillery ve ark. 1988). AGE' ler proteinleri yapısal ve fonksiyonel olarak değiştirir. Ayrıca AGE'lerin lipit peroksidasyonunda önemli rolleri olduğuda belirtilmektedir. Diyabetik hastalarda vasküler komplikasyonlara sık rastlanıp bu hastalarda LDL' nin oksidasyonu sorumlu faktörlerden biri olarak kabul edilmektedir. (Kuyvenhoven ve Meinders 1999). Poliol yolda; glikozun sorbitol yolunda früktoz ve sorbitola dönüştürülmesidir. Bu reaksiyonlar sonunda Na⁺-K⁺ ATP-az aktivitesinde azalma olur ki bu çok önemlidir. Çünkü bu enzimin sinirde ileti hızında önemli fonksiyonu bulunmaktadır. Aslında sorbitol oluştuğunda bir doku toksini gibi davranır ve retinopati, nöropati, nefropati gibi hastalıklara zemin hazırlar (Corbett ve McDaniel 1992).

Yapılan çalışmalarda glikasyon aracılı serbest radikal üretimi; insülinin gen ifadesinin indirgenmesine sebep olduğu gösterilmiştir. Yine hidrojen peroksit, hidroksil radikaline dönüşürse insülin reseptörünün sinyal mekanizmasını etkilediği belirtilmiştir.

Oksidatif stresin organizma üzerindeki etkileri artık bilinmektedir. Sonuçta diyabette oksidatif stres ve buna bağlı komplikasyonlar ile ilgili pek çok çalışma mevcuttur. Diyabetik koşulda hiperglisemi ve hiperlipidemi ve antioksidan savunmadaki değişimler kalp damar hastalıkları, nöropati, retinopati, bazı kanser türleri, olmak üzere pek çok hastalığa neden olabilir.

2.5. Bitkilerin Yapısında Bulunan Fenolik Bileşikler

Günümüzde sağlıklı yaşam, hastalıkların önlenmesi ve/veya tedavisi için doğal ürünlerin ve tıbbi bitkilerin kullanımında artış dikkati çekmektedir. Farklı çalışmalarda serbest radikallerin sebep olduğu hastalıkları tedavi/destekleme yönünde sentetik ya da bitki kaynaklı antioksidan bileşiklerin kullanımının olumlu etki gösterdiği belirtilmektedir. Bu olumlu etkinin sebebinin bitkisel ürünlerin antioksidan ve fenolik içerik olarak çok zengin olmalarından kaynaklandığı vurgulanmaktadır (Velderrain ve ark. 2014).

Yapıları gereği aynı zamanda polifenoller olarak da isimlendirilen fenolik bileşiklerin, bitkilerin tohum, meyve, çiçek, yaprak, dal ya da gövdelerinde sekonder metabolit olarak bulunur (Harborn ve Williams 1992). Bitkilerde en fazla bulunan maddelerden olup, yaklaşık olarak 4000 adet bitkisel fenolik bileşiğin yapısı aydınlatılmıştır. Fenolik bileşikler, bitkilerin gelişmesinde ve büyümesinde önemlidir ve aynı zamanda meyve ve sebzelerin renginden ve tadından sorumlu maddelerdir. Fenolik bileşikler pek çok bitkisel gıdanın yanı sıra (meyveler, sebzeler, fındık gibi) pek çok içeceğin (çay, şarap gibi) yapısında da bulunduğu için günlük yaşamda insan diyetinde önemli miktarlarda alınmaktadır (Harborne ve Williams 1992, Babbar ve ark. 2014). Ancak kişilerin sebze, meyve ve içecek kullanımları bireysel farklılık göstermekte ve dolayısıyla bireysel olarak günlük bitkisel fenolik bileşik alımı yaklaşık olarak 50-800 mg arasında değişebilmektedir. Fenolik yapıda bileşikler antioksidan özelliklerini serbest radikalleri yok ederek ve lipid peroksidasyonunu önleyerek gerçekleştirirler. Fenolik bileşik içeren bitkilerin kullanımını takiben fenoliklerin plazmada antioksidan seviyelerinde önemli artış saptanmıştır. Örneğin; yeşil çay içildikten sonra plazmada antioksidan düzeyinde artış saptanmıştır. Fenolik asitler, flavonoidler, lignanlar ve stilbenler gibi bitkisel gıdalarda bulunan fenolik maddeler çeşitli alt gruplara ayrılarak incelenebilir ki bunlar fenolik asitler, flavonoidler ve flavonoid olmayanlar (Hidrolizlenebilir taninler) dır (Harborne ve Williams 1992, Velderrain ve ark. 2014).

2.5.1. Fenolik bileşiklerin sınıflandırılması

Fenolik Asitler

Hidroksibenzoik Asit

Hidroksisünamik Asit

Flavonoidler

Antosiyanidin

Flavon ve flavonoller

Flavanonlar

Kateşinler

Protosiyanidinler

İzoflavonoidler

Flavonoid Olmayanlar ;

Hidrolizlenebilir Taninler

Fenolik asitler; genelde bitkiler işlenirken hidrolize bir şekilde ortaya çıkarlar ve canlı bitki dokusunda serbest halde bulunmazlar. Fenolik asitlerin yapısındaki karboksil grupları farklı yapılarla bileşik oluşturabilirler. Örneğin; proteinlerle bileşik yaparak amidleri oluşturabildiği gibi karbonhidratlarda glikozidleri ya da aminoasitler, alkollerle reaksiyona girerek fenol esterlerinin oluşmasını sağlayabilirler (Velderrain ve ark. 2014, Harborne ve Williams 1992). Fenolik asitler iki grupta incelenirler; bunlar hidroksisünamik asitler ve hidroksibenzoik asitler.

Hidroksisünamik Asitler

Bitkisel gıdaların hidroksünamik asit yönünden zengin olduğu ve bunların arasında kafeik asit, ferulik asit, p-kumarik asit, o-kumarik asitin özellikle önemli olduğu belirtilmiştir. Hidroksisünamik asitler genelde asit türevleri şeklinde veya çok az miktarlarda serbest halde bulunmaktadır (Harborne ve Williams 1992).

Hidroksibenzoik Asitler

Hidroksibenzoik asitler bitkisel olan gıdalarda genellikle eser düzeyde bulunabilirler(10 ppm kadar) ya da hiç bulunmayabilirler. Hidroksibenzoik asitlere; p-hidroksibenzoik asit, salisilik asit, m-hidroksibenzoik asit, vanilik ve gallik asit gibi asitler örnek olarak verilebilir (Harborne ve Williams 1992).

Flavonoidler

Yapılan pek çok çalışmada flavonoidlerin antioksidan özellikleri sayesinde pek çok hastalığa karşı koruyucu etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Kılcal damarlarda geçirgenliği arttırdığı için 1930'lu yıllarda flavonoidler P vitamini olarak isimlendirilmiştir. Flavonoidler antioksidan özelliklerinden dolayı çok farklı etkilere sahiptir. Örnekler verecek olursak; viral proteinlere bağlanarak antiviral etki gösterirler. Antiinflamatuvar etkiye sahiptirler bunu da mast hücrelerini, histamin salınımını ve lökotrien sentezini inhibe etme yoluyla gösterirler (Zeitler and Hirst 2012). Flavonoidler antitrombotik etkiye de sahiptirler. Bu etkilerini; trombositlerdeki siklik adenosin monofosfat (cAMP) konsantrasyonunu artırma yolu ile trombosit agregasyonunu önleyerek, tromboksan sentezini inhibasyona uğratarak, tromboksan reseptörlerinin bloke edilmesini sağlayarak gösterebildiği gibi siklooksijenazı ve lipooksijenaz inhibasyona uğratma yolu ile etkilerini gösterebilirler. Flavonoidler nitrojen oksit (NO) sentezini düzenleme yolu ile vazodilatatör etki gösterirler. Yine antialerjik özelliklerini mast hücrelerini ve histamin salgılanmasını inhibasyona uğratarak gösterebilirler. Yine hücrel immüniteyi stimüle edebilirler bunu da; makrofajlardaki fagositoz özelliği, mast hücrelerinde aktivasyonu ve nötrofillerin oksidan salgılamasını baskılama yoluyla gerçekleştirebilirler. Araştırmacılar flavonoidlerdeki immünolojik cevapların bifazik olduğunu belirtmişlerdir. Yani, yüksek konsantrasyonda stimüle edici etkiye sahipken, düşük konsantrasyonda tam ters etki göstermektedirler (Tsao ve Yang 2003, D'Archivio ve ark. 2007, Yağcı ve ark. 2008). Flavonoidlerin aterosklerozis ve kronik kalp hastalıklarına karşı koruyucu etkileri de bulunmaktadır. Bu etkilerini; serbest radikalleri yakalayarak, lipid peroksidasyonunu önleyerek, lipoksi genaz enzimlerini inhibe edip aterosklerotik plaklarda büyümeyi önleyerek gösterebilirler. Sonuçta antitrombotik etki göstererek aterosklerozdan korunmayı sağlamaktadırlar. Yaşlı bireylerle yapılan bir çalışmada genellikle çok tüketilen gıdalardaki (meyve, sebze ve çay) flavonoidlerin (quercetin, kaempferol, apifenin, myricetin, ve luteolin) miyokardiyal enfarktüs görülme sıklığını ve kronik kalp hastalıklarına bağlı olarak ölüm riskini azalttığını göstermişlerdir (Ponzo ve ark. 2015).

Flavonoidler, pankreas hücreleri tarafından insülin sekresyonunu iyileştirebilir. Flavonoidler, glukoz homeostazının metabolik yollarını değiştirebilir. Glikoliz ve

glikojenezi teşvik edebilir, glukoneogenezi ve glikojenolizi inhibe edebilirler. Flavonoidlerin glikoz taşıyıcı 4 (GLUT4)' ü modifiye ederek insülin alımını arttırdığı kanıtlanmıştır. Çalışmalar ayrıca flavonoidlerin, karbonhidrat hidrolizleyen enzimleri inhibe ederek hipoglisemik aktivite sergileyen hipoglisemik aktivite sergildiğini iddia etmektedir. Diyabet ile ilgili komplikasyonlar, diyabetik popülasyonlarda görülen morbidite ve mortalite için katkıda bulunan faktörlerdir. Mikrovasküler komplikasyonlar, bir polyol yolu ürünü olan sorbitol birikimi ile desteklenir. Glukoz, aldoz redüktaz ile sorbitol'e dönüştürülür ve ardından sorbitol birikimi, katarakt, nefropati ve nöropati ile sonuçlanan ozmotik dengesizlikle sonuçlanır. Aldoza redüktazın flavonoidler tarafından inhibe edilmesinin diyabeti ve patofizyolojisini kontrol ettiği bildirilmiştir (Qamar ve ark. 2018).

Antosiyanidinler

Antosiyanidinlerin, genelde doğal olarak antosiyanin olarak isimlendirilen glikozit formunda bulunduğu bilinmektedir. Antosiyanidinlerin yapısında bulunan bu glikozitler meyve ve sebzelere kırmızıdan mora kadar değişebilen renkleri oluştururlar. Yaygın olarak çalışılan antosiyanidinler pelargonidin ve siyanidindir (Hock ve ark. 2017).

Flavonlar ve Flavonoller

Gıdalarda yaygın olarak bulunan flavonol grubu bileşikler, glikozid formda bulunurlar. Yaygın olarak incelenen flavonollere örnek olarak; kuersetin, mirisetin, kaempferol ve rutin verilebilir. Yaygın olarak bulunan flavonlar ise luteolin ve apigenin olup hepsinin güçlü antioksidan özellikleri bulunmaktadır. Özellikle diyabetik hastalarda olumlu etkileri kanıtlanmıştır (Qiang ve ark. 2013).

Flavanonlar

Doğada genellikle glikozid formda bulunup özellikle turunçgillerin meyveleri glikozidleri yönünden zengindir. Bunlara örnek; naringin, naringenin ve hesperidin gibi gruplar verilebilir. Turunçgillerin sularının acımsı lezzeti naringinden kaynaklanmaktadır. Güçlü antioksidan özellikleri kanıtlanmıştır (Gary ve ark. 2009).

Kateşinler (Flavanoller)

Kateşinlerin gıdalarda çok yaygın olarak bulunan flavonoit grubu olduğu bilinmektedir. Genellikle meyvelerde bulunan kateşinlerin renksiz bileşikler olduğu ve aynı zamanda flavonoidlerin biyosentezinde de ara ürün olarak yer aldığı belirtilmektedir. Oksidatif stres ile savaşmada güçlü antioksidan özellik gösterirler (Higdon ve Frei 2003).

Proantosiyanidinler

Aslında birçok meyvenin kendine özgü bir tadının oluşmasında en büyük rol proantosiyanidinler sayesinde olmaktadır. Saf olarak proantosiyanidin tadı, burukluk ve acılık gibi iki farklı duyuşsal özelliğın birleşmesi sonucunda ortaya çıkmaktadır. Kateşinlerden ya da löykoantosiyanidinlerden oluşan yapılar proantosiyanidinler olarak isimlendirilir. Yapısında sadece epikateşinin ya da kateşinin bulunduğu proantosiyanidinlere ise “prosiyanidin” denir. Güçlü antioksidan özellikleri bulunmaktadır (Gary 2004).

İzoflavonoidler

İzoflavonoidler; fitoöstrojenlerin alt grubunda bulunup soya fasulyesi olmak üzere çeşitli meyve, sebzelerde ve baklagillerin yapısında bulunurlar. Fitoöstrojenlerin bitkisel, doğal kaynaklı bileşikler olduğu ve insandaki östradiol hormonuna yapısal olarak benzediğı için östrojenik özellikleri bulunduğu belirtilmektedir. Farklı klinik çalışmalarda izoflavonoidlerin; biyoaktif bileşikler olduğu belirtilmiş olup aynı zamanda soya proteinleri ile birlikte kan kolesterolünü düşürme yönünde olumlu etkileri olduğu belirtilmiştir (Eva 2009).

Hidrolizlenebilir Taninler

Taninler moleküler yapılarına göre hidrolizlenebilir ve hidrolizlenemeyen taninler (kondanse taninler, proantosiyaninler) olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Hidrolizlenebilir taninler merkezde karbohidrat (genellikle D- glikoz) ve fenolik grupların esterleşmiş hidroksil gruplarını yapılarında bulundurlar. Zayıf asitlerin ve zayıf bazların sıcak su ve/veya tannaz benzeri enzimler yoluyla hidroliz edilmeleri sonucunda karbohidratların ve fenolik asitlerin ayrıştığı görülür. Hidrolizlenebilir taninler genellikle meyve tohumlarında düşük miktarlarda bulunurlar (Üstün ve Aydın 2007). Bitki fenoliklerinin,

indirgeyici ajanlar, hidrojen verici antioksidanlar ve singlet oksijen söndürücüler gibi davranışlarından dolayı antioksidan aktiviteye sahip olduğu düşünülmüştür.

2.5.2. Bitkisel fenolik bileşiklerin insan sağlığı açısından önemi ve kullanım yerleri

Fenolik bileşiklerin özellikle de flavonoidlerin; antioksidan, antidiyabetik, antilipidemik, antiallerjik, antiaterojenik, antiviral, antimikrobiyal, antiinflamatuvar, antibakteriyel, antimutajenik, antikarsinojenik, antiülser ve antitrombotik etkiler olmak üzere geniş bir etki alanına sahip olduğu çalışmalarla gösterilmiştir. Epidemiyolojik pek çok çalışma göstermiştir ki bitkisel kaynaklı (çay, şarap gibi) beslenen ya da beslenmelerinde ağırlıklı olarak sebze veya meyveye yer veren kişilerde bu kaynakların zengin fenolik içeriklerinden dolayı kanser ve birçok kronik hastalık görülme riski azalmaktadır. Bitkisel fenolik bileşiklerin etkilerini; serbest radikallerin oluşumunu azaltma, düşük molekül ağırlıklı lipoprotein (LDL) oksidasyonunu engelleme gibi farklı yollarla gerçekleştirdiği bilinmektedir. Polifenollerin; süperoksit anyonlarının üretiminden sorumlu olan enzimlerle birlikte lipoksijenaz, siklooksijenaz, glutatyon S-transferaz, nikotinamid adenin dinükleotid (NADH) oksidaz gibi reaktif oksijen türleri (ROT) üretimine katkıda bulunan enzimleri de inhibasyona uğrattıkları gösterilmiştir (Harborne ve Williams 2000, Pietta 2000, Gary ve ark. 2009, Duangjai ve ark. 2018).

Günümüzde Tip 2 diyabet tedavisinde farklı ilaçlar kullanılmaktadır. Bunlar; insülin sekresyonunu artırma yönünde etki gösterenler (sulfonilüreler, glinidler), insülin duyarlılığını arttırmada etkili olanlar (biguanidler, tiyazolidinedionlar), glukozun emilimini inhibasyona uğratanlar (alfa-glukozidaz enzim inhibitörleri), inkretin bazlı tedavi (GLP-1 analogları, dipeptidil peptidaz-4, DPP-4 inhibitörleri), amilin analoglarının kullanılması (pramlintid), SGLT (Sodyum Glukoz Transporter) inhibitörlerinin kullanılması (dapagliflozin, kanagliflozin ve empagliflozin) ve insülin ile tedavidir. Ancak diyabet kronik bir hastalıktır ve yaşam boyu ilaçların kullanılmasının hem maliyet açısından hem de ilaçların yan etkilerinden dolayı doğal olana arayış içine girilmiştir. Günümüzde artık antioksidan içeriği yüksek olan bitkilerle tedavi/destekleyici programlar yapılmaktadır. Dünyada ve ülkemizde antidiyabetik etkili pek çok bitki tedavi amaçlı geçmişten günümüze kullanılmaktadır.

2.6. *Teucrium polium* L.

Teucrium polium L., dünyadaki en yaygın ve farklı bitkilerden 150'den fazla türü olan Lamiaceae (Labiatae) ailesine aittir. Dünyada geniş bir alana yayılan Lamiaceae familyası, 236 cins ve 7133 türden oluşmaktadır. Türkiye, Lamiaceae familyasının önemli bir gen merkezidir (Baydar ve ark. 2004). *Teucrium* Türkiye'de 30 tür ve sekiz bölümden oluşmaktadır. *T. polium* aynı zamanda 'kısa mahmut otu' olarakta isimlendirilir ve halk hekimliğinde bitkisel çay olarak yaygın olarak kullanılmaktadır. Geniş bir yayılıma sahip olup çoğunlukla, Avrupa ve Kuzey Afrika'nın ılıman bölgelerinde bulunur (Yılar ve ark. 2015).

Lamiaceae familyasının üyeleri; esansiyel yağlar, aromatik yağlar ve yine ikincil metabolitlerden zengindir. Bu doğal içerikleri sayesinde tıp, gıda ve kozmetik gibi farklı alanlarda kullanımları söz konusudur (Başer 1993, Kahraman ve ark. 2009). Ayrıca, bu aile üyelerinin etnobotanik kullanımı Türkiye'de yaygın olarak görülmektedir (Baytop 1999, Tuzlacı ve Erol 1999, Yeşilada ve ark. 1999, Sezik ve ark. 2001, Başer ve ark. 2012, Kargıoğlu ve ark. 2008). *T. polium*'un, antidiyabetik, insülinotropik, hipolipidemik antibakteriyel, antihipertansif, antienflamatuar, antinosiseptif ve antioksidan potansiyellerinin yanı sıra diüretik, antipiretik, antispazmodik ve koagolitik etkileri bildirilmiştir.

Dünyanın farklı bölgelerinden *T. polium* türlerinin sulu ekstralarının toplam fenolik içeriği ve antioksidan aktivitesi hakkında bazı raporlar vardır. *Teucrium* türündeki bitkilerin yapısında monoterpenler, seskiterpenler, diterpenler, steroller, saponinler, iridoidler, flavonoidler, polifenolik bileşikler, alkaloidler ve uçucu yağlar bulunmaktadır (Wassel ve Ahmed 1974, Rizk ve ark. 1986, Glasby 1991, Perez-Alonso ve ark. 1993, Kamel ve Sandra 1994, Piozzi ve ark. 1998, Eikani ve ark. 1999).

Özer ve arkadaşları (2018) da kaz dağlarından topladıkları *T. polium*' un dekoksilyon ve infüzyon yöntemiyle fenolik bileşiklerini ve antioksidan aktivitesini saptamışlardır. Fumarik asit, luteolin-7-O-glikozit, pelargonin ve luteolin-5-Oglikozit düzeylerinin daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Yaptığımız literatür taramalarında farklı bölgelerde yetişen *Teucrium polium* L. bitkisinin içerisindeki etken maddelerin tesbit

edildiği ve etken maddelerin düzeylerinin bitkinin yetiştiği bölge ve mevsime göre farklılıklar gösterdiği görülmüştür. *T. polium* antidiabetik etkisi ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır (Kawashty ve ark. 1999, Seyed ve Shirin 2009, Hayta ve ark. 2017, Kurtoğlu ve Tin 2017, Akgül ve ark. 2018, Olivera ve ark. 2018, Özer ve ark. 2018). Ancak Türkiye'de halk arasında diyabet için kullanıldığı bilinmesine karşın bu konu ile ilgili yeterli kayıt bulunamamıştır. Bu çalışmada *Teucrium polium* L. bitkisinin antioksidan aktivitesi değerlendirilirken benzer bölgelerden toplanmış ve antioksidan aktivitesi tesbit edilmiş sonuçlardan yola çıkılmıştır. Özellikle Balıkesir-Edremit, Kazdağları'ndan toplanan *Teucrium polium* L. bitkisinin tip 2 diyabette oksidan ve antioksidan sistemler üzerine etkisi ile ilgili bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu amaçla bu çalışmada TPE'in antioksidan savunma sistemi üzerine etkilerini tayin etmek için; eritrosit süperoksit dismutaz (SOD) ve kan glutatyon peroksidaz (GSH-Px) düzeyleri, serum paraoksonaz (PON1) ve arilesteraz (ARE) aktiviteleri saptanmıştır. Oksidatif stres parametrelerinden biri olan malondialdehit (MDA) düzeyleri; plazma, kalp, karaciğer, iskelet kası ve böbrek dokularında tayin edilmiştir. Ayrıca yine biyokimyasal parametreler olarak kanda; serum insülin, kan glikoz, total kolesterol (TK), trigliserit (TG) ve yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-K) düzeyleri tayin edilmiştir.

3. MATERYAL ve YÖNTEM

3.1. Materyal

3.1.1. Deney hayvanları ve bakım koşulları

Bu çalışmada 40 adet 350-400 gr ağırlığında Wistar türü erişkin erkek sıçanlar kullanıldı. Hayvanlar deneysel çalışmaya başlamadan 20 gün önce oda ısısı 18°C–22°C arasında olan özel odaya alındı. Sıçanlar 1 kafeste 4 ya da 3 tane olacak şekilde rastgele gruplara ayrıldı. Hayvanlara bu süreçte yemeleri için standart pelet yem, içmeleri için ise çeşme suyu verildi. Şıçanların yem yemesi ve su içmesi serbest bırakıldı.

3.1.2. Deney hayvanlarının gruplandırılması

Deney gruplarının oluşturulması: n:10 olarak 4 gruba ayrıldı:

Grup 1: Normal kontrol (K) (n=10)

Grup 2: Kontrol + *Teucrium polium* L. ekstresinin içme suyu ile verilimi (K + TPE) (n=10)

Grup 3: Diyabetik (D) (n=10)

Grup 4: Diyabetik + *Teucrium polium* L. ekstresinin içme suyu ile verilimi (D + TPE) (n=10)

Çalışma Uludağ Üniversitesi Deney Hayvanları Yetiştirme ve Araştırma Merkezinin etik koşullarına uygun olarak planlandı.

3.1.3. Tip 2 diyabetin oluşturulması

Sıçanlarda tip 2 diyabet oluşturmak için, nikotinamidin (45 mg/kg) (serum fizyolojikte çözülen) intraperitoneal enjeksiyonundan sonra hayvanlara pH'ı 4.5 olan (20mM sodyum sitrat tamponu içinde çözülen) tek doz streptozotocin (STZ) (65 mg/kg) olarak verildi. Diyabet oluşturan sıçanların STZ enjeksiyonundan 48 saat sonra kuyrukları kesilerek alınan kanda glukoz değerleri bakıldı. Kan glukoz düzeyi seviyesi ≥ 200 mg/dL saptandığında diyabet olduğu düşünülerek deneysel çalışma başlatıldı.

3.1.4. *Teucrium polium* L. ekstraktın hazırlanması

Teucrium polium L. bitkisi ülkenin birçok yerinde yayılış göstermektedir. Bu çalışma için Balıkesir-Edremit, Kazdağlar'ı mevkisinden toplanıp, özel bir firma tarafından ekstrakt olarak hazırlandı.



Şekil 3.1. *Teucrium polium* L. (Anonim 2019b)

3.1.5 *Teucrium polium* L. ekstrakt tedavisi

Teucrium polium L. ekstresi 2. gruba (Kontrol+TPE) ve 4. gruba (D+TPE) 21 gün boyunca %5 oranında içme sularına ilave edilerek verildi. 4 deney grubunda içme suları ve yemleri günlük olarak hazırlandı ve deney süresi boyunca 24 saatlik yedikleri yem ve içtikleri su kontrol edildi. Vücut ağırlıkları ve kan glikoz değerleri ise haftada bir kez ölçüldü. Kan glikoz değerleri hayvanların kuyrukları kesilerek alınan kanda, glukometre kullanılarak (IME-DC blood glucose meters Germany) ölçüldü.

3.1.6. Örneklerin toplanması

21 gün tamamlandıktan sonra sıçanlar, izofloran anestezisi altında kalplerinden ponksiyon yöntemi ile alınan kan örnekleri kuru tüplere ve lityum heparinli tüplere alındı. Kalp, karaciğer, böbrek ve iskelet kası (musculus gastrocnemius) dokuları kan alındıktan hemen sonra alındı ve serum fizyolojik ile yıkandı, etiketlenerek paketlenildi. Kan ve doku örnekleri çalışılana kadar -20°C'de saklandı.

Kan örnekleri daha sonra 3000 rpm'de 15 dakika santrifüj edilerek serum ve plazmalarına ayrıldı. Kuru tüplere insülin için 200µl, PON1, ARE için 100µl ve lipit ölçümleri için 1000 µl serum alındı. Lityum heparinli tüplere ise GSH-Px, plazma MDA ve SOD ölçümleri için 250 µl plazma alındı. Hemen çalışılmayacak parametreler için ayrılan örnekler -20°C'de saklandı.

3.1.7. Deneyde kullanan cihazlar ve kimyasal maddeler

1. Spektrofotometre, "Beckman Coulter Du 730 Uv/Vis" (ABD)
2. Santrifüj, "Hettich Rotofix 32" (Almanya)
3. Homojenizatör "Heidolph RZR 2020" (Almanya)
4. Vortex, "Heidolph Reax Top" (Almanya)
5. Isıtıcıli manyetik karıştırıcı, "MTOPS MS300HS" (Güney Kore)
6. Hassas terazi, "Kern PC" (Almanya)
7. Derin Dondurucu (-20°C), "Uğur" (Türkiye)
8. Buzdolabı, "Arçelik" (Türkiye)
9. Mikroplate spektrofotometre, "Biotek µQuant" (ABD)
10. İnkübatör, "Termo Scientific LabSystems İEMS Incubator/Shaker HT" (Finlandiya)
11. Klinik kimya analiz cihazı, "Abbott ARCHITECT c8000" (ABD)
12. İME-DC blood glucose meters (Almanya)
13. Otomatik pipet (100-1000 µL), "Biohit Proline Plus" (Almanya)
14. Otomatik pipet (20-200 µL), "Biohit Proline Plus" (Almanya)
15. Pipet ucu (100-1000 µL), "Capp Expell" (Danimarka)
16. Pipet ucu (20-200 µL), "Corning" (ABD)
17. Pridin (> %99), "Sigma-Aldrich" (ABD) Kat. No: 437611
18. 2-Tiyobarbitürik asit (TBA) (>% 98), "Sigma-Aldrich" (ABD) Kat. No: T5500
19. Trikloroasetik asit (TCA), "Merck" (Almanya) Kat. No: 100807
20. Potasyum klorür (KCL), "Bioshop Canada Inc." (Kanada) Kat. No: POC308
21. Sodyum dodesil sülfat (SDS), "Merck" (Almanya) Kat. No: 817034
22. Asetik asit gliceal %99,5-%100, "Carlo Erba" (Fransa) Kat. NO: CE.302011
23. 1-Bütanol, "Merck" (Almanya) Kat. NO: 101990
24. Streptozotosin (STZ), "Santa Cruz Biotechnology- Chemcruz" (ABD)
Kat No: U-9889

25. *Teucrium polium* L. bitkisi özel bir firma tarafından Balıkesir-Edremit, Kazdağlar'ı mevkisinden toplanıp, ekstrakt olarak hazırlandı.

3.1.8. Deneyde kullanılan ticari kitler

1. Rat Glutathione peroxidase (GSX) 96 ELİSA Kit, “YL Biotech” (Shangay)
Kat No: YLA0119RA
2. Rat Super Oxidase Dismutase (SOD) 96 ELİSA Kit, “YL Biotech” (Shangay) Kat No: YLA0115RA
3. RAT Insulin (INS) 96 ELİSA Kit, “Elabscience” (ABD)
Kat. No: E-EL-R2466
4. Full Automated Paraoxsanase-1 (PON-1) Enzym Activity Kit, “Rel Assay Diagnostics” (Türkiye)
5. Arylesterase (ARE) Assay Kit, “Rel Assay Diagnostics” (Türkiye)

3.2.Yöntem

3.2.1. Doku malonaldehit (MDA) düzeyi ölçümü

Kalp, böbrek, karaciğer, ve iskelet kası dokularda ki lipit peroksidlerin TBA (2-tiyobarbitürik asit) ile 100°C sıcaklığında oluşturduğu kromojenin n-bütanol ile ekstrasyonu sonucu oluşan renk şiddetinin 532 nm’de spektrofotometrik olarak ölçümü, Ohkawa ve arkadaşlarının (1979) yöntemine göre yapılmıştır.

Hesaplama:

Numune absorbansı / Standart absorbansı X Standart konsantrasyonu
(100 mg/dL) = nmol/mg doku

Çizelge 3.1. Doku MDA ölçümü ve deneyin yapılışı

	Ayıraç körü	Standart	Örnek
	0.2 ml. distile su	0.2 ml standart	0.2g.Homojenat
Sodyum dodesil sülfat	0.2 Ml	0.2 Ml	0.2 mL
Asetik asit	1.5 mL	1.5 mL	1.5 mL
Tiyobarbitürikasit(TBA)	1.5 mL	1.5 mL	1.5 mL
Distile su	0.6 mL	0.6 mL	0.6 mL
Vortekslendi.60 dk kaynatıldı ve buzlu suda soğutuldu.			
Distile su	1 mL	1 mL	1 mL
N-Bütanol / Piridin	5 mL	5 mL	5 mL
Vortekslendi 20dk 3000 rpm'de santrifüj edildi. Üst faz absorbands 532 nm'de köre karşı okundu.			

3.2.2. Plazma malonaldehit (MDA) düzeyi ölçümü

MDA'ın (Malonaldehit) TBA ayıracağı ile asidik ortamda yüksek ısının etkisi ile pembe renkli bir kompleks oluşturmaktadır, oluşan bu renk Kamal ve arkadaşlarının (1989) yöntemi ile spektrofotometre de absorbands 535 nm'de, plazma MDA düzey ölçümü yapılmıştır.

Hesaplama:

$$N_{ABS} / S_{ABS} (0,084) \times 10 \text{ nmol/ml} = \text{TBA/ml plazma}$$

Çizelge 3.2. Plazma MDA ölçümü ve deneyin yapılışı

	Numune	Standart	Kör
	0.25ml Plazma	0.25 ml Standart	0.25 ml distile su
%20Trikloroasetik asit (TCA)	2.5mL	2.5mL	2.5mL
%0.67Tiyobarbitürik asit (TBA)	1mL	1mL	1mL
Vortekslendi ve 30dk kaynatıldıktan sonra buzlu suda soğutuldu.			
N-Bütanol	4mL	4mL	4mL
Vortekslendi 35dk 3000 rpm'de santrifüj edildi. Üst faz absorbands 535nm'de köre karşı okundu.			

3.2.3. Serum lipit (TK, TC ve HDL-K) düzeylerinin ölçümü

Serum lipit (TK, TC ve HDL-K) düzeyleri, kantitatif elektrolit tayini yapılan (Fotometrik olarak) “Abbott ARCHITECT c8000” otoanalizöründe ölçüldü ve mg/dL olarak ifade edildi.

3.2.4. İnsülin enziminin düzeyinin belirlenmesi

İnsülin enzim düzeyinin tayini için “Elabscience, RAT Insulin (INS)” elisa kiti kullanılarak spektrofotometrik ölçümü yapıldı. Deneyde kullanılan bu kit, yöntem olarak Sandviç-Elisa metodunu kullanmaktadır. Kit içerisinde yer alan mikro kuyucuklu plaka RAT (INS) İnsüline özgü bir antikor ile daha önceden kaplanmıştır. Standartlar ve örnekler uygun mikro kuyucuklara ilave edilerek spesifik antikor ile kombine edilir ardından, Rat INS ve Avidin Horseradish Peroksidaz (HRP) konjugatına özgü biyotinlenmiş tespit antikorunu, her mikro plakaya ardı ardına ilave edilerek inkübe edilir. Serbest bileşenler yıkanır ve substrat çözeltileri kuyucuklara eklenir. Sadece Rat INS, biyotinlenmiş tespit antikorunu ve Avidin-HRP konjugatı içeren kuyucuklar mavi renkte görünür. Enzim-substrat reaksiyonu stop çözeltisi eklenerek sonlandırılır ve renk sarı renge döner. Optik yoğunluk (OD) 450 nm \pm 2 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülür. OD değeri Rat INS konsantrasyonu ile orantılıdır. Örneklerdeki Rat INS konsantrasyonu, numunelerin OD'sini standart eğriye kıyasla hesaplanır.

Deneye başlamadan önce, konsatre olan yıkama çözeltisi 1'e 25 oranında seyreltilir. Ardından referans standardı farklı konsantrasyonlarda seyreltilir. Biotinylated tespit çözeltisi deneyin ikinci aşamasına geçilmeden 15 dakika önce 1'e 100 oranında seyreltilir. Konsatre HRP konjugatı deneyin 4. aşamasına gelmeden 15 dakika öncesinde 1'e 100 oranında seyreltilir. Deney için 100 μ l standart ve örnek kuyucuklara eklendi, 90 dakika 37°C de inkübe edildi. Kuyucukların içerisindeki sıvılar alındı, 100 μ l Biotinylated tespit çözelti eklenerek 1 saat 37°C de inkübe edildi. Kuyucuklar içerisindeki sıvılar alınarak 3 kere yıkandı. 100 μ l HRP konjugatı eklenerek ve 30 dakika 37°C de inkübe edildi. Tekrar kuyucuklar içerisindeki sıvılar alınarak 5 kere yıkandı. Daha sonra 90 μ l substrat ayıraç eklendi ve 15 dakika 37°C'de inkübe edildi.

50 µl stop çözeltisi eklendikten sonra 450 nm’de OD değeri spektrofotometrik olarak ölçüldü ve istatistiksel olarak değerlendirildi.

3.2.5. Paraoksonaz enzim aktivitesinin ölçümü

Paraoksanaz enzim aktivitesinin belirlenmesinde, “Rel Assay Diagnostics, Full Automated Paraoksanase-1 (PON-1) Enzym Activity Kit” kullanılarak kinetik spektrofotometrede okundu. Deneyde kullanılan örneklerdeki paraoksonaz enzimi reaksiyon ortamındaki paraokson substratını hidroliz eder ve açığa çıkan ürünün absorbans artışı, absorbans spektrumuna uygun dalga boyunda kinetik olarak izlenir. Nonenzimatik hidroliz değeri, örnek değerinden çıkarılarak enzimatik aktiviteye ait net değerler ile hesaplandı. Sonuçlar dakikada bir mikromolar substratın hidrolizine eşit olan Ünite/Litre cinsinden ifade edildi. Deneyde kullanılan ayıraçlar ve deneyin yapılma aşamaları çizelge 3.3’ de verilmiştir.

Çizelge 3.3. Deneyde kullanılan ayıraçlar ve deneyin aşamaları

Örnek hacmi	25 µl
Ayıraç 1 hacmi	500 µl
Ayıraç 2 hacmi	25 µl
Dalgaboyu	412nm
Okuma yöntemi	Kinetik

Deneyin yapılışı; spektro küvetine 500 µL ayıraç 1 konuldu ve üzerine 25 µL örnek ilave edilerek karıştırıldı. Daha sonra üzerlerine 25 µL ayıraç 2 eklendi ve karıştırmaya devam edildi. Tam ekleme anında bir kronometre zaman başlatıldı. Hızlı bir şekilde spektrofotometrede 412 nm’ de absorbans değerleri alınmaya başlandı. 30. ve 150. saniyelerde absorbans değerleri not edilerek hesaplandı.

Hesaplama:

$$\text{Sonuç (U/L)} = [(150. \text{ Saniye ABS} - 30. \text{ Saniye ABS}) / 2] \times 1202,84$$

3.2.6. Arilesteraz enzim aktivitesinin ölçümü

Arilesteraz enzim aktivitesi “Rel Assay Diagnostics, Arylesterase (ARİL) Assay Kit” kullanılarak spektrofotometrik olarak tayin edildi. Deneyin yapılmasında kullanılan ayıraçlar çizelge 3.4’de verilmiştir.

Çizelge 3.4. Deney kullanılan ayıraçlar

Seyreltme örnekleri	3 µl
Ayıraç 1 hacmi	260 µl
Ayıraç 2 hacmi	10 µl
Ayıraç 3 hacmi	80 µl

Deneye başlamadan önce örneklerin kit içerisinde yer alan seyreltme çözeltisi ile 1'e 100 oranında seyreltildi. Örnekler üzerine ayıraç 1 ilave edilerek ve 548 nm'de birinci absorbans değeri ölçüldü. Son absorbans değeri ayıraç 2 ve 3. ekledikten yaklaşık 2-3 dakika sonra absorbans değeri 700 nm'de ng/ml olarak ölçülerek, istatistiksel olarak değerlendirildi.

3.2.7. Plazma süperoksit dismutaz (SOD) enziminin kantitatif ölçümü

SOD enzim aktivitesinin kantitatif tayini için "YL Biotech, Rat Super Oxidase Dismutase (SOD)" elisa kiti kullanılarak spektrofotometrik ölçümü yapıldı. Bu deney için kullanılan kit; serum, plazma, doku homojenatı, hücre kültür süpernatantlarının ve diğer biyolojik sıvıların in vitro kantitatif tayini için immunoassy sandviç enzimini içerir. Deneyde kullanılacak olan tüm örnekler, ayıraçlar ve standartlar hazırlandı. Hazırlanan örneklere daha sonra standartlar ve ELİSA çözeltileri eklenerek, reaksiyonun gerçekleşmesi için 60 dakika 37°C'de inkübe edildi. İnkübe ettikten sonra 5 kere yıkandı. Kromojen A ve kromojen B çözeltileri eklenerek renk oluşumunun gerçekleşmesi için 10 dakika 37°C'de tekrar inkübe edildi. Daha sonra oluşan reaksiyonu durdurmak için stop çözeltisi eklendi. Reaksiyonun bitiş noktasının tespit edilebilmesi için 10 dakika içerisinde 450 nm'de spektrofotometrik (Mikroplate spektrofotometre, "Biotek µQuant") olarak ölçüldü ve istatistiksel olarak değerlendirildi.

Analiz aralığı: 0,05 ng/ml - 20 ng/ml

Hassaslık: 0,016 ng/ml

3.2.8. Plazma glutatyon peroksidaz (GSH-Px) enziminin kantitatif ölçümü

GSH-Px enzim aktivitesinin kantitatif tayini için "YL Biotech, Rat Glutathione peroxidase (GSH-Px)" elisa kiti kullanılarak spektrofotometrik ölçümü yapıldı. Bu deney için kullanılan kit; serum, plazma, doku homojenatı, hücre kültür

süpernatantlarının ve diğer biyolojik sıvıların in vitro kantitatif tayini için immunoassay sandiviç enzimini içerir. Deneyde kullanılacak olan tüm örnekler, ayıraçlar, ve standartlar hazırlandı. Hazırlanan örneklere daha sonra standartlar ve ELİSA çözeltileri eklenerek ve reaksiyonun gerçekleşmesi için 60 dakika 37°C’de inkübe edildi. İnkübe ettikten sonra 5 kere yıkandı. Kromojen A ve kromojen B çözeltileri eklenerek renk oluşumunun gerçekleşmesi için 10 dakika 37°C’de tekrar inkübe edildi. Daha sonra oluşan reaksiyonu durdurmak için stop çözeltisi eklendi. Reaksiyonun bitiş noktasının tespit edilebilmesi için 10 dakika içerisinde 450 nm’de spektrofotometrik (Mikroplate spektrofotometre, “Biotek µQuant”) olarak ölçüldü ve istatistiksel olarak değerlendirildi.

Analiz aralığı: 0,5 ng/ml – 200 ng/ml

Hassaslık: 0,24 ng/ml

3.2.9. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme için SPSS (Statistical Packages of Social Sciences for Windows Standart Version 23.0) paket programı kullanıldı. Veriler aritmetik ortalama (ort) ± ortalamanın standart hatası (SEM) olarak verildi. Gruplar arasındaki farkı karşılaştırmak için Kruskal Wallis testi yapılarak p<0,05 olanlara Mann-Whitney U testi uygulandı. Testlerde p<0,05 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Yem, Sıvı, Vücut Ağırlığı Değerleri

Kontrol+*Teucrium polium* L. ekstraktı (K+TPE) grubu, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, yem kullanımı (sırasıyla $26,2 \pm 1,1$ g/24s ve $23,4 \pm 0,6$ g/24s), sıvı tüketimi (sırasıyla $44,8 \pm 1,3$ mL/24s ve $42,1 \pm 1,2$ mL/24s) ve vücut ağırlıkları (sırasıyla $288,25 \pm 4,5$ g ve $279,25 \pm 10,9$ g) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmadı.

Diyabet grubu, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yem kullanımı (sırasıyla $30,9 \pm 0,7$ g/24s ve $23,4 \pm 0,6$ g/24s, $p < 0,01$) ve sıvı tüketimi (sırasıyla $88 \pm 1,2$ mL/24s ve $42,1 \pm 1,2$ mL/24s; $p < 0,01$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanırken, vücut ağırlıkları (sırasıyla $298 \pm 4,5$ g ve $279,25 \pm 10,9$) arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmadı.

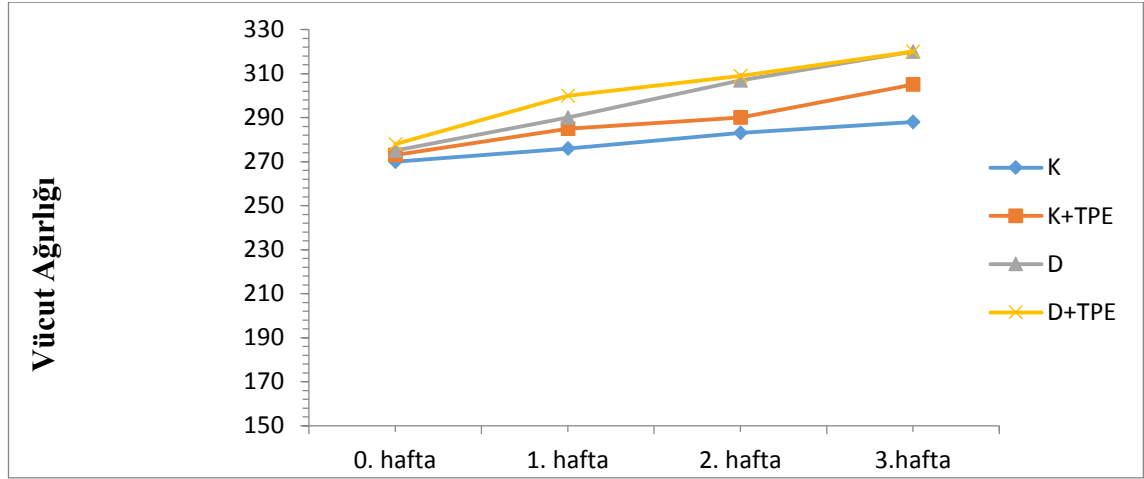
Diyabet+*Teucrium polium* L. ekstraktı (D+TPE) grubu, diyabet grubu ile karşılaştırıldığında yem kullanımı (sırasıyla $32,3 \pm 0,7$ g/24s ve $30,9 \pm 0,7$ g/24s) sıvı tüketimi (sırasıyla $84,7 \pm 1,1$ mL/24s ve $88 \pm 1,2$ mL/24s) ve vücut ağırlıkları (sırasıyla $301,75 \pm 8,6$ g ve $298 \pm 4,5$ g), arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmadı (Şekil 4.1, Çizelge 4.1).

Glikoz ve İnsülin Değerleri

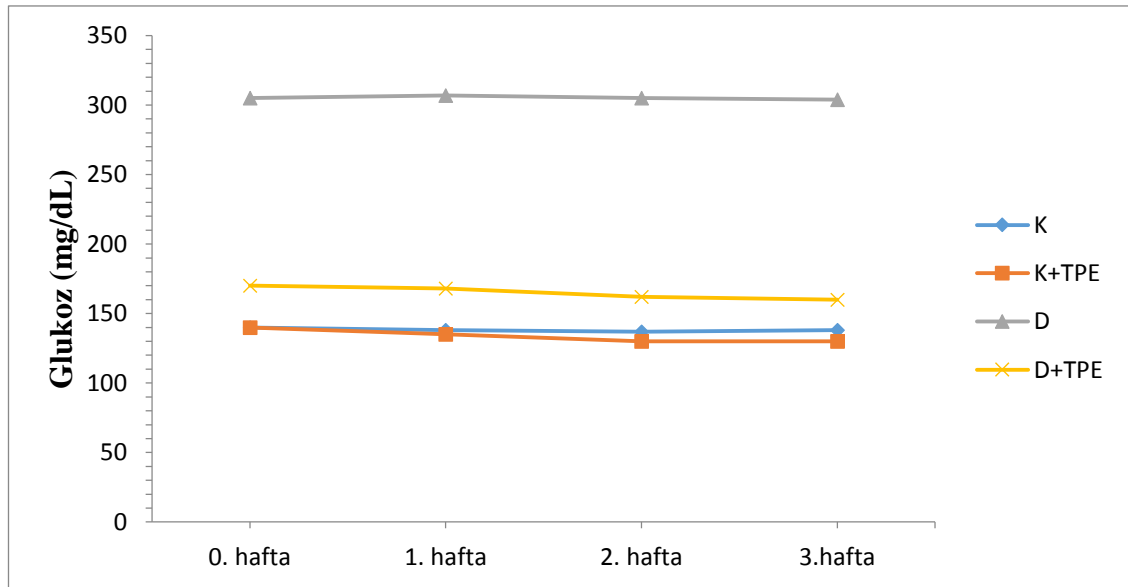
Kontrol+*Teucrium polium* L. ekstraktı (K+TPE) grubu, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında kan glikoz (sırasıyla $133,7 \pm 9,27$ mg/dL ve $138,3 \pm 11,10$ mg/dL) ve serum insülin (sırasıyla $1,83 \pm 0,23$ ng/mL ve $1,83 \pm 0,17$ ng/mL) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı.

Diyabet grubu, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında kan glikoz (sırasıyla $305,25 \pm 49,85$ mg/dL ve $138,3 \pm 11,10$ mg/dL; $p < 0,01$) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanırken, serum insülin değerlerinde (sırasıyla $0,69 \pm 0,27$ ng/mL ve $1,83 \pm 0,17$ ng/mL; $p < 0,01$) istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı.

Diyabet+*Teucrium polium* L. ekstraktı (D+TPE) grubu, diyabet grubu ile karşılaştırıldığında kan glikoz düzeylerinde (sırasıyla $165 \pm 33,68$ mg/dL ve $305,2 \pm 49,85$ mg/dL; $p < 0,01$) istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanırken, serum insülin düzeylerinde (sırasıyla $0,692 \pm 0,27$ ng/mL ve $0,658 \pm 0,21$ ng/mL) ise istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmedi (Şekil 4.2, Çizelge 4.1).



Şekil 4.1. Kontrol (K), Kontrol+*Teucrium polium* L. ekstraktı (K+TPE), Diyabet (D), Diyabet+*Teucrium polium* L. ekstraktı (D+TPE) gruplarında 3 haftalık periyotta meydana gelen vücut ağırlığı değişimi.



Şekil 4.2. Kontrol (K), Kontrol+*Teucrium polium* L. ekstraktı (K+TPE), Diyabet (D), Diyabet+*Teucrium polium* L. ekstraktı (D+TPE) gruplarında 3 haftalık periyotta meydana gelen kan glikoz değişimi.

Çizelge 4.1. Kontrol (K), Kontrol+*Teucrium polium* L. ekstraktı (K+TPE), Diyabet (D), Diyabet+*Teucrium polium* L. ekstraktı (D+TPE) gruplarında yem, sıvı alımı, vücut ağırlığı, glikoz ve insülin değerleri (Ort ± SEM).

Parametreler	K	K+TPE	D	D+TPE
Yem alımı (g/24s)	23,4 ± 0,6	26,2 ± 1,1	30,9 ± 0,7 ^{a**}	32,3 ± 0,7
Sıvı alımı (mL/24s)	42,1 ± 1,2	44,8 ± 1,3	88 ± 1,2 ^{a**}	84,7 ± 1,1
Vücut ağırlığı (g)	279,25 ± 10,9	288,25 ± 4,5	298 ± 4,5	301,75 ± 8,6
Glikoz (mg/dL)	138,3 ± 11,10	133,7 ± 9,27	305,25 ± 49,85 ^{a**}	165 ± 33,68 ^{b**}
İnsülin (ng/mL)	1,83 ± 0,17	1,83 ± 0,23	0,658 ± 0,27 ^{a**}	0,692 ± 0,21

^a : Kontrol grubu ile karşılaştırma. ^b : Diyabet grubu ile karşılaştırma, İstatistiksel anlamlılık düzeyi: * p< 0.05, **p< 0.01

Lipit Değerleri

Kontrol+*Teucrium polium* L. ekstraktı (K+TPE) grubu, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında serum total kolesterol (TK) (sırasıyla 56 ± 5,12 mg/dL ve 58,6 ± 2,83 mg/dL), serum trigliserit (sırasıyla 17,9 ± 3,21 mg/dL ve 18,6 ± 2,76 mg/dL) ve serum HDL-kolesterol (sırasıyla 46,91 ± 6,72 mg/dL ve 50,73 ± 3,18 mg/dL) düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gözlenmedi.

Diyabet grubu, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında serum TK (sırasıyla 71,9 ± 5,43mg/dL ve 58,6 ± 2,83 mg/dL; p<0,01) ve serum TG (sırasıyla 85,3 ± 10,83mg/dL ve 18,6 ± 2,76mg/dL; p<0,01) düzeylerinde anlamlı bir artış saptanırken, serum HDL-K (sırasıyla 44,35 ± 4,48mg/dL ve 50,73 ± 3,18mg/dL; p<0,01) düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalış gözlemlendi.

Diyabet+*Teucrium polium* L. ekstraktı (D+TPE) grubu, diyabet grubu ile karşılaştırıldığında serum TK (sırasıyla 61,2 ± 4,10mg/dL ve 71,9 ± 5,43mg/dL; p<0,01) ve serum TG (sırasıyla 70,4 ± 6,59mg/dL ve 85,3 ± 10,83mg/dL; p<0,01) düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanırken, serum HDL-K (sırasıyla 45,96 ± 4,28mg/dL ve 44,35 ± 4,48mg/dL) düzeylerinde ise istatistiksel olarak bir anlam saptanmadı (Çizelge 4.2).

Çizelge 4.2. Kontrol (K), *Teucrium polium* L. ekstraktı (K+TPE) Kontrol+ Diyabet (D), Diyabet+ *Teucrium polium* L. ekstraktı (D+TPE) gruplarında total kolesterol (TK), trigliserit (TG) ve HDL-Kolesterol seviyeleri (HDL-K) (Ort ± SEM)

Parametreler	K	K+TPE	D	D+TPE
Total Kolesterol (mg/dL)	58,6±2,83	56±5,12	71,9±5,43 ^{a**}	61,2±4,10 ^{b**}
Trigliserit (mg/dL)	18,6±2,76	17,9±3,21	85,3±10,83 ^{a**}	70,4±6,59 ^{b**}
HDL-Kolesterol (mg/dL)	50,73±3,18	46,91±6,72	44,35±4,48 ^{a**}	45,96±4,28

^a : Kontrol grubu ile karşılaştırma. ^b : Diyabet grubu ile karşılaştırma, İstatistiksel anlamlılık düzeyi: * p< 0.05, **p< 0.01

SOD Değerleri

Kontrol+*Teucrium polium* L. ekstraktı (K+TPE) grubu, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, plazma SOD düzeylerinde (sırasıyla 1,368 ± 0,22 ng/mL ve 0,875 ± 0,24 ng/mL; p<0,01) anlamlı bir artış bulundu. Diyabet grubu, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında plazma SOD düzeylerinde (sırasıyla 1,286 ± 0,09 ng/mL ve 0,875 ± 0,24 ng/mL; p<0,01) istatistiksel olarak anlamlı bir artış bulundu. Diyabet+ *Teucrium polium* L. ekstraktı (D+TPE) grubu, diyabet grubu ile karşılaştırıldığında plazma SOD düzeylerinde (sırasıyla 1,352 ± 0,13ng/mL ve 1,286 ± 0,09 ng/mL) anlamlı bir değişiklik saptanmadı (Çizelge 4.3).

GSH-Px Değerleri

Plazma GSH-Px düzeylerinde; Kontrol+*Teucrium polium* L. ekstraktı (K+TPE) grubu, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında GSH-Px düzeylerinde (sırasıyla 10,727 ± 1,21ng/mL ve 8,031 ± 1,02ng/mL; p<0,01) istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmıştır. Diyabet grubu, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında GSH-Px (sırasıyla 12,708 ± 2,13ng/mL ve 8,031 ± 1,02ng/mL; p<0,01) düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmıştır. Diyabet+ *Teucrium polium* L. ekstraktı (D+TPE) grubu, diyabet grubu ile karşılaştırıldığında (sırasıyla 11,88 ± 2,06ng/mL ve 12,708 ± 2,13ng/mL) istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmadı (Çizelge 4.3).

PON1 ve ARE Değerleri

Kontrol+*Teucrium polium* L. ekstraktı (K+TPE) grubu, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, PON1 aktivitesinde (sırasıyla 170,55 ± 18,82 Ü/L ve 138,2 ± 19,08

Ü/L; p<0,05) istatistiksel olarak az anlamlı artış saptandı ve ARE aktivitesinde (sırasıyla 148,68 ± 20,40 Ü/L ve 140,48 ± 6,40 Ü/L; p<0,005) istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlemlendi. Diyabet grubu, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında PON1 aktivitesinde (sırasıyla 53,71 ± 9,42 Ü/L ve 138,2 ± 19,08 Ü/L; p<0,01) ve ARE aktivitesinde (sırasıyla 62,683 ± 6,32 Ü/L ve 140,48 ± 6,40 Ü/L; p<0,01) istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı. Diyabet+ *Teucrium polium* L. ekstraktı (D+TPE) grubu, diyabet grubu ile karşılaştırıldığında PON1 aktivitesinde (sırasıyla 56,09 ± 12,45 Ü/L ve 53,71 ± 9,42 Ü/L) istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlemlenmedi ve ARE aktivitesinde (sırasıyla 147,1 ± 14,63 Ü/L ve 62,683 ± 6,32; p<0,01) istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlemlendi (Çizelge 4.3.).

Çizelge 4.3. Kontrol (K), Kontrol+*Teucrium polium* L. ekstraktı (K+TPE) Kontrol+Diyabet (D), Diyabet+ *Teucrium polium* L. ekstraktı (D+TPE) gruplarında plazma süperoksit dismutaz (SOD), plazma glutatyon peroksidaz (GSH-Px), paraoksonaz(PON1) ve Arilesteraz (ARE) aktivitesi değişimi (Ort ± SEM)

Parametreler	K	K+ TPE	D	D+TPE
Tüm Kan GSH-Px (ng/mL)	8,031±1,02	10,727±1,21 ^{a**}	12,708±2,13 ^{a**}	11,88±2,06
Tüm Kan SOD (ng/mL)	0,875±0,24	1,368±0,22 ^{a**}	1,286±0,09 ^{a**}	1,352±0,13
PON-1 (Ü/L)	138,2±19,08	170,55±18,82 ^{a*}	53,71±9,42 ^{a**}	56,09±12,45
ARE (Ü/L)	140,48±6,40	148,68±20,40 ^{a*}	62,683±6,32 ^{a**}	147,1±14,63 ^{b**}

^a : Kontrol grubu ile karşılaştırma. ^b : Diyabet grubu ile karşılaştırma, İstatistiksel anlamlılık düzeyi: * p< 0.05, **p< 0.01

Doku MDA Değerleri

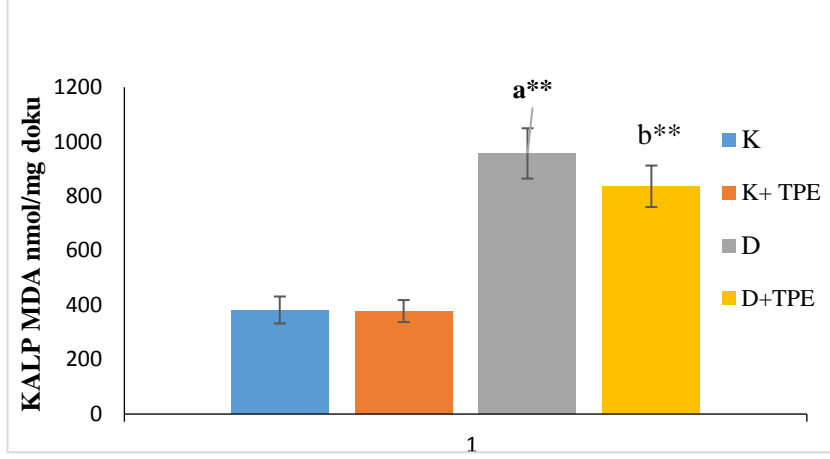
Kontrol+*Teucrium polium* L. ekstraktı (K+TPE) grubu, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında (sırasıyla 358,83 ± 31,9 /mg doku ve 364,45 ± 16,4 nmol/mg doku) kas doku MDA düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmadı. Karaciğer doku MDA düzeylerinde (sırasıyla 458,57 ± 32,5 nmol/mg doku ve 461,34 ± 35,2 nmol/mg doku) istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlemlenmedi. Böbrek doku MDA (sırasıyla 455,36 ± 51,8 nmol/mg doku ve 509,17 ± 45,4 nmol/mg doku; p<0,05) istatistiksel olarak az anlamlı bir azalış gözlemlenmiştir. Kalp doku MDA düzeylerinde (sırasıyla 378,18 ± 40,4 nmol/mg doku ve 382,16 ± 49,5 nmol/mg doku) istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlemlenmedi.

Diyabet grubu, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında kalp dokusunda (sırasıyla $956,9 \pm 92,4$ nmol/mg doku ve $382,16 \pm 49,5$ nmol/mg doku; $p < 0,01$), böbrek dokusunda (sırasıyla $809,4 \pm 92,5$ nmol/mg doku ve $509,17 \pm 45,44$ nmol/mg doku; $p < 0,01$), kas dokusunda (sırasıyla $1291,2 \pm 248,3$ nmol/mg doku ve $364,45 \pm 16,4$ nmol/mg doku; $p < 0,01$) ve karaciğer dokusunda (sırasıyla $853,85 \pm 89,5$ nmol/mg doku ve $461,34 \pm 35,2$ nmol/mg doku; $p < 0,01$) MDA düzeylerinde saptanan artış istatistiksel olarak anlamlı olarak belirlenmiştir.

Diyabet+*Teucrium polium* L. ekstraktı (D+TPE) grubu, diyabet grubu ile karşılaştırıldığında göre kalp dokusunda (sırasıyla $836,3 \pm 76,2$ nmol/mg doku ve $956,9 \pm 92,8$ nmol/mg doku; $p < 0,01$), kas dokusunda (sırasıyla $638,95 \pm 52,0$ nmol/mg doku ve $1291,2 \pm 248,3$ nmol/mg doku; $p < 0,01$) ve karaciğer dokusunda (sırasıyla $725,47 \pm 117,6$ nmol/mg doku ve $853,85 \pm 89,5$ nmol/mg doku; $p < 0,05$) ve böbrek dokusunda (sırasıyla $681,2 \pm 108,4$ nmol/mg doku ve $809,4 \pm 92,5$ nmol/mg doku; $p < 0,05$) MDA düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmıştır (Şekil 4.3, Şekil 4.4, Şekil 4.5, Şekil 4.6, Çizelge 4.4).

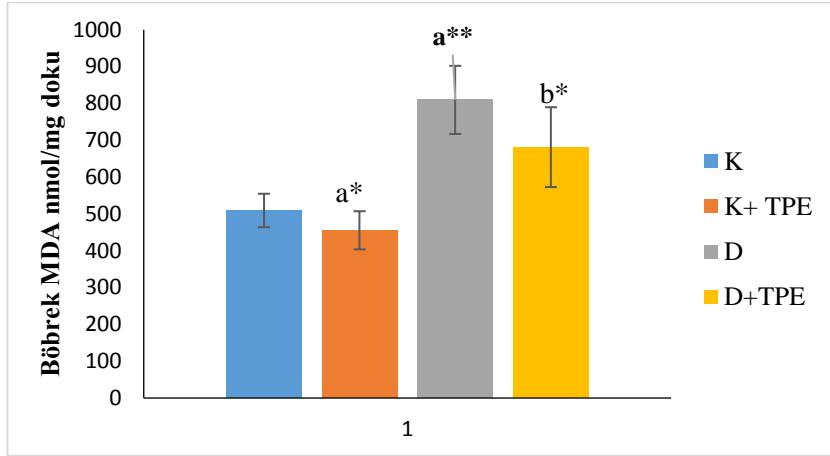
Plazma MDA Değerleri

Kontrol+*Teucrium polium* L. ekstraktı (K+TPE) grubu, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında (sırasıyla $8,4 \pm 1,25$ nmol/mL ve $8,7 \pm 0,60$ nmol/mL) plazma MDA düzeylerinde anlamlı bir değişiklik saptanmadı. Diyabet grubu, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında plazma MDA düzeylerinde (sırasıyla $11,3 \pm 1,0$ nmol/mL ve $8,7 \pm 0,60$ nmol/mL; $p < 0,01$) anlamlı bir artış saptanırken, diyabet+ *Teucrium polium* L. ekstraktı (DM+TPE) grubu, diyabet grubu ile karşılaştırıldığında (sırasıyla $7,4 \pm 0,8$ nmol/mL ve $11,3 \pm 1,0$ nmol/mL; $p < 0,01$) ise diyabet grubuna göre anlamlı bir azalma saptandı (Şekil 4.7, Çizelge 4.4).



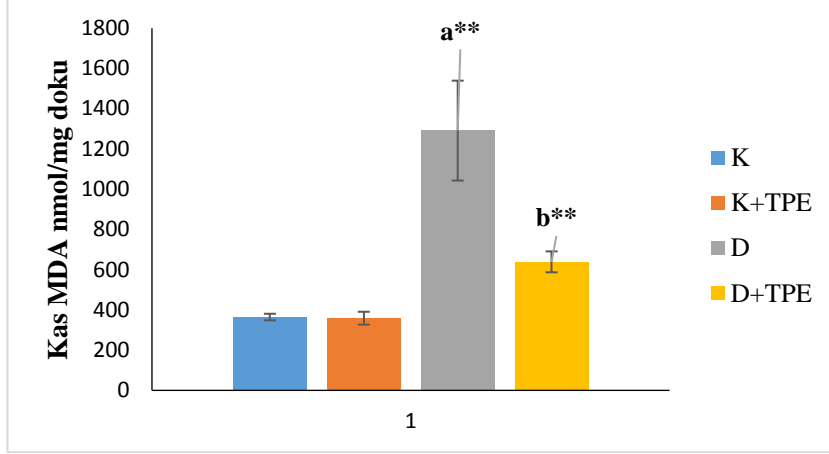
Şekil 4.3. Kontrol (K), Kontrol+ *Teucrium polium* L. ekstraktı (K+TPE) , Diyabet (D), Diyabet+*Teucrium polium* L. ekstraktı (D+TPE) gruplarında Kalp MDA Düzeyleri.

^a : Kontrol grubu ile karşılaştırma ^b : Diyabet grubu ile karşılaştırma. İstatistiksel anlamlılık düzeyi: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$



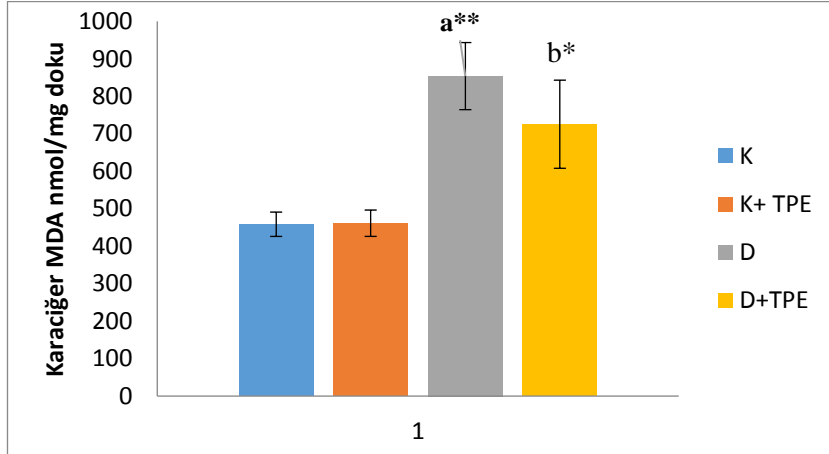
Şekil 4.4. Kontrol (K), Kontrol+*Teucrium polium* L. ekstraktı (K+TPE), Diyabet (D), Diyabet+*Teucrium polium* L. ekstraktı (D+TPE) gruplarında Böbrek MDA Düzeyleri.

^a : Kontrol grubu ile karşılaştırma ^b : Diyabet grubu ile karşılaştırma. İstatistiksel anlamlılık düzeyi: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$



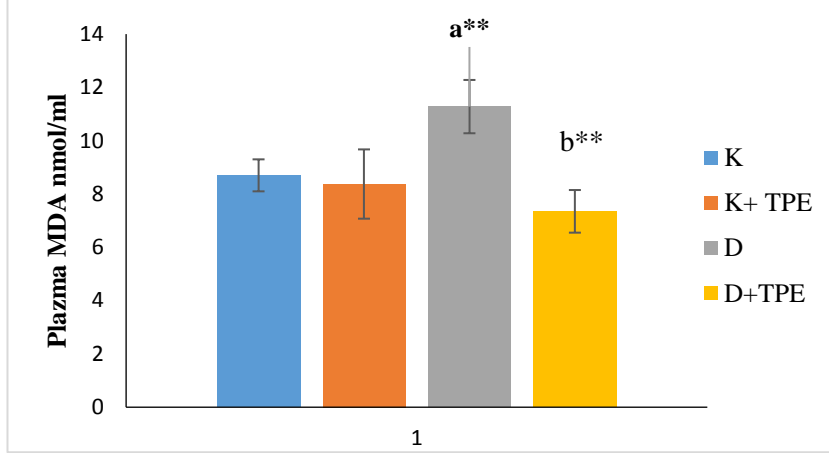
Şekil 4.5. Kontrol (K), Kontrol+*Teucrium polium* L. ekstraktı (K+TPE), Diyabet (D), Diyabet+*Teucrium polium* L. ekstraktı (D+TPE) gruplarında Kas MDA Düzeyleri.

^a : Kontrol grubu ile karşılaştırma ^b : Diyabet grubu ile karşılaştırma. İstatistiksel anlamlılık düzeyi: * p< 0.05, **p< 0.01



Şekil 4.6. Kontrol (K), Kontrol+*Teucrium polium* L. ekstraktı (K+TPE), Diyabet (D), Diyabet+*Teucrium polium* L. ekstraktı (D+TPE) gruplarında Karaciğer MDA Düzeyleri.

^a : Kontrol grubu ile karşılaştırma ^b : Diyabet grubu ile karşılaştırma. İstatistiksel anlamlılık düzeyi: * p< 0.05, **p< 0.01



Şekil 4.7. Kontrol (K), Kontrol+*Teucrium polium* L. ekstraktı (K+TPE), Diyabet (D), Diyabet+*Teucrium polium* L. ekstraktı (K+TPE) gruplarında Plazma MDA Düzeyleri.
^a : Kontrol grubu ile karşılaştırma ^b : Diyabet grubu ile karşılaştırma. İstatistiksel anlamlılık düzeyi: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

Çizelge 4.4. Kontrol (K), Kontrol+*Teucrium polium* L. ekstraktı (K+TPE), Diyabet (D), Diyabetik+ *Teucrium polium* L. ekstraktı (D+TPE) gruplarında Kalp, Kas, Karaciğer ve Böbrek Doku ve Plazma Malondialdehit düzeyleri (MDA) (Ort ± SEM).

Parametreler	K	K+ TPE	D	D+TPE
Kalp MDA (nmol/mg doku)	382,16±49,5	378,18±40,4	956,9±92,4 ^{a**}	836,3±76,2 ^{b**}
Böbrek MDA (nmol/mg doku)	509,17±45,4	455,36±51,8 ^{a*}	809,4±92,5 ^{a**}	681,2±108,4 ^{b*}
Kas MDA (nmol/mg doku)	364,45±16,4	358,83±31,9	1291,2±248,3 ^{a**}	638,95±52,0 ^{b**}
Karaciğer MDA (nmol/mg doku)	461,34±35,2	458,57±32,5	853,85±89,5 ^{a**}	725,47±117,6 ^{b*}
Plazma MDA (nmol/ mL)	8,7±0,6	8,4±1,3	11,3±1,0 ^{a**}	7,4±0,8 ^{b**}

^a : Kontrol grubu ile karşılaştırma ^b : Diyabet grubu ile karşılaştırma. İstatistiksel anlamlılık düzeyi: * p< 0.05, **p< 0.01

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Diyabetes mellitus, sıkça görülen kronik bir sağlık sorunudur ve hastalığın ilerleyen dönemlerinde çeşitli komplikasyonların oluşması kaçınılmazdır (Pandey ve ark. 1995, Pandey ve Mackness 2009, Oubre ve ark. 1997). Tip 2 diyabetik hastalarda hastalığın ortaya çıkmasına neden olan insülin direnci/insülin salgısındaki göreceli azalma hem açlık hem de tokluk dönemlerinde plazma glukoz değerlerinin yüksek kalmasına yol açmaktadır. Günümüzde Tip 2 diyabette glisemik kontrolü sağlamak üzere farklı antidiyabetik ilaçlar kullanılmaktadır. Örneğin sülfonilüreler gibi ajanlar pankreatik adacıktan insülin salgılanmasını uyararak glikoz kullanımının arttırılmasını sağlar. Metformin gibi ilaçlar karaciğerde glukoneojenezisi azaltarak etki gösterirken α -glukosidaz inhibitörleride gastrointestinal sistemden glikoz emilimini engelleyerek etki gösterirler. Ancak, bu tedavilerin tümü sınırlı etkiye sahip olmakla birlikte çeşitli yan etkileri de bulunmaktadır. Bu durum diyabet tedavisinde halkın bitkisel kaynakları tercih etmelerine neden olduğu gibi bilim adamlarını da bu konuda daha çok araştırma yapmaya yönlendirmiştir. Bitkiler doğal antioksidan kaynaklarıdır ancak bu özelliklerinden dolayı sınırsız bir kullanımları söz konusu olmayıp dikkatli kullanılması gerekmektedir. Deneysel olarak oluşturulmuş diyabet modelleri bu çalışmalar için oldukça uygundur.

Bu çalışmada STZ-Nikotinamid ile deneysel olarak oluşturulmuş tip 2 diyabetli sıçanlarda; kan glikoz ve serum TK, TG, düzeylerinde, sıvı, yem alımında anlamlı artış gözlenirken, insülin düzeylerinde görülen anlamlı azalma diyabet tablosunu yansıtan bulgular olarak değerlendirildi.

Çalışmamızda D+TPE alan grupta, kan glikoz düzeyinde anlamlı azalma saptanırken serum insülin düzeylerinde anlamlı azalış saptanmadı. Esmaeili ve Yazdanparast (2004) STZ ile diyabet oluşturulmuş sıçanlarda *T. polium* ekstraktının izole pankreas dokusu üzerine etkisini araştırmışlardır. Araştırmacılar sıçanlara *T. polium* ekstraktını 6 hafta süre ile kg başına 0.5 g olarak verdiklerinde, *T. polium*'un sıçan pankreasında insülinotropik etki gösterdiğini aynı zamanda kan glikozunda azalma yani antihiperглиsemik etkisini saptamışlardır (Esmaeili ve Yazdanparast 2004).

Ardestani ve arkadaşları (2008) STZ ile diyabet oluşturulmuş sıçanlarda İran bölgesinde yetişen *T. polium* bitki ekstaktının pankreas dokusu üzerine antioksidan etkisini araştırmışlardır. Araştırmacılar STZ'nin tahrip ettiği pankreas dokusunu *T. polium* bitki ekstraktının rejenere ettiğini ve buna bağlı olarak insülin düzeyinde artış ve kan glikoz düzeyinde azalma saptadıklarını belirtmişlerdir (Ardestani ve ark. 2008). Son zamanlarda, *T. polium*'un sıvı kromatografisi ile analizinde kafeik asit, ferulik asit ve quercetin gibi fenolik bileşiklerin varlığı saptanmıştır (Ohnishi ve ark. 2004). Bağımsız araştırmalarda da, bu bileşikler grubunun antidiyabetik etkileri gösterilmiştir. (Ohnishi ve ark. 2004, Jung ve ark. 2006, Esmaeili ve ark. 2018, Zabihi ve ark. 2018). Özer ve arkadaşları (2018) da kaz dağlarından topladıkları *T. polium*' un dekoksasyon ve infüzyon yöntemiyle fenolik bileşiklerini ve antioksidan aktivitesini saptamışlardır. Fumarik asit, luteolin-7-O-glikozit, pelargonin ve luteolin-5-O-glikozit düzeylerinin daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Bu ajanların çoğu serbest radikal temizleyiciler ve / veya enzim modülatörleri gibi davranırlar (Pietta ve ark. 1998). STZ ile diyabet oluşturulmuş sıçanların pankreas beta hücrelerinde; *T. polium* ham ekstaktının oksidatif hasarın etkisini azalttığını belirtmişlerdir.

Çalışmamızda D+TPE grubunda kan glikozunda gözlenen azalma bu araştırmacılar ile benzer doğrultudadır. Ancak insülin düzeylerinde saptadığımız azalış istatistiksel olarak anlamlı olmayıp bu çalışmalardan farklılık göstermektedir. İnsülin düzeyindeki bu bulgu ekstraktın veriliş yöntemi, süresi ve veriliş miktarındaki farklılıktan kaynaklanabilir. Bu sonuçlarımıza göre TPE diyabetik sıçanlarda antihiperглиsemik etki göstermiştir. İnsülin düzeyinde gözlenen artış da bu azalmaya katkıda bulunabileceği gibi *T. polium* bitki ekstaktının metabolik olarak etki göstermiş olabilir.

Genel olarak diyabetli kişilerde görülen mikrovasküler komplikasyonlar, yüksek glikoz ve lipit seviyelerine uzun süre maruz kalmadan kaynaklanır. Hiperглиsemi nedeni ile serbest radikal düzeyindeki artışlar ve bu serbest radikallerin membran yapısında bulunan yağ asitleri ve kolesterolün doymamış bağları ile tepkimeye girmesi lipit peroksidasyonuna sebep olabilir. Özellikle Tip 2 diyabetli bireylerle yapılan çalışmalarda diyabetik komplikasyonlardan sadece glikozun sorumlu olmadığını göstermektedir. Aksine sorumluluğun; dislipidemi, obezite, hipertansiyon, inflamasyon

ve insülin direnci gibi faktörlerin yağ dokusu, yağ asidi metabolizması üzerinde etkisi olduğu sonuçta da nefropati, retinopatinin ve nöropatinin başlamasına ve ilerlemesi kaçınılmaz görünmektedir.

Bu çalışmada D grubunda K grubuna göre serum TK ve serum TG düzeylerinde anlamlı bir artış saptanırken D+TPE grubunda serum TK ve serum TG düzeylerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Tip 2 diyabette hiperglisemi ve insülin direncine cevap olarak artmış hepatik lipogenez ve yağ asidi metabolizması dislipidemiye katkıda bulunan bir faktördür. Tüm bu faktörler ise kardiovasküler komplikasyonlara neden olabilir. Yapılan çalışmalarda da Tip 2 diyabetli hastalarda düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol (LDL-K), TG ve TK düzeylerinin genelde yüksek seyrettiği belirtilmiştir (Stephanie ve ark. 2019). D+TPE grubunda TK ve TG düzeylerinde saptadığımız azalma *T. polium*'un antihiperlipidemik etkisinin olduğunu göstermektedir. *T. polium* flavonoidler yönünden çok zengindir ve flavonoidlerinde bağırsaktan lipit absorpsiyonunu azaltma yönünde etkileri vardır. Yine *T. polium*'un antihiperlipidemik etkisi karaciğer ve yağ dokusu üzerinde lipolitik özelliğinden de kaynaklanabilir (Sheweita ve ark. 2016, Taş ve ark. 2018).

Lipit peroksidasyonu, kronik diyabetin karakteristik özelliklerinden biri olup, hücre membranının çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidatif bir değişimidir. Lipit peroksidasyonunun son ürünü olan MDA'nın diyabetik koşulda arttığı pek çok çalışmada belirtilmiştir. Bu çalışmada D grubu sıçanlarda plazma ve doku MDA düzeylerinde gözlenen anlamlı artış oksidatif stres bulgularını destekler sonuçlardır. Plazma ve doku MDA düzeylerindeki artış bu çalışmada gösterildiği gibi hiperlipidemi ve hiperglisemi tablosunun yanı sıra antioksidan savunmanın yetersiz kalmasında ayrıca bir katkı sağlamış olabilir (Sabari ve ark. 2002, Taş ve ark. 2007,2005, Çelikler ve ark. 2009). D+TPE grubunda hem plazma hem de doku MDA düzeylerinde saptanan azalma *T. polium*'un diyabetik koşulda oluşan serbest radikalleri ortamdaki temizleme yönünde kuvvetli bir antioksidan aktiviteye sahip olduğunu göstermektedir.

SOD, GSH-Px ve KAT gibi antioksidan enzimler, ortamdaki serbest radikalleri temizleme yönünde etki gösterirler. Diyabette antioksidan savunma sistemi

zayıfladığında ya da antioksidan enzim seviyeleri azaldığında oluşan serbest radikaller hücre yapılarını bozarlar ve farklı bir çok hastalıkların oluşmasına da katkı sağlarlar (Durrington 1989, Miller ve Miller 1975). Günümüzde araştırmacıların öne sürdükleri antioksidan hipotezi, antioksidanların oksidatif hasarı önlemeleri ve antioksidanların diyetten alınımının artmasına bağlı olarak kronik hastalık oluşma risklerinin azalacağıdır. Bu nedenle doğal antioksidan kaynağı besinler artık halk tarafından daha çok tercih edilmektedir. Bu yüzden meyve ve sebzelerden zengin diyetle beslenmek oksidatif stresin neden olabileceği hastalıklara karşı (kanser, kardiovasküler hastalıklar gibi) koruma sağlamaktadır (Benavente ve ark. 2000).

Vücuda oksidan sistem ile antioksidan sistemle arasında bir denge bulunur. Diyabetik koşulda SOD, KAT, GSH-Px enzim aktivitelerinde ya da düzeylerinde artma, azalma ya da bir değişiklik olmadığını belirten çalışmalar vardır (Taş ve ark. 2018,2011,2007) . Bu çalışmada D grubunda plazma GSH-Px ve SOD antioksidan enzim düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı. Enzim düzeylerinde saptanan artış diyabetik koşulda artmış serbest radikallere yanıt olarak gelişmiştir olabilir ki bu durumu MDA düzeylerinde bulunan artış desteklemektedir. Bu sonuçlar bize *T. polium* ekstresinin diyabetik koşulda antioksidan enzim düzeylerini arttırdığı ve diyabette oksidatif strese karşı korunmada iyi bir savunma oluşturabileceği fikrini oluşturmuştur.

GSH-Px ve SOD düzeyleri K+TPE grubunda anlamlı artış göstermiştir. Bu sonuçlar TPE ekstraktının sağlıklı bireylerde antioksidan olarak bu enzimleri transkripsiyonel düzeyde sentezini arttırmasından kaynaklanabilir. Dolayısıyla sağlıklı bireylerde güçlü koruyucu etki gösterdiği söylenebilir. Ancak D+TPE grubunda bu enzim düzeylerinde anlamlı bir değişiklik saptanmamasının nedeni *T. polium* ekstresinin veriliş süresine bağlı gelişmiş bir cevap olabileceği düşünüldü.

Yine antioksidan savunma sistemlerinden olan PON1 ve ARE gerek diyabette gerekse normal koşullarda lipoproteinlerin peroksidasyonu önlemede rol oynayan bir antioksidan enzimdir (Mackness ve ark. 1998, Jamor 2018). PON1 ve/veya ARE aktivitesinde diyabetik koşulda azalma olduğu pek çok çalışmada belirtilmiştir (Girotti 1985, Patel ve ark. 1990). Diyabet, hiperlipidemi ve koroner kalp hastalığı gibi

durumlarda PON1 ve ARE aktivitelerinde azalma saptanmıştır. Diyabetli hastalarda hiperglisemiye bağlı olarak HDL'nin glikasyonunda bir artış olduğu ve bu durumunda PON1 aktivitesindeki azalmadan sorumlu olabileceği belirtilmiştir (Ferreira ve ark. 1999). Yine yapılan çalışmalarda diyabetli hastalarda HDL' de kompozisyonel olarak değişimler meydana geldiği için PON1'in HDL'ye bağlanmasında değişikliklerin olabileceği yine PON1'de konformasyonel bir değişiklik meydana geldiği belirtilmektedir (Mackness ve ark. 1998, Abbott ve ark. 1995). Bu çalışmada, D grubu sıçanlarında serum PON1 ve ARE aktivitesindeki istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı. D+TPE alan grupta PON1'de aktivitelerinde anlamsız bir artış ve ARE aktivitelerinde anlamlı ise artış saptandı. D grubunda PON1 ve ARE aktivitesinde azalma saptanması daha önce yapılan çalışmalarla uyumludur. Hiperglisemi, HDL'nin glikasyonunun artmasına neden olan bir faktördür ve bu durum PON1 ve ARE aktivitesinde azalmaya neden olabilir. Ayrıca PON1 ve ARE aktivitesini inhibe eden diğer bir faktör diyabette lipit peroksidasyonunun ürünlerindeki artış olabilir (Tsuzura ve ark. 2004). ARE enzim kütlesini gösteren parametredir. Diyabette ARE aktivitesinde saptanan azalmanın sebebi nükleik materyal düzeyinde olabileceği gibi transkripsiyonel faktörlerin oksidatif modifikasyonu sonucu da olabilir veya glikasyona bağlı olarak da gelişebilir. Enzim aktivitelerindeki bu azalış diyabette koroner arter hastalığının oluşma riskini arttırabilir (Wegner ve ark. 2011). Gerek K +TPE ve gerekse D+TPE alan grupta ARE aktivitesindeki artış *T. polium*'un enzim sentezini arttırma yönünde güçlü bir antioksidan etkiye sahip olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca bu çalışmada saptanan plazma, doku MDA düzeylerinde ve lipit düzeylerinde azalmada ARE aktivitesindeki artışa katkıda bulunmuş olabilir (Taş ve ark. 2018).

Sonuç olarak bu çalışmada; STZ–nikotinamid ile Tip 2 diyabet oluşturulmuş sıçanlarda *T. polium* ekstraktının antihiperglisemik, antihiperlipidemik etkiye sahip olduğu saptanmıştır. Aynı zamanda K+TPE grubunda SOD ve GSH-Px düzeylerinde ve PON1 ve ARE enzim aktivitelerinde anlamlı artış, D+TPE grubunda ki ARE antioksidan enzim aktivitesinde ki anlamlı artış sebebi ile *T.polium*'un diyabetin neden olduğu metabolik değişiklikler üzerine ve oksidatif stres tablosunu iyileştirme yönünde olumlu etkiye sahip olduğu bulunmuştur.

KAYNAKLAR

- Abbott, C.A., Mackness, M.I., Kumar S., Boulton, A.J., Durrington, P.N. 1995.** Serum paraoxonase activity, concentration, and phenotype distribution in diabetes mellitus and its relationship to serum lipids and lipoproteins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 15(11): 1812-1818.
- Abel, D.E., O'Shea, K.M.O. and Ramasamy, R. 2012.** Insulin Resistance: Metabolic mechanisms and consequences in the heart. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* Ed: Schmid, A.M., 32(9): 2068–2076. doi.org/10.1161/ATVBAHA.111.241984
- Akgül, A., Akgül, A., Şenol, S.G.,Yıldırım, H., Seçmen, Ö.ve Doğan, Y. 2018.** An ethnobotanical study in Midyat (Turkey),a city on the silk road where cultures meet. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*, 14(1): 738, doi: 10.1186/s13002-017-0201-8
- Altan, N., Yiğit, Ş., Elmalı, E., Malhatun, E., Rota, S., Kılıç, N. 1997.** Effects of the sulfonyleurea glyburide on superoxide dismutase in streptozotocine induced diabetic rat muscle. *General Pharmacology*, 28(5): 795-796
- Asmat, U., Abad, K., İsmail, K. 2016.** Diabetes mellitus and oxidative stress. A concise review. *Saudi Pharm. J.*, 24(5): 547–553.
- Ardestani, A., Yazdanparast, R., and Jamshidi, S.H. 2008.** Therapeutic Effects of *Teucrium polium* L.Extract on Oxidative Stress in Pancreas of Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *J. Med. Food* 11(3): 525–532.
- Anonim, 2019a.** Serbest radikal oluşumu, <https://galeri.uludagsozluk.com/r/anti-oksidan-494748/> (Erişim tarihi: 13.09.2019).
- Anonim, 2019b.** *Teucrium polium* L. resmi , <http://bonnier.flora-electronica.com/menus/091-Labiees/Teucrium%20polium%201.html> (Erişim tarihi: 13.09.2019).
- Babbar N., Oberoi H.S., Sandhu S.K., Bhargav V.K. 2014.** Influence of different solvents in extraction of phenolic compounds from vegetable residues and their evaluation as natural sources of antioxidants. *J. Food Sci. Technol.*, 51: 2568–2575.
- Bandyopadhyay, U.,Das, D. and Banerjee, R.K. 1999.** Reactive oxygen species: Oxidative damage and pathogen. *Review Article*, 5(10): 658-666.
- Başer, K.H.C. 1993.** Essential Oils of Anatolian Labiateae: A Profile. *Acta Horticulturae*, 333: 217-237.
- Başer, K.H.C., Kürkçüoğlu, M., Demirci, B., Özek, T., Tarımcılar, G. 2012.** Essential oils of *Mentha* species from Marmara region of Turkey. *Journal of Essential Oil Research*, 24(3): 265-272.

- Baydar, H., Sađdıç, O., Özkan, G., Karadođan, K. 2004.** Antibacterial activity and composition of essential oils from *Origanum*, *Thymbra* and *Satureja* species with commercial importance in Turkey. *Food Control*, 15: 169–172.
- Baytop, T. 1999.** Geçmişte ve Bugün Türkiye’de Bitkiler ile Tedavi. Nobel Tıp Kitabevi LTD. ŞTİ. İstanbul. 250-274 s.
- Benavente, J., Castillo, J., Lorente, A., Ortuno, A., Del Rio, J.A. 2000.** Antioxidant activity of phenolics extracted from *Olea europaea* L. leaves. *Food Chem.*, 68: 457–462
- Blanco, A., Blanco, G. 2017a.** Biochemical Bases of Endocrinology (II) Hormones and Other Chemical Intermediates: Medical Biochemistry, Ed: Versteeg-Buschman, L., Academic Press, London (U.K). 605-611 pp.
- Blanco, A., Blanco, G. 2017b.** Antioxidants: Medical Biochemistry, Ed: Versteeg-Buschman, L., Academic Press, London (U.K). 205-214 pp.
- Bouayed, J., Torsten, B. 2010.** Exogenous antioxidants Double-edged swords in cellular redox state. *Oxid Med Cell Longev*, 3(4): 228–237
- Byers, T., Sedjo, R.L. 2011.** Does international weight loss reduce cancer risk. *Diabetes Obesity Metabolism*, 13: 1063-1072.
- Cadenas, E., Sies, H. 1985.** Oxidant and stress: excited oxygen species and enzyme activity. *Adv. Enzyme Regul.*, 23: 217-237.
- Çelikler, S., Taş, S., Vatan, Ö., Ziyank-Ayvalık, S., Yıldız, G., Bilalođlu, R. 2009.** Anti-hyperglycemic and antigenotoxic potential of *Ulva rigida* ethanolic extract in the experimental diabetes mellitus. *Food and Chemical Toxicology*, 47(8): 1837-1840.
- Chauhan, A., Chauhan, V., Brown, W.T., Cohen, I. 2004.** Oxidative stress in autism: Increased lipid peroxidation and reduced serum levels of ceruloplasmin and transferrin the antioxidant proteins. *Life Sci.*, 75: 2539–2549
- Cheeseman, K.H., Slater, T.F. 1993.** An introduction to free radical biochemistry. *British Medical Bulletin*, 49(3): 481-493.
- Chen, L., Magliano, D.J., Zimmet, P.Z. 2011.** The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus: present and future perspectives. *Nature reviews endocrinology. Nature Reviews Endocrinology*, 8(4): 228-236.
- Christian, K., Roberts, A., Hevener L. and Barnard J. 2013.** Metabolic Syndrome and Insulin Resistance: Underlying Causes and Modification by Exercise Training. *Compr Physio*, 1: 1–58. doi: 10.1002/cphy.c110062.

Chukwuma, C.I., Matsabisa, M.G., Ibrahim, M.A., Erukainure, O.L., Chabalala, M.H., Islam, M.S. 2019. Medicinal plants with concomitant anti-diabetic and anti-hypertensive effects as potential sources of dual acting therapies against diabetes and hypertension: A review. *J. Ethnopharmacol*, 235: 329-360.

Cnubben, N.H.P., Rietjens, I.M.C.M., Wortelboer, H., Van-Zanden, J., Van, B.P.J. 2001. The Interplay of Glutathione Related Processes in Antioxidant Defense. *Environ Toxicol Pharmacol.*, 10(4): 141-152

Corbett, J.A., McDaniel, M.L. 1992. Does nitric oxide mediate autoimmune destruction of beta-cells Possible therapeutic interventions in IDDM. *Diabetes*, 41: 897-903

Çaylak, E. 2011. Hayvan ve bitkilerde oksidatif stres ile antioksidanlar. *Tip Araştırmaları Dergisi*, 9(1): 73-83.

Deborah, M., Muoio, C., Newgard, B. 2008. Molecular and metabolic mechanisms of insulin resistance and β -cell failure in type 2 diabetes. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 9: 193–205

Delibaş, N., Özçankaya, R. 1995. Serbest radikaller. *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 2(3): 11-17.

Duangjai, T., Areeya, T., Apinan, P. and Aujana, Y.. 2018. Flavonoids and Other Phenolic Compounds from Medicinal Plants for Pharmaceutical and Medical Aspects: *An Overview Medicines (Basel)*, 5(3): 93.

Durrington, P.N. 1989. Hyperlipidaemia. Diagnosis and Management, London: Butterworth, UK:Wright. 166–194 pp.

De Martino, L., Formisano, C., Mancini, E., De Feo, V., Piozzi, F., Rigano, D. 2010. Chemical composition and phytotoxic effects of essential oils from four *Teucrium* sp. *Nat Prod Commun.*, 5: 1969–1976.

D'Archivio, M., Filesi, C., Di Benedetto, R. 2007. Polyphenols, Dietary Sources and Bioavailability. *Ann Ist. Super Sanita*, 43(4): 348-361.

Eikani, M.H., Goodarznia, I., Mirza, M., 1999. Comparison between the essential oil and supercritical carbon dioxide extract of *Teucrium polium* L. *J. Essent. Oil Res.*, 11: 470–472.

Esmaili, A.M., Yazdanparast, R. 2004. Hypoglycaemic effects of *Teucrium polium* L. studies with rat pancreatic islets. *Journal of Ethnopharmacol*, 95(1): 27–30.

Esmaili, M.A., Zohari, F., Sadeghi, H. 2018. Antioxidant and protective effects of major flavonoids from *Teucrium polium* L. on beta-cell destruction in a model of streptozotocin-induced diabetes. *Int. J. Prev. Med.*, doi: 10.4103/ijpvm.IJPVM_189_17.

Eva, M. 2009. Isoflavonoids an overview of their biological activities and potential health benefits. *Interdiscip Toxicol.*, 2(4): 211–218.

Ferreira, F.M.L., Palmeira, C.M., Matos, M.J., Seica R., Santos, M.S. 1999. Decreased susceptibility to lipid peroxidation of Goto–Kakizaki rats: relationship to mitochondrial antioxidant capacity. *Life Sci.*, 65: 1013–1025

Ganong, W.F. 2002. Pankreasın endokrin işlevleri ve karbonhidrat metabolizmasının düzenlenmesi: Tıbbi fizyoloji, Ed: Kaymak, K., Nobel Tıp Kitabevleri LTD. ŞTİ., İstanbul, 322-341 pp.

Gary, M. Brett, W., Hollands, P.W., Needs, B., Teucher, Jack, R., Dainty, B., Davis, D.J., Brodbelt, S. and Kroon, P.A. 2009. Absorption, metabolism and excretion of flavanones from single portions of orange fruit and juice and effects of anthropometric variables and contraceptive pill use on flavanone excretion. *Br. J. Nutr.*, 101(5): 664–675.

Gary, R. 2004. Beecher Proanthocyanidins: Biological Activities Associated with Human Health. *Pharmaceutical Biology.*, 42: 2–20

Gharaibeh, M.N., Elayan, H.H., Salhab, A.S. 1988. Hypoglycemic effects of *Teucrium polium* L. *J Ethnopharmacol*, 24: 93–99.

Giacco, F., Brownlee, M. 2010. Oxidative stress and diabetic complications. *J. Circ. Res.*, 107(9): 1058–1070. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.223545

Gillery, P., Monboisse, J.C., Maquart, F.X., Borel, J.P. 1988. Glycation of proteins as a source of superoxide. *Diabetes*, 14(1): 1114-1120.

Girotti, M.W. 1985. Mechanisms of lipid peroxidation. *Free Radic Biol Med.*, 1(2): 87–95.

Glasby, J.S. 1991. Dictionary of Plants Containing Secondary Metabolites Ed: Glasby, J.S. Taylor and Francis, London, New York, Philadelphia. 318 pp. <https://doi.org/10.1002/ffj.2730070315>

Gutteridge, J.M.C. 1995. Lipid Peroxidation and Antioxidants as Biomarkers of Tissue Damage. *Clin. Chem.*, 41(12): 1819-1828.

Guyton, A.C., Hall, J.E. 2001. Endokrinoloji ve üreme: Tıbbi fizyoloji, Ed: Çavuşoğlu, H., Yeğen, B., Aydın, Z., Alican, İ., Yüce Yayınları A.Ş., Nobel Tıp Kitabevleri LTD. ŞTİ., İstanbul, 884-897 s.

Haller, M.J., Atkinson, M.A., Schatz, D. 2005. Type 1 Diabetes mellitus: etiology, presentation, and management. *Pediatric Clinics of North America*, 52: 1553-1578.

Halliwell, B., Chiricos, S. 1993. Lipid peroxidation: its mechanism, measurements and significance. *Am. J. Clin. Nutr.*, 57(5): 715–725.

Harborne, J.B., Williams, C.A. 2000. Advances in flavonoid research since 1992. *Phytochemistry*, 55(6): 481-504

Hayta, Ş., Yazgın, A., Bağcı, E. 2017. Constituents of the volatile oils of two *Teucrium* species from Turkey. Bitlis Eren University. *Journal of Science and Technology*, 7(2): 140-144

Higdon, J.V., Frei, B. 2003. Tea catechins and polyphenols: health effects, metabolism, and antioxidant functions. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, 43(1): 89-143

Hock, E.K., Azrina, A., Sou, T.T. and See, M.L. 2017. Anthocyanidins and anthocyanins: colored pigments as food, pharmaceutical ingredients, and the potential health benefits. *Food Nutr Res.*, 61(1): 1361779.

Jaganathan, R., Ravindran, R., Dhanasekaran, S. 2018. Emerging Role of Adipocytokines in Type 2 Diabetes as Mediators of Insulin Resistance and Cardiovascular Disease. *Can J Diabetes.*, 42(4): 446-456.

Jamor, P.A., Birjandi, M., Sarafabad, B.E. 2018. Activity of serum paraoxonase 1, lipid profile and atherogenic indexes in diabetic induced rats treated with alpha lipoic acid. *Journal of Nephropathol*, 7(4): 241-247.

Johansen, J.S., Harris, A.K., Rychly, D.J., Ergül, A. 2005. Oxidative stress and the use of antioxidants in diabetes: linking basic science to clinical practice. *Cardiovas. Diabetol.*, 29:4-5.

Jung, U.J., Lee, M.K., Park, Y.B., Jeon, S.M., Choi, M.S. 2006. Antihyperglycemic and antioxidant properties of caffeic acid in db/db mice. *Journal of Pharmacol Exp. Ther.*, 318: 476–483.

Kahraman, A., Celep, F. and Doğan, M., 2009. Morphology, anatomy and palynology of *Salvia indica* L. (Labiatae), *World Applied Sciences Journal*, 6(2): 289-296.

Kaidonvich-Beilin, O. 2012. Crosstalk between metabolic and neuropsychiatric disorders. *Biol. Rep.*, 4:14. doi: 10.3410/B4-14

Kalinina, E.V, Chernov. N.N., Novichkova, M.D. 2014. Role of Glutathione, Glutathione Transferase, and Glutaredoxin in Regulation of Redox-Dependent Processes. *Published in Uspekhi Biologicheskoi Khimii*, 54: 299-348

Kamal, A.A., Gomaa, A., El Khafif, M., Hammad, A.S. 1998. Plasma Lipid Peroxides among Workers Exposed to Silica or Asbestos Dusts. *Environmental Research*, 49: 173-180.

Kamel, A., Sandra, P., 1994. Gas chromatography–mass spectrometry analysis of volatile oils of two *Teucrium polium* varieties. *Biochem. Syst. Ecol.*, 22: 529–532.

- Kargioğlu, M., Cenkeci, S., Serteser, A., Evliyaoğlu, N., Konuk, M., Kök, M.Ş., Bağcı, Y. 2008.** An Ethnobotanical Survey of Inner-West Anatolia, Turkey. *Human Ecology*, 36: 763-777.
- Kawashty, S.A., GamalEl-Din, E.M., Saleh, N.A.M. 1999 .** The favonoid chemosystematics of two *Teucrium* sp. from Southern Sinai, Egypt. *Biochemical Systematics and Ecology*, 27: 657-660.
- Kita, S., Maeda, N., Shimomura, I. 2019.** Interorgan communication by exosomes, adipose tissue, and adiponectin in metabolic syndrome. *J. Clin. Invest.*, doi: 10.1172/JCI129193.
- Kirkman, H.N., Galiano, S., Gaetani, G.F. 1987.** The function of catalase-bound NADPH. *J. Biol Chem.*, 262(2): 660–666.
- Kolp, H., Kolb-Bachofen, V., 1992.** Nitric oxide: a pathogenic factor in autoimmunity. *Immunol Today*, 13: 157-160.
- Kurtoğlu, C., Tin, B. 2017.** Essential Oil Composition of *Teucrium polium* L. Grown in Aydın/Turkey. *Turkish Journal of Life Sciences*, 2(1): 142-144
- Kuyvenhoven, J.P., Meinders, A.E. 1999.** Oxidative stress and diabetes mellitus pathogenesis of long-term complications. *European Journal of Internal Medicine*, 10: 9-19.
- Lagman, M., Ly, J., Saing, T., Kaur, S.M., Vera, T.E., Morris, D., et al. 2015.** Investigating the Causes for Decreased Levels of Glutathione in Individuals with Type II Diabetes. *Journals Plos.*, doi:10.1371/journal.pone.0118436.
- Lavin, N., Lippincott, W.W. 2006.** Endokrinoloji ve Metabolizma El Kitabı, Ed:Özgül, T. ve Solakoğlu, Z. 3. Baskı, İstanbul, Güneş Kitabevi, 105-116 s.
- Ljubuncic, P., Dakwar, S., Portnaya, I., Cogan, U., Azaizeh, H. and Bomzon, A., Aqueous. 2006.** Extracts of *Teucrium polium* L. possess remarkable antioxidant activity invitro, *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 3(3): 329-338.
- Lloyd, R.V., Hanna, P.M., Mason, R.P. 1997.** The origin of the hydroxyl radical oxygen in the Fenton reaction. *Free Radical Biology & Medicine*, 22(5): 885-888.
- Lushchak, V.I. 2012.** Glutathione Homeostasis and Functions: Potential Targets for Medical Interventions. *Journal of Amino Acids*, doi: 10.1155/2012/736837
- Li, Y., Schellhorn, H.E. 2007.** New developments and novel therapeutic perspectives for vitamin C. *J. Nutr.*, 137(10): 2171-2184.

Mackness, B., Mackness, M.I., Arrol, S., Turkei, W., Durrington, P.N. 1998. The effect of the human serum paraoxonase 55 and 192 genetic polymorphisms on the protection by high density lipoprotein against low density lipoprotein oxidative modification. *FEBS Letters*, 423: 57-60.

Maddipati, K.R., Marnett, L.J. 1987. Characterization of the major hydroperoxide-reducing activity of human plasma. Purification and properties of a selenium-dependent glutathione peroxidase. *Journal of Biomedical Science*, 262: 17398-17403.

Ma, J., Li, H., Giovanucci, E., Mucci, L., Qiu, W., Nguyen, P.L. 2008. Prediagnostic body-mass index, plasma C peptide concentration and prostate cancer. Specific mortality in men with prostate cancer, a long term survival analysis. *Lancet oncology*, 9: 1039-1047.

Miller, G.J., Miller, N.E. 1975. Plasma high density lipoprotein concentration and the development of ischaemic heart disease. *Lancet*, 1: 16-18.

Mirghazanfari, S.M., Keshavarz, M., Nabavizadeh, F., Soltani, N., Kamalinejad, M. 2010. The effect of “*Teucrium polium* L.” extracts on insulin release from in situ isolated perfused rat pancreas in a newly modified isolation method: the role of Ca²⁺ and K⁺ Channels. *Iran Biomed J.*, 14: 178-185.

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

Ohnishi, M., Matuo, T., Tsuno, T., Hosoda, A., Nomura, E., Taniguchi, H., Sasaki, H., Morishita, H. 2004. Antioxidant activity and hypoglycemic effect of ferulic acid in STZ-induced diabetic mice and KK-Aymice. *Biofactors*, 21: 315–319.

Olivera, M.D., Radović, M.J., Marković, A., Stanković, M. Andrija, C., Marinković, D., Grujić, D. 2018. Polyphenolic contents of *Teucrium polium* L. and *Teucrium scordium* L. associated with their protective effects against MMC-induced chromosomal damage in cultured human peripheral blood lymphocytes. *Turkish Journal of Biology*, 42: 152-162.

Oubre, A.Y., Carlson, T.J., King, S.R., Reaven, G.M. 1997. From plant to patient: an ethnomedical approach to the identification of new drugs for the treatment of NIDDM. *Diabetologia*, 40(5): 614–617.

Oyagbemi, A.A., Salihu, M., Oguntibeju, O.O., Esterhyse, A.J., Farombi, E.O. 2014. . Some selected medicinal plants with antidiabetic. Antioxidant-Antidiabetic Agents and Human Health. Ed: Oguntibeju, O. IntechOpen,. Available from: <https://www.intechopen.com/books/antioxidant-antidiabetic-agents-and-humanhealth> / some-selected-medicinal-plants-with-antidiabetic-potentials. 95–113 pp.. doi: 10.5772/57230.

Özer, Z., Kılıç, T., Çarıkçı, S., Yılmaz, H. 2018. Investigation of phenolic compounds and antioxidant activity of *Teucrium polium* L. decoction and infusion. *BAUN Fen Bil. Enst. Dergisi*, 20(1): 212-218.

Palace, V.P., Khaper, N., Qin, Q., Singal, P.K. 1999.Antioxidant potentials of vitamin A and carotenoids and their relevance to heart disease. *Free Radic. Biol. Med.*, 26(56): 746-761.

Pandey, V.N., Rajagopalan, S.S., Chowdhary, D.P. 1995. An effective Ayurvedic hypoglycemic formulation. *J. Res. Ayurveda Siddha.*, 16: 1–14.

Pandey, K.B., Rizvi, S.I. 2009. Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2: 270–278.

Patel, B.N., Mackness M.I., Harty, D.W., Arrol, S., Boot-Hanford, R.P., Durrington, P.N. 1990. Serum esterase activities and hyperlipidemia in the streptozotocin-diabetic rat. *Biochim. Biophys. Acta.* 1035: 113-116.

Perez-Alonso, M.J., Velasco-Negueruela, A., Lopez-Saez, J.M., 1993. The essential oils of two Iberian *Teucrium* sp.. *J. Essent. Oil Res.*, 5: 397–402.

Pessin, J.E., Saltiel A.R. 2000. Signaling pathways in insulin action: molecular targets of insulin resistance. *The Journal of Clinical Investigation*, 106(2): 165-169. doi: 10.1172/JCI10582

Pham-Huy, L.A., He, H., Pham-Huy, C. 2008. Free Radicals, Antioxidants in Disease and Health. *Int. J. Biomed. Sci.*, 4(2): 89-96.

Pietta, P.G. 2000. Flavonoids as antioxidants. *J. Nat. Prod.*, 63(7): 1035-1042.

Pietta, P., Simonetti, P., Gardana, C., Brusamolino, A., Morazzoni, P., Bombardeli, E. 1998. Relationship between rate and extent of catechin absorption and plasma antioxidant status. *Biochem. Mol. Biol. Int.*, 46: 895–903.

Piozzi, F., Bruno, M., Rosselli, S. 1998. Further furoclerodanes from *Teucrium* sp. *Heterocycles*, 48: 2185–2203.

Ponzo, V., Goitre, I., Fadda, M., Gambino, R., De Francesco, A., Soldati, L., Gentile, L., Magistrini, P., Cassader, M., Bo, S. 2015. Dietary flavonoid intake and cardiovascular risk: a population-based cohort study. *J. Transl. Med.*, 8(13): 218. doi: 10.1186/s12967-015-0573-2.

RA, D.F., Tobin, J.D., Andres, R. 1979. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am. J. Physiol.*, 237(3): 214-23.

Rahmouni, F., Hamdaoui, L., Badraoui, R. and Rebai, T., 2017. Protective effects of *Teucrium polium* L. aqueous extract and ascorbic acid on hematological and

somebiochemical parameters against carbon tetrachloride (CCl₄) induced toxicity inrats, *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 91: 43-48.

Rehman, K., Akash, M.S.H. 2017. Mechanism of generation of oxidative stress and pathophysiology of type 2 diabetes mellitus: how are they interlinked. *J. Cell Biochem.*, 118: 357–358.

Rizk, A.M., Hammouda, F.M., Rimpler, H., Kamel, A. 1986.Iridoids and flavonoids of *Teucrium polium* L. herb. *Planta Med.*, 2: 87–88.

Qamar, U.A., Murni, N.S., Siti, Z.M., Jalifah, L., Solachuddin, J.A.I., Nurlaili, N.H., Taher, M., Alhassan, M., Hanisuhana, H. and Sharida, F. 2018 Methylation and Acetylation Enhanced the Antidiabetic Activity of Some Selected Flavonoids: In Vitro, Molecular Modelling and Structure Activity Relationship-Based Study. *Biomolecules*, 8(4): 149. doi:10.3390/biom8040149.

Qiang, Z., Xinhuai, Z., Hongbin, Q. 2013. Flavones and Flavonols: Phytochemistry and Biochemistry. *Natural Products*, 120: 1821-1847.

Sabari, D., Dnesh, N.R., Nibhiti, D., 2002. Interrelationship between lipid peroxidation, ascorbic acid and superoxide dismutase in coronary artery disease. *Curr. Sci.*, 83:1-4.

Saltman, P. 1989. Oxidant and stress: a radical view. *Semin Hematol*, 26(4): 249-250.

Sarita, B. and Afreen, K. 2012. Antioxidants and diabetes. *Indian J. Endocrinol Metab.*, 16(2): 267–271.

Seyed, S.M.S.M and Shirin, P. 2009. *Teucrium polium* L. Complex with Molybdate Enhance Cultured Islets Secretory Function. *Biological Trace Element Research*, doi:10.1007/s12011-009-8424-8.

Sezik, E., Yeşilada, E., Honda, G., Takaishi, Y., Takeda, Y., Tanaka, T. 2001. Traditional Medicine In Turkey X. Folk Medicine In Central Anatolia. *Journal of Ethnopharmacology*, 75: 95–115.

Sharififar, F., Dehghn-Nudeh, G., Mirtajaldini, M. 2009. Major flavonoids with antioxidant activity from *Teucrium polium* L. *Food Chem.*, 112: 885-888.

Sheweita, S.A., Mashaly, S., Newairy, A.A., Abdou, H.M., Eweda, S.M. 2016. Changes in Oxidative Stress and Antioxidant Enzyme Activities in Streptozotocin-Induced Diabetes Mellitus in Rats: Role of Alhagi maurorum Extracts *Oxid Med. Cell Longev*, doi:10.1155/2016/5264064.

Stephanie, E.K.M., Abcouwer, S.F., Feldman, E.L., Gardner, T.W., Pennathur, T., Patrice, E. 2019. Fort. New insights into the mechanisms of diabetic complications: role of lipids and lipid metabolism. *Diabetologia*, 62(9): 1539-1549.

- Suleiman, M.S., Abdul-Ghani, A.S., Al-Khali, S. and Amin, R., 1988.** Effect of *Teucrium polium* boiled leaf extract on intestinal motility and blood pressure, *Journal of Ethnopharmacology*, 22(1): 111-116.
- Taş, S., Taş, B., Bassalat, N., Jaradat, N. 2018.**In-vivo, hypoglycemic, hypolipidemic and oxidative stress inhibitory activities of *Myrtus communis* L. fruits hydroalcoholic extract in normoglycemic and streptozotocin-induced diabetic rats. *Biomed. Res.*, 29: 2727-2734.
- Taş, S., Sarandöl, E., Ziyank-Ayvalik, S., Serdar, Z., Dirican, M. 2007.** Vanadyl sulfate, taurine, and combined vanadyl sulfate and taurine treatments in diabetic rats: effects on the oxidative and antioxidative systems. *Arch. Med. Res.*, 38(3): 276-283.
- Taş S, Sarandöl, E., Ziyank, S., Aslan, K., Dirican, M. 2005.** Effects of green tea on serum paraoxonase/arylesterase activities in streptozotocin-induced diabetic rats. *Nutrition Research*, 25(12): 1061-1074.
- Taş, S., Çelikler, S., Ziyank-Ayvalik, S., Sarandöl, E., Dirican, M. 2011.**Ulva rigida improves carbohydrate metabolism, hyperlipidemia and oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats. *Cell Biochem. Funct.*, 29(2): 108-13.
- Tokarz, V.L. and MacDonald, P.E. 2018.** KlipThe cell biology of systemic insulin function. *J. Cell Biol.*, 217(7): 2273-2289.
- Tsao, R., Yang, R. 2003.**Optimization of A New Mobile Phase to Know The Complex and Real Polyphenolic Composition: Towards A Total Phenolic Index Using High-Performance Liquid Chromatography. *Journal Of Chromatography*, 1018: 29–40. DOI:10.1016/J.Chroma.08.034.
- Tsuzura, S., Ikeda, Y., Suehiro, T., 2004.** Correlation of plasma oxidized low-density lipoprotein levels to vascular complications and human serum paraoxonase in patients with type 2 diabetes. *Metabolism*, 53(3): 297-302.
- Tuzlacı, E., Erol, M.K. 1999.** Turkish Folk Medicinal Plants. Part II: Eğirdir, (Isparta). *Fitoterapia*, 70: 593-610.
- Üstün, F., Aydın, A. 2007.** Tanenler 2 toksisiteleri, beslenme üzerine etkileri, detannifikasyon. *İstanbul Üniv. Vet. Fak. Derg.*, 33(1): 33-41.
- Valavanidis, A., Vlahogianni, T., Dassenakis, M., Scoulios, M. 2006.** Molecular biomarkers of oxidative stress in aquatic organisms in relation to toxic environmental pollutants. *Ecotoxicol Environ Saf*, 64(2): 178-89.
- Velderrain-Rodríguez, G.R., Palafox-Carlos, H., Wall-Medrano A., Ayala-Zavala J.F., Chen C.Y.O., Robles-Sanchez M., Astiazaran-García, H., Alvarez-Parrilla, E., González-Aguilar, G.A. 2014.**Phenolic compounds: Their journey after intake. *Food Funct.*, 5: 189–197.

- Vokou, D., Bessiere, J.M. 1985.** Volatile constituents of *Teucrium polium* L.. *J. Nat. Prod.*, 48: 498–499.
- Wang, Y., Hua, S., Tian, W., Zhang, L., Zhao, J., Zhang, H. 2012.** Mitogenic and anti-apoptotic effects of insulin in endometrial cancer are phosphatidylinositol 3-kinase. *Gynecologic Oncology*, 125: 734-741.
- Wassel, G.M., Ahmed, S.S., 1974.** Chemical composition of the wild Egyptian plant *Teucrium polium* L.. *Pharmazie*, 29(8): 540–541.
- Webb, D.R., Davies, M.J., Jarvis, J., Seidu, S., Khunti, K. 2019.** The right place for Sulphonylureas today: Part of review the series: Implications of recent CVOTs in Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, doi: 10.1016/j.diabres. 107836.
- Wegner, M., Piorunski-Stolzmann, M., Araszkiwicz, A., 2011.** Evaluation of paraoxonase 1 arylesterase activity and lipid peroxide levels in patients with type 1 diabetes. *Pol. Arch. Med. Wewn.*, 121(12): 448-454.
- Widmaier, P.E, Raff, H., Strang, T.K. (Çeviri: Özgünen T) 2014.** Vander İnsan Fiziyojisi: Bedenin kimyasal Bileşimi, Moleküller, serbest radikaller. Güneş Kitapevi 13. Baskı, 26 s.
- Wroblewski, A., Strycharz, J., Swiderska, E., Drewniak, K., Drzewoski, J., Szemraj, J., Kasznicki, J., Sliwinska, A. 2019.** Molecular Insight into the Interaction between Epigenetics and Leptin in Metabolic Disorders. *Nutrients*, 11(8): 1872, doi:10.3390/nu11081872.
- Yang, Q., Vijayakumar, A., Kahn, B.B. 2018.** Metabolites as regulators of insulin sensitivity and metabolism. *Nat. Rev. Mol Cell Biol.*, 19(10): 654–672
- Yağcı, C., Toker, M.C., Toker, G. 2008.** Bitki Doku Kültürü Yoluyla Üretilen Flavonoidler. *Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi*, 1(1): 47-58.
- Yeşilada, E., Sezik, E., Honda, G., Takaishi, Y., Takeda, Y., Tanaka, T. 1999.** Traditional Medicine In Turkey IX: Folk Medicine In North-West Anatolia. *Journal of Ethnopharmacology*, 64(1): 195–210.
- Yılar, M., Kadioğlu, İ., Telci, İ. 2015.** Determination of Essential Oil Compositions of Some *Salvia* Species Naturally Growing in Tokat Province. *Turk J. Agr. Nat. Sci.*, 2(4): 313–319.
- Young, I.S., Woodside, J.V. 2001.** Antioxidants in Health and Disease. *J. Clin. Pathol.*, 54(3): 176-186.
- Yu, Z.F., Bruce-Keller, A.J., Goodman, Y., Mattson, M.P. 1998.** Uric acid protects neurons against excitotoxic and metabolic insults in cell culture, and against focal ischemic brain injury in vivo. *J. Neurosci Res.*, (53): 613–625.

Zabihi, N.A., Mousavi, S.M., Mahmoudabady, M., Soukhtanloo, M., Sohrabi, F., Niazmand, S. 2018. *Teucrium polium* L. Improves Blood Glucose and Lipids and Ameliorates Oxidative Stress in Heart and Aorta of Diabetic Rats. *Int. J. Prev. Med.*, 24(9): 110.

Zeitler, P. and Hirst, K. 2012. A clinical trial to maintain glycemic control in youth with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 366: 2247-2256.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Cansu Nur KÖKSAL
Doğum Yeri ve Tarihi : BURSA-18.07.1993
Yabancı Dili : İngilizce

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl)
Lise : Orhangazi Çok Programlı Lisesi - 2010
Lisans : Uludağ Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi
Biyoloji Bölümü - 2015
Yüksek Lisans :Bursa Uludağ Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
Biyoloji Bölümü - 2019

İletişim (e-posta) :cansunurkoksal@gmail.com