



T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**TİP 1 DİYABET OLUŞTURULMUŞ SIÇANLARDA *Lavandula stoechas* Linne  
subsp. *stoeschas* (KARABAŞ OTU) ESANSİYEL YAĞININ OKSİDAN VE  
ANTİOKSİDAN SİSTEMLER ÜZERİNE ETKİSİ**

**Merve GÜLMEN**

Prof. Dr. Sibel TAŞ  
(Danışman)

YÜKSEK LİSANS TEZİ  
BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

BURSA-2018

### TEZ ONAYI

Merve GÜLMEN tarafından hazırlanan "Tip I Diyabet Oluşturulmuş Sıçanlarda *Lavandula stoechas* Linne subsp. *stoechas* (Karabaş Otu) Esansiyel Yağının Oksidan Ve Antioksidan Sistemler Üzerine Etkisi" adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından oy birliği/oy çokluğu ile 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  
Uludağ Üniversitesi/ Fen-Edebiyat Fakültesi  
Biyoloji Anabilim Dalı

**Üye :** Prof.Dr. Naciye BÜYÜKCOŞKUN  
Uludağ Üniversitesi/ Tıp Fakültesi  
Fizyoloji Anabilim Dalı

**Üye :** Doç. Dr. Hülya ALTUNTAŞ  
Eskişehir Anadolu Üniversitesi/ Fen Fakültesi  
Biyoloji Anabilim Dalı

Yukarıdaki sonucu onaylarım

  
Prof. Dr. Ali BAYRAM  
Enstitü Müdürü

28/05/2018

**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.**

**Merve GÜLMEN**  
**28/05/2018**

*Merve Gülmén*

## ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

### TİP 1 DİYABET OLUŞTURULMUŞ SIÇANLARDA *Lavandula stoechas* Linne subsp. *stoechas* (KARABAŞ OTU) ESANSİYEL YAĞININ OKSİDAN VE ANTİOKSİDAN SİSTEMLER ÜZERİNE ETKİSİ

**Merve GÜLMEN**

Uludağ Üniversitesi  
Fen Bilimleri Enstitüsü  
Biyoloji Anabilim Dalı

**Danışman:** Prof. Dr. Sibel TAŞ

Bu çalışmada, tek doz streptozotocin ile tip I diyabet oluşturulmuş sıçanlarda, *Lavandula stoechas* subsp. *stoechas* esansiyel yağının, kan glikozuna, oksidan ve antioksidan sistemler üzerine etkisi araştırıldı. 40 adet Wistar türü erkek sıçanlar rastgele kendi aralarında, Kontrol (K), Kontrol + *L. stoechas* yağı (K+LSY), Diyabet (D), Diyabet + *L. stoechas* yağı (D+LSY) olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Sıçanlara 20 gün süre boyunca intraperitonel enjeksiyon ile *L. stoechas* yağı verildi. Çalışmanın sonucunda, K+LSY grubunda K grubuna göre trigliserit, total kolesterol ve doku MDA düzeylerinde anlamlı bir azalma, plazma GPX, paraoksanaz ve arilesteraz enzim aktivilerinde de artma tespit edildi. D+LSY grubu D grubu ile karşılaştırıldığında ise kan glikoz, total kolesterol, trigliserit ve doku MDA düzeylerinde anlamlı bir azalma, serum insülin, HDL-K, plazma SOD, paraoksanaz ve arilesteraz enzim aktivilerinde de artma tespit edildi.

Sonuç olarak, *Lavandula stoechas* subsp. *stoechas* esansiyel yağının, antihiperglisemik, antihiperlipidemik ve antioksidan etki gösterdiği, tip I diyabette oluşan oksidatif strese karşı korumada ve/veya önlemede tedaviye ek olarak kullanılmasının yararlı olabileceği sonucuna varıldı.

**Anahtar kelimeler:** Tip I diyabet, Streptozotocin, Oksidatif Stres, Antioksidan *Lavandula stoechas* subsp. *stoechas* (karabaş otu), Esansiyel yağ.

**2018, xi+68 sayfa.**

## ABSTRACT

MSc Thesis

EFFECTS OF *Lavandula stoechas* Linne subsp. *stoechas* ESSENTIAL OILS ON OXIDAN AND ANTI-OXIDAN SYSTEMS IN STREPTOZOTOCIN-INDUCED TYPE I DIABETIC RATS

**Merve GÜLMEN**

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

**Supervisor:** Prof. Dr. Sibel TAŞ

In this study, effects of *Lavandula stoechas* subsp. *stoechas* essential oil on blood glucose, oxidan and antioxidant systems in one dose stz-induced Type I diabetic rats were investigated. Forty Wistar male rats randomly divided into four groups: control (K), control + *L. stoechas* oil (K+LSY), Diabetes (D), Diabetes + *L. stoechas* oil (D + LSY). After the induction of diabetes, *L. stoechas* oil was injected to rats intraperitoneally for twenty days. At the end of the studies, triglyceride, total cholesterol and tissue MDA levels were decreased and plasma GPX, paraoxanase (PON1) and arylesterase (ARE) enzyme activities were increased in the K+LSY group compared to the K group. Blood glucose, total cholesterol, triglyceride, tissue MDA levels were decreased and serum insulin, HDL-K, plasma SOD, paraoxanase (PON1), arylesterase (ARE) enzyme activities were increased in the D+LYS group compared to the D group.

We conclude that *Lavandula stoechas* subsp. *stoechas* oil has antihyperglycemic, antihyperlipidemic and antioxidant effects and also could have use as a protective and/or therapeutic agent against oxidative stress in Type 1 Diabetes in addition to treatment.

**KeyWords:** Type I Diabetes, streptozotocin, oxidative stress, antioxidant, *Lavandula stoechas* subsp. *stoechas*, essential oil.

**2018, xi+68 pages.**

## TEŞEKKÜR

Çalışmalarım süresince bana her türlü desteği sağlayan Danışman hocam Sayın Prof. Dr. Sibel TAŞ' a

Deney süresince her türlü maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen aileme, yardımlarından ötürü başta Tufan ÇALIK ve ekip arkadaşlarım Najlaa BASSALAT, Burcu ÖZMEN ve Cansu Nur KÖKSAL'a teőekkürü borç bilirim.



Merve GÜLMEN  
28/05/2018

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	xi
1. GİRİŞ.....	1
2. KURAMSAL TEMELLER.....	5
2.1. Tip I Diyabetes Mellitus.....	5
2.2. İnsülinin Yapısı ve Etkisi.....	9
2.3. Serbest Radikaller ve Oksidatif Stres.....	15
2.3.1. Süperoksit radikali (O <sub>2</sub> - •).....	16
2.3.2. Hidroksi radikali (OH•).....	18
2.3.3. Hidrojen peroksit radikali (H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ).....	18
2.3.4. Serbest radikal kaynakları.....	19
2.3.5. Serbest radikallerin etkileri.....	20
2.4. Diyabet Mellitusun Oksidatif Stres ile İlişkisi.....	22
2.5. Antioksidanlar.....	25
2.5.1. Süperoksit dismutaz (SOD) (EC 1.15.1.1).....	27
2.5.2. Glutasyon peroksidaz (GPX) (E. C. 1.11.1.9).....	27
2.5.3. Paraoksonaz (PON1) (E. C. 3.1.8.1).....	28
2.5.4. C vitamini (Askorbik asit).....	28
2.5.5. E vitamini (α-tokoferol).....	29
2.5.6. A vitamini (β-karoten).....	29
2.6. <i>Lavandula stoechas</i> subsp. <i>stoechas</i> Bitkisi ve Diyabet İle İlişkisi.....	30
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	33
3.1. Materyal.....	33
3.1.1. Deney hayvanları ve bakım koşulları.....	33
3.1.2. Deney hayvanlarının gruplandırılması.....	33
3.1.3. Tip I diyabetin oluşturulması.....	33
3.1.4. <i>Lavandula stoechas</i> subsp. <i>stoechas</i> . esansiyel yağının ele edilmesi ve tedavisi.....	34
3.1.5. Örneklerin toplanması.....	34
3.1.6. Deneyde kullanan cihazlar ve kimyasal maddeler.....	35
3.1.7. Deneyde kullanılan ticari kitler.....	36
3.2. Yöntem.....	36
3.2.1. Doku MDA düzeyi ölçümü.....	36
3.2.2. Plazma MDA düzeyi ölçümü.....	37
3.2.3. Serum lipid (TK, TC ve HDL-K) düzeylerinin ölçümü.....	37
3.2.4. İnsülin enziminin düzeyinin belirlenmesi.....	37
3.2.5. Paraoksonaz enzim aktivitesinin ölçümü.....	38
3.2.6. Arilesteraz enzim aktivitesinin ölçümü.....	39
3.2.7. Plazma SOD enziminin kantitatif ölçümü.....	39
3.2.8. Plazma GPX enziminin kantitatif ölçümü.....	40
3.2.9. İstatiksel analiz.....	40

4. BULGULAR.....	41
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	53
KAYNAKLAR.....	58
ÖZGEÇMİŞ.....	68





## SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

Simgeler	Açıklama
$\alpha$	Alfa
$\beta$	Beta
$\gamma$	Gamma
$\delta$	Delta
$e^-$	Elektron
$\mu$	Mikrometre
$Cu^+$	Bakır
dl	Desilitre
$Fe^{2+}$	Demir (II)
$Fe^{3+}$	Demir(III)
K	Potasyum
Na	Sodyum
$Se^{+2}$	Selenyum
cm	Santimetre
gr	Gram
kDa	Kilo Dalton
kg	Kilogram
L	Litre
$\mu g$	Mikrogram
$\mu L$	Mikrolitre
mM	Mikromolar
mg	Miligram
ml	Mililitre
ng	Nanogram
nm	Nanometre
nmol	Nanomol
Ü	Ünite
%	Yüzde
°	Derece

C	Santigrat
>	Büyüktür
<	Küçüktür
pH	Asit-baz derecesi
s	Saat

### **Kısaltmalar**

### **Açıklama**

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
UK	Birleşik Krallık
ABS	Absorbans
ADA	American Diabetes Association
AGE	Advanced glycation end-products
ARE	Ariesteraz
AscH	Askorbat
AscH <sub>2</sub>	Askorbit Asit
ATP	Adenosine triphosphate
D	Diyabet Grubu
D+LSY	Diyabet+ <i>L. stoechas</i> yağı Grubu
DNA	Deoksiribonükleik asit
DM	Diyabetes Mellitus
FFA	Free Fatty Acid
GAD <sub>65</sub>	Autoantibodies to Glutamic Acid Decarboxylase
GLUT	Glucose transporter
GPX	Glutasyon peroksidaz
GR	Glutasyon redükteaz
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Hidrojen peroksit
HDL	High Density Lipoprotein
HDL-K	HDL-Kolesterol
HLA	Human Leukocyte Antigen
HO <sub>2</sub> •	Perhidroksil radikali
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Hidrojen peroksit
HOCl	Hipokloröz Asit

HRP	Avidin-Horseradish Peroksidaz
IA-2	Tyrosine phosphatase-like protein
IA-2 $\beta$	Protein-tyrosine phosphatase
IAAS	Islet Cell Autoantibodies
ICAs	Islet Cell Autoantibodies
I.P	Intraperitoneal Injection
INS	Insülin
IRS	Insulin Receptor Substrat
IDDM	Insulin-Dependent Diabetes Mellitus
IVGTT	Intravenous Glucose Tolerance Test
K	Kontrol Grubu
K+LSY	Kontrol+ <i>L. stoechas</i> yağı Grubu
KAT	Katalaz
LDL	Low Density Lipoprotein
LSY	<i>Lavandula stoechas</i> L. Yağı
LOO•	Lipit Peroksil Radikali
MDA	Malondialdehit
MnSOD	Manganese Superoxide Dismutase
NADH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (okside)
NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (redükte)
NO•	Nitrik Oksit
OD	Optik Yoğunluk
<sup>1</sup> O <sub>2</sub> <sup>-</sup>	Tekli Oksijen
O <sub>2</sub> •	Süperoksit radikali
•OH	Hidroksi radikali
OGTT	Oral Glucose Tolerance Test
ONOO <sup>-</sup>	Peroksinitrit
PKC	Protein Kinaz-C
PON1	Paraoksonaz-1
PP	Pankreatik Polipeptit
RO•	Alkoksi radikali
ROO•	Peroksil radikali

RNA	Ribo Nükleik Asit
ROT	Reaktif Oksijen Türleri
SOD	Süperoksit Dismutaz
STZ	Streptozotocin
TBA	2-Tiyobarbitürik Asit
TG	Trigliserit
TK	Total Kolesterol



## ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 2.1. İnsülinin yapısı, A ve B amino asit zinciri.....	9
Şekil 2.2. İnsan preproinsülin, proinsülin ve insülin yapısının şematik görünümü.....	10
Şekil 2.3. İnsülin reseptörünün modeli.....	11
Şekil 2.4. Mitokondride oluşan 4 elektronlu zincir reaksiyonu.....	16
Şekil 2.5. <i>Lavandula stoechas</i> L. çiçekleri.....	30
Şekil 4.1. Kontrol (K), Kontrol + <i>L. stoechas</i> yağı (K+LSY), Diyabet (D), Diyabet + <i>L. stoechas</i> yağı (D+LSY) gruplarında 20 günlük periyotta meydana gelen vücut ağırlıklarında ki değişim.....	41
Şekil 4.2. Kontrol (K), Kontrol + <i>L. stoechas</i> yağı (K+LSY), Diyabet (D), Diyabet + <i>L. stoechas</i> yağı (D+LSY) gruplarında 20 günlük periyotta meydana gelen kan glikoz düzeylerinde ki değişim.....	43
Şekil 4.3. Kontrol (K), Kontrol + <i>L. stoechas</i> yağı (K+LSY), Diyabet (D), Diyabet + <i>L. stoechas</i> yağı (D+LSY) gruplarında 20 günlük periyotta meydana gelen glikoz ve insülin değerlerinde karşılaştırma.....	43
Şekil 4.4. Kontrol (K), Kontrol + <i>L. stoechas</i> yağı (K+LSY), Diyabet (D), Diyabet + <i>L. stoechas</i> yağı (D+LSY) gruplarında kalp MDA düzeyleri.....	47
Şekil 4.5. Kontrol (K), Kontrol + <i>L. stoechas</i> yağı (K+LSY), Diyabet (D), Diyabet + <i>L. stoechas</i> yağı (D+LSY) gruplarında böbrek MDA düzeyleri.....	48
Şekil 4.6. Kontrol (K), Kontrol + <i>L. stoechas</i> yağı (K+LSY), Diyabet (D), Diyabet + <i>L. stoechas</i> yağı (D+LSY) gruplarında kas MDA düzeyleri.....	49
Şekil 4.7. Kontrol (K), Kontrol + <i>L. stoechas</i> yağı (K+LSY), Diyabet (D), Diyabet + <i>L. stoechas</i> yağı (D+LSY) gruplarında karaciğer MDA düzeyleri.....	50
Şekil 4.8. Kontrol (K), Kontrol <i>L. stoechas</i> yağı (K+LSY), Diyabet (D), Diyabet + <i>L. stoechas</i> yağı (D+LSY) gruplarında plazma MDA düzeyleri.....	51

## ÇİZELGELER DİZİNİ

Sayfa

Çizelge 2.1. İnsülinin metabolik olaylar üzerine etkileri.....	12
Çizelge 2.2. Memelilerde glikoz taşıyıcıları.....	14
Çizelge 2.3. Biyolojik öneme sahip bazı reaktif oksijen türleri ve özellikleri.....	16
Çizelge 2.4. ROT'un endojen ve eksojen kaynakları.....	20
Çizelge 2.5. Çalışmamızda araştırdığımız endojen enzimatik antioksidanlar.....	25
Çizelge 2.6. Eksojen antioksidanlar.....	25
Çizelge 2.7. Endojen non-enzimatik antioksidanlar.....	26
Çizelge 3.1. Doku MDA ölçümü ve deneyin yapılışı.....	36
Çizelge 3.2. Plazma MDA ölçümü ve deneyin yapılışı.....	37
Çizelge 3.3. PON aktivitesi ölçümünde kullanılan ayırma ve ölçüm şekli.....	38
Çizelge 3.4. ARE ölçümünde kullanılan ayırma ve ölçüm şekli.....	39
Çizelge 4.1. Kontrol (K), Kontrol + <i>L. stoechas</i> yağı (K+LSY), Diyabet (D), Diyabet + <i>L. stoechas</i> yağı (D+LSY) gruplarında yem alımı, sıvı alımı, vücut ağırlığı, kan glikoz ve insülin düzeyleri.....	42
Çizelge 4.2. Kontrol (K), Kontrol + <i>L. stoechas</i> yağı (K+LSY), Diyabet (D), Diyabet + <i>L. stoechas</i> yağı (D+LSY) gruplarında total kolesterol, trigliseti ve HDL-K düzeyleri.....	44
Çizelge 4.3. Kontrol (K), Kontrol + <i>L. stoechas</i> yağı (K+LSY), Diyabet (D), Diyabet + <i>L. stoechas</i> yağı (D+LSY) gruplarında paraoksanaz (PON), arilesteraz (ARİL), superoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon peroksidaz (GPx) enzim aktivilerinin düzeyleri.....	46
Çizelge 4.4. Kontrol (K), Kontrol + <i>L. stoechas</i> yağı (K+LSY), Diyabet (D), Diyabet + <i>L. stoechas</i> yağı (D+LSY) gruplarında kalp, böbrek, kas, karaciğer doku MDA ve plazma MDA düzeyleri. ....	52

## 1. GİRİŞ

Normal fizyolojik koşullar altında organizmada serbest radikaller ve antioksidanlar arasında kritik bir denge söz konusudur. Bu dengenin serbest radikaller lehine dönmesi sonucunda da oksidatif stres oluşur. Artık günümüzde oksidatif stresin; diyabet, ateroskleroz, kanser ve yaşlanma gibi bir çok hastalığın etiyopatogenezinde rolü olduğu bilinmektedir.

Amerikan Diyabet Birliği “*American Diabetes Association (ADA)*” 2018’de yayınladığı sınıflandırmada Diyabetes Mellitusu (DM); Tip I Diyabet, Tip II Diyabet ve Diyabetin Özel Tipleri olmak üzere kategorilere ayırdığı görülmektedir (American Diabetes Association 2018a). Birinci kategoride incelenen Tip I diyabet daha çok çocukluk ve ergenlik öneminde görülüp, diyabetik olguların yaklaşık % 20-25’ini oluşturmaktadır. Tip I DM; genetik yatkınlık ve/veya çevresel faktörlerin etkisiyle pankreasın beta hücrelerinin otoantikorlar tarafından tahrip edilmesi sonucunda mutlak insülin eksikliği ve hiperglisemi tablosu ile seyreden metabolik bir hastalıktır (American Diabetes Association 2018b, Lambert ve Bingley 2006). Tip I DM’li bireylerde, karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasındaki bozulmalar sonucunda gelişen oksidatif stres tablosu ilerleyen dönemlerde hastalığın patalojisinde önemli bir rol oynamaktadır (Delmastro ve Piganell 2011, Prazny ve ark. 2005).

Diyabette; glikozun otooksidasyonu, glikozillenmiş proteinler ve ketozis’in yanı sıra reaktif oksijen türleri (ROT)’nin temizlenememesi ve ROT üretiminin artması gibi nedenler oksidatif stresin oluşmasına zemin hazırlar (Dominguez ve ark. 1998, Halliwell 1994). Vücutta ROT üretimi arttığı zaman ise hücresel proteinler, membran lipitleri ve nükleik asitler tahrip edilerek hücre ölümü gerçekleşir. Ancak bu süreçte gerek enzimatik gerekse non-enzimatik antioksidan savunma mekanizmaları ROT’u ortamdan temizleyerek dokuları ve hücreleri oksidatif hasardan korumaktadırlar (Maritim ve ark. 2003, Saxena ve ark. 1993). Non-enzimatik vitaminlerin diyabet üzerinde etkileri ile ilgili pek çok çalışma bulunmakla birlikte araştırmacıların daha çok güçlü antioksidan özelliği olan A, C ve E vitaminleri üzerine yoğunlaştıkları görülmektedir.

Yapılan çalışmalarda; diyabette A,C,E vitamin takviyelerinin hiperglisemi ile birlikte hiperlipidemi tablosunu iyileştirdiği ve bu ajanların insülin tedavisi ile birlikte verilmesinin daha güçlü cevaplar oluşturabileceği belirtilmiştir (Masola ve ark. 2018, Ali ve ark. 2018, She ve ark. 2017, Maritim ve ark. 2003). Bunun yanı sıra diyabet gibi oksidatif stres tablosunun olduğu pek çok durumda enzimatik antioksidanlar da oksidatif stres ile savaşmada etkilidirler bunlar; süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (KAT), glutatyon peroksidaz (GPX), glutatyon redüktaz (GR) ve paraoksonaz (PON1)'dır (Marles ve Farnsworth 1995, Junejo ve ark. 2018, Alarcon-Aquilar ve ark. 2000, Rao ve ark. 2001).

Geçmişten günümüze birçok hastalığın tedavisinde halkın bitkisel ürünleri tercih ettikleri bilinmekte ve bilim insanlarının da bu konuda çok yoğun çalışmalar yaptıkları görülmektedir. Yapılan araştırmalarda diyabet hastalarının hiperglisemi ve oksidatif stres ile mücadelede antihiperglisemik (insülin, metformin gibi) ilaçların yanı sıra bitkisel ürünleri de yaygın olarak kullandığı görülmektedir. Bu konuda yapılan pek çok çalışmada da araştırmacıların diyabeti tedavi/destekleme yönünde bitkisel preparatları önerdikleri görülmektedir (Taş ve ark. 2011, Faydaoğlu ve Sürücüoğlu 2011, Thirumalai ve ark. 2011). Araştırmacıların bitkisel preparatlar ile tedavi yöntemlerine odaklanmalarının nedeni; terapötik ajanların yan etkilerinin olması ve yüksek maliyetleri, ancak bitkilerin doğal kaynaklı olmalarının yanı sıra antioksidan içeriklerinin zengin olmasından dolayıdır (Marles ve Farnsworth 1995, Junejo ve ark. 2018, Alarcon-Aquilar ve ark. 2000, Rao ve ark. 2001).

Yaptığımız araştırmalarda halk arasında diyabette kan glikozunu düşürmesi nedeni ile kullanılan bitkilerden birinin de Lamiaceae (Ballıbabagiller) familyası'na ait *Lavandula stoechas* Linne subsp. *stoechas* (karabaş otu) bitkisinden elde edilen esansiyel yağın olduğu tespit edilmiştir.

Esansiyel yağlar olarak da bilinen bitki uçucu yağları bitkinin kimyasal yapısında bulunan önemli bileşiklerdir. Bu yağlar bitki hücrelerindeki hormonların yapısını oluşturduğu gibi, hücreler arasında bilgi taşınmasını ve bitkilerin savunma mekanizmalarını da sağlamaktadır.



Orta çağ dönemlerinden itibaren, virusidal, bakterisidal, fungusidal, insektisidal, antiparasidal etkileri nedeniyle tıp alanında ve kozmetik alanında kullanıldığı son dönemlerde de farmakoloji ve gıda sektöründe de tercih edildiği görülmektedir (Bakkali ve ark. 2008, Çelik ve Çelik 2007).

Bitkilerden elde edilen esansiyel yağların hücre membranını kolaylıkla geçebileceği, akciğerlerden ve deriden de kolaylıkla absorbe olabileceği belirtilmiştir. Organizmaya ilaç olarak alınabildiği gibi gıda katkı maddesi olarak da alınabilen uçucu yağlar önemli farmasötik etkiye sahiptirler. Uçucu yağların temel bileşenleri olan terpenler ve terpenoidler; monoterpenler, seskiterpenler, triterpenler, alkoller, eterler, aldehytler, esterler ve ketonlardan oluşmaktadır. Esansiyel yağların içeriklerindeki bileşiklerin yapısında bulunan fenolik hidroksil grupları bu yağlara güçlü antioksidan özellik kazandırmaktadır. Yapılan çalışmalarda bu doğal bileşiklerin, antimutajenik etkiye sahip olduğu ve kanser gibi birçok hastalığın tedavisinde kullanılabileceği belirtilmektedir (Cuvelier ve ark. 1996, Grassmann ve Elstner 2003).

Çalışmamızda kullandığımız *L. stoechas* subsp. *stoechas* esansiyel yağı monoterpen bakımından zengin olup antimikrobiyal, antifungal, antispazmodik, analjezik ve antiseptik etkilere sahiptir (Benabdelkader ve ark. 2011, Cavanagh ve Wilkinson 2002, Lis-Balchin ve Deans 1997, Sebai ve ark. 2013). Halk hekimliğinde, yaprakları ve sapları; romatizma, soğuk algınlığı ve sindirim sistemi hastalıklarına, ekstreleri ise yara, egzama, idrar yolu enfeksiyonları ve kalp hastalıklarına karşı kullanılmaktadır (Sebai ve ark. 2013, El-Hilaly ve ark. 2003). Aynı zamanda *L. stoechas* subsp. *stoechas* yağının halk arasında kan glikozuna iyi geldiği düşünülerek kullanıldığı tespit edilmiş ve bu doğrultuda yapılan literatür taramalarında ise sadece Sebai ve arkadaşlarının yapmış olduğu iki çalışmaya rastlanmıştır (Sebai ve ark. 2013, Sebai ve ark. 2015).

Sebai ve arkadaşları (2013) gerçekleştirdikleri çalışmada, sıçanlara *L. stoechas* subsp. *stoechas* yağını 12 gün boyunca intraperitoneal olarak verip kan glikoz, karaciğer enzim düzeyleri ve antioksidan enzim aktivite (SOD ve GPX) parametreleri üzerine etkisini incelemişlerdir.

Yine Sebai ve arkadaşlarının (2015) yaptıkları diğerk bir çalışmada ise *L. stoechas* subsp. *stoechas* yağının diyabet oluşturulmuş sıçanlarda testis ve epididimis dokuları üzerine etkisinin araştırıldığı görülmüş ancak her iki çalışmada da insülin düzeylerinin saptanmamasının yanı sıra diyabette en fazla doku hasarı beklenebilecek kalp, kas, karaciğer doku MDA'larının yanı sıra plazma MDA düzeylerine bakılmadığı aynı zamanda diyabette aterosklerotik süreçte çok önemli rol oynayan PON ve arilesteraz (ARE) düzeylerinin de tespit edilmediği görülüp bu çalışma planlanmıştır.

Bu amaçla yaptığımız çalışmada, STZ verilerek tip I diyabet oluşturulmuş sıçanlarda kan glikoz ve serum insülin seviyeleri, kan lipit profili; total kolesterol (TK), trigliserit (TG), yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-K) düzeyleri ve antioksidan savunma sistemini tayin etmek için süperoksit dismutaz (SOD), paraoksonaz (PON), arilesteraz (ARE) ve glutatyon peroksidaz (GPX) aktiviteleri saptanmıştır. Aynı zamanda oksidatif stres göstergelerinden olan plazma ve dokularda (kalp, musculus gastrocnemius kası, karaciğer, böbrek) malondialdehit (MDA) düzeyleri tespit edilmiştir.

## 2. KURAMSAL TEMELLER

### 2.1. Tip I Diyabetes Mellitus

Diyabetes mellitus (DM); insülin sekresyonu, insülin etkisi veya her ikisinde ki kusurlardan kaynaklanan hiperglisemi ile karakterize edilen metabolik bir hastalık grubudur (American Diabetes Association 2018b). Diyabetes mellitusta gözlenen insülinin etkisindeki yetersizlik, azalmış insülin sekresyonu veya insüline verilen doku yanıtında azalma, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarındaki bozukluklara sebep olmaktadır. Diyabetes mellitusun gelişiminde pankreatik  $\beta$ -hücrelerinin otoimmün hasarı, insülin direnci gibi farklı patolojik süreçler söz konusu olup birçok araştırmacıya göre diyabet otoimmün, genetik ve çevresel faktörlerin etkisiyle gelişen otoimmün bir hastalıktır (American Diabetes Association 2018b, Prázný ve ark. 2005).

Amerikan Diyabet Birliği “*American Diabetes Association (ADA)*” 2018’de yayınladığı sınıflandırmada diyabetes mellitusu; Tip I Diyabet, Tip II Diyabet ve Diyabetin Özel Tipleri olmak üzere kategorilere ayırmıştır. Daha önceden insülin bağımlı diyabet (IDDM), tip I diyabet veya gençlikte ortaya çıkan (juvenil) diyabet terimleriyle tanımlanan diyabetes mellitusun bu formunu, Tip IA (otoimmün) ve Tip IB (idiyopatik) olarak iki grupta sınıflandırmıştır (American Diabetes Association 2018a).

Tip IA DM (otoimmün); pankreatik adacık hücrelerinin otoantikorlar tarafından tahrip edilmesi sonucunda, mutlak insülin eksikliği ile karakterize olan otoimmün formudur.

Tip IB DM (idiyopatik) ise pankreatik  $\beta$ -hücrelerinin otoimmünitesine yönelik herhangi bir kanıt olmamasına rağmen ciddi insülin eksikliğinin geliştiği formudur. Ayrıca pankreasın ekzokrin bozuklukları da Tip IB DM’nin gelişmesine katkı sağlamaktadır (Yılmaz 2001, Eisenbarth 2005).

Tip I diyabet, tüm diyabetlilerin yaklaşık % 7-10 kadarını kapsamakta ve gelişmesinde hem genetik hem çevresel hem de otoimmün faktörler rol oynamaktadır ve bunlar:

### ***Genetik faktörler***

Tip I DM'li hastaların ailelerinde görülen diyabet riskindeki artış kalıtımın etkisini göstermektedir. Bu risk hastaların birinci dereceden akrabalarında % 5 iken tek yumurta ikizinde bu oran % 50'ye yükselmektedir (Kumar ve ark. 1993). Hastalığın gelişmesinde sadece bir gen değil birden fazla genin kalıtsal olarak aktarılması söz konusudur. Tip I DM'nin gelişimi insan genomunda bulunan 20'den fazla bölge ile ilişkilidir fakat bu bölgelerin çoğunun diyabetin oluşmasındaki katkıları çok büyük değildir (Bain ve ark. 2003). Tip I DM'nin kalıtıma bağlı olarak gelişebileceği ile ilgili başka bir kanıt ise, pankreatik  $\beta$ -hücrelerinin tahribatından sorumlu olan 6. kromozom üzerinde ki İnsan Lökosit Antijenleri (HLA)'dır (Khalil ve ark. 1990, Emery ve ark. 2005).

### ***Çevresel faktörler***

Tip I DM'nin gelişmesinde en belirgin çevresel faktörler arasında; doğumsal faktörler, viral enfeksiyonlar, diyet, yüksek doğum ağırlığı ve büyüme oranı, psikolojik stres ve zehirli maddeler ile birlikte genetik yatkınlığın olması da hastalığın oluşumuna katkı sağlamaktadır. Mevsimsel değişikliğe bağlı görülen virüs enfeksiyonlarında virüsler, direkt olarak sitolitik etki ile veya otoimmün süreci etkilem yolu ile pankreatik  $\beta$ -hücre tahribine yol açmaktadır. Adacık oto-immünitesi, obezite gibi insülin direncini artıran faktörlerin bir arada ortaya çıkması veya oluşması pankreatik  $\beta$ -hücrelerinin otoimmün yıkımını arttırabilir.

Hijyen hipotezine göre ise çocukların bağışıklık sistemi henüz tam gelişmediği için otoimmün reaksiyonlara daha yatkın olabileceği ve bu nedenle patojen içermeyen bir ortam yaratmanın hastalığa yakalanma riskini azaltabileceği yönündedir. Ayrıca, bebeklerin anne sütü ile beslenmedikleri zaman, antikor düzeyi düşük olabileceği için enterovirüs gibi enfeksiyonlara maruz kalmaları ile Tip I DM riskinin arttığı araştırmacılar tarafından bildirilmiştir (Yoon ve Jun 2003).

### *Otoimmünite*

İmmün sistemin Tip I diyabet üzerindeki etkisi 1970'li yıllardan itibaren bilinmektedir. Genetik ve çevresel faktörler pankreasın adacık hücrelerine karşı otoimmün sürecin başlamasında tetikleyici role sahiptirler (Haller ve ark. 2005, Fiallo-Scharer ve Eisenbarth 2004, Alemzadeh ve Wyatt 2004). Hastalığın tanısı sırasında; pankreas adacık hücrelerini çevreleyen lenfosit infiltrasyonu, adacık hücrelerine karşı otoantikor oluşması, dolaşımda aktive olmuş lenfositlerin varlığı ve pankreasın adacık hücrelerinin belirli HLA'lar ile olan ilişkisi oto-immunitenin rolünü destekleyen kanıtlar olarak gösterilebilir (Prazny ve ark. 2005, David ve ark. 2004).

Tip I diyabetli hastalarda otoimmün süreç; (1) Çevresel faktörlere maruz kalma (2) T-hücrelerinin uyarılması, (3) T-hücrelerinin farklılaşması, (4) beta hücrelerinin tahribatı, olmak üzere 4 fazda gerçekleşmektedir.

Herhangi bir dönemde çevresel faktörlerin etkisi ile otoimmün süreç başlar ve pankreatik  $\beta$ -hücrelerinin otoimmün harabiyeti yani insülitis gelişir. İnsülitis'in varlığı periferik kanda saptanan otoantikorlar ile belirlenir. Bu otoantikorlar, adacık hücre oto-antikorları (ICAs), insülin oto-antikorları (IAAS), glutamik asit dekarboksilaza karşı oluşan oto-antikorlar ( $GAD_{65}$ ) ve tirozin fosfotazlar (IA-2 ve IA-2 $\beta$ )'a karşı oluşan oto-antikorlardır. Yeni tanı konan tip I diyabetli hastalarda, % 75-80 oranında  $GAD_{65}$  antikorları, % 35-40 oranında spontan olarak insülin antikorları (IAAS) saptanmaktadır.

Yapılan çalışmalarda, adacık hücre oto-antikorlarının (ICAs) oluşması, yaşamın ilk yıllarından ergenlik dönemine kadar herhangi bir dönemde meydana gelebileceği gösterilmiştir (Liu ve Eisenbarth 2002).

Tek antikor pozitifliği olan bireylerde diyabet gelişme riskinin % 20-25 olduğu bildirilirken; iki antikor pozitifliğinde % 50-60, üç antikor pozitifliğinde % 70, dört antikor pozitifliği olan bireylerde ise % 80'lere çıktığı saptanmıştır (Fiallo-Scharer ve Eisenbarth 2004).

Hastalığın ilerleyen dönemlerinde intravenöz glikoz tolerans testine (IVGTT) insülinin cevabı azalır. Sonrasında ise oral glikoz tolerans testine (OGTT) verilen cevaplar da bozulur. Bu dönemde açlık kan glikoz düzeyi yükselir (glikoz >110mg/dl ve OGTT ye 2. saat yanıtı >140mg/dl), fakat kan glikoz düzeyi henüz klinik diyabet düzeyine (açlık glikoz >126mg/dl, OGTT ye 2. saat yanıtı >200 mg/dl) ulaşmamıştır ve  $\beta$ -hücrelerinin yaklaşık %75-80 oranında kaybının sonucunda klinik diyabet tablosu gelişir. Pankreatik  $\beta$ - hücrelerinin tamamen tahribi sonucu uyarılan C-peptid cevapları artık oluşmaz ve bunlara bağlı olarak insülin eksikliği ortaya çıkar (Eisenbarth 1986).

### ***Patofizyolojisi***

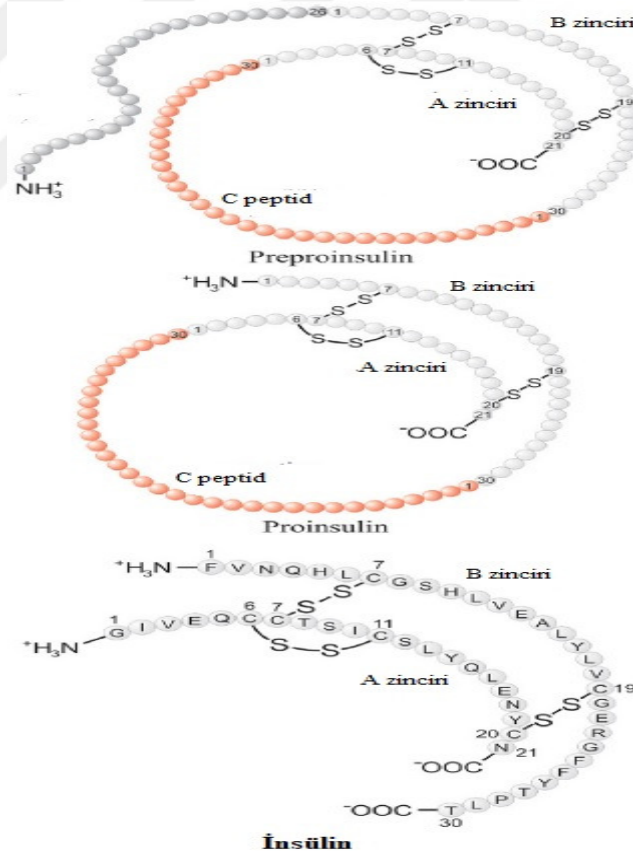
İnsülinin önemli fonksiyonları arasında öncelikli olarak hücrelere enerji sağlamak ve hücrede enerji kaynaklarını depolamaktır. İnsülinin salgılanması; besin alınımından sonra, nöronal ve hormonal mekanizmaların etkileri gerçekleşebileceği gibi substratlarla da yakından ilişkilidir. Metabolik kontrolün sağlanabilmesi için açlık yada tokluk halinde insülin salgısının normal düzeylerde olması gerekmektedir. İnsulopeni ile karaciğerde glikojenolizisin yanı sıra glikoneojenezin artması ile açlık kan glikoz düzeyinin yükseldiği görülür. Kan glikozu çok yükselip renal eşiği aştığı zaman (180 mg/dl) glikozüri ve poliüri nedeniyle de sıvı-elektrolit kaybında artış görülür. Artan dehidratasyon ve gelişen elektrolit dengesizliği fizyolojik strese neden olup insülin karşıtı olan (glukagon, kortizol, büyüme hormonu ve epinefrin) hormonların kana salgılanmasını arttırarak lipit sentezinde azalma ve lipolizisin meydana gelmesini sağlar. Bunlara bağlı olarak kanda lipitlerin yanı sıra serbest yağ asit (FFA) düzeylerinin de artması sonucu keton üretiminde artış görülür. Artan keton ürünleri periferik kullanım kapasitesinin ve renal atılım kapasitesinin üzerine çıktığında ise ketoasidoz tablosu gelişir (Haller ve ark. 2005, Sperling 2002).



## İnsülin biyosentezi

İnsülin öncüsü olan *preproinsülin* (111 aminoasit), pankreatik  $\beta$ -hücrelerinin endoplazmik retikulumu tarafından sentezlenir. Preproinsülin, endoplazmik retikulum lümenine girdiği zaman 23 amino asitlik dizisi (lider peptid) uzaklaştırılır. Molekülün kalan kısmı ikiye katlanarak, *proinsülini* yapmak üzere disülfid bağlarını oluşturur. A ve B zincirlerini birleştiren C-peptid (bağlayıcı peptid), molekülün daha kolay katlanmasını sağlar ve molekül salgılanmadan önce yapıdan ayrılır.

Daha sonra proinsülin, veziküller içerisinde endoplazmik retikulumdan golgi aygıtına taşınır. Burada aktif insüline dönüştürülür ve proinsülin hidroliz edilir. Bununla birlikte beta hücrelerinden salgılanan ürünün %90-97'si insülin ve buna eşdeğer molaritede C-peptittir. Geri kalanı ise proinsülin şeklindedir (Blanco ve Blanco 2017a, Guyton ve Hall 2001).



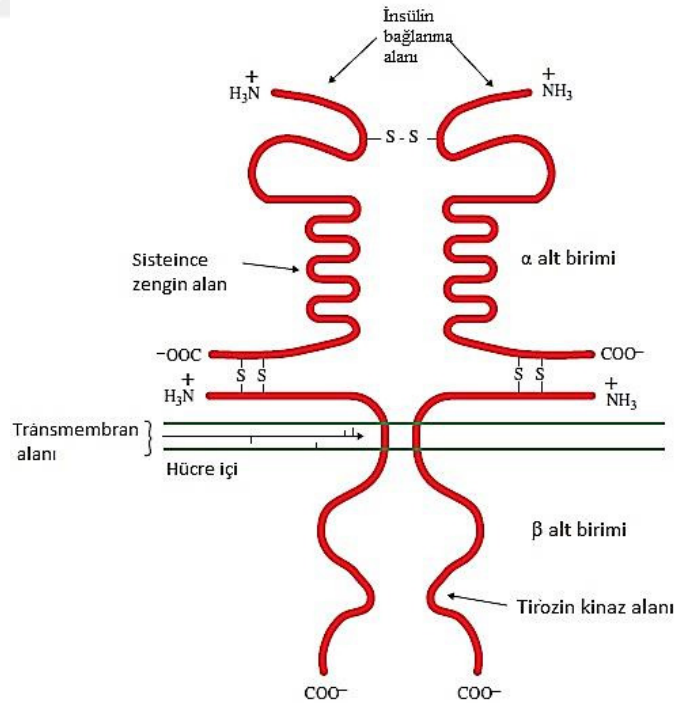
**Şekil 2.2.** İnsan preproinsülin, proinsülin ve insülin yapısının şematik görünümü (Blanco ve Blanco 2017a).



İnsülin kana serbestlendiği zaman dolaşımında neredeyse tamamının serbest halde bulunduğu belirtilmektedir. Yarı ömrü plazmada ortalama 6 dakikadır ve 10-15 dakikalık süre içinde plazmadan temizlenmektedir. İnsülin, hedef hücrelerdeki reseptörüne bağlı bulunan kısmı haricinde büyük bir bölümü *insülinaz* enzimi tarafından karaciğerde, daha az düzeyde böbreklerde, kasta ayrıca birçok farklı dokuda yıkıma uğratılabilir (Guyton ve Hall 2001).

### *İnsülin reseptörleri*

İnsülin, hedef hücrelerin plazma membranında bulunan özel bir reseptöre (insülin reseptörü) bağlanır. İnsülin reseptörü, yaklaşık 400 kDa'lık hücre zarına bütünleşik bir glikoproteindir. Reseptör; iki  $\alpha$  (135 kDa) ve iki  $\beta$  (95 kDa) altbirimleri olmak üzere toplamda 4 birimden oluşur (Şekil 2.3.). Disülfid bağları ile bağlanan bu dört altbirim tetramerik yapıda, kompleks bir protein olan tirozin kinazdır (Nelson ve Cox 2005). Alfa altbirimleri hücre zarının tamamen dışında yer alır ve insülinin bağlandığı altbirimlerdir. Beta altbirimleri ise hücre zarının çift lipid katmanına gömülüdür ve hücre zarının her iki tarafında da bulunur.



**Şekil 2.3.** İnsülin reseptörünün modeli (Blanco ve Blanco 2017a).

İnsülin uyarısı olmadığında  $\alpha$  alt birimi  $\beta$  alt biriminin tirozin kinaz etkinliğini inhibe etmektedir (White 1998). İnsülin reseptöre bağlandığında, reseptörde şekilsel bir değişiklik meydana gelir ve beta alt birimlerinde tirozin kinaz aktivitesi tetiklenir. Tirozin kinaz daha sonra hücre içi reseptör substratlar (IRS) vasıtası ile çok sayıda hücre içindeki enzimlerin fosforilasyona neden olur. Bunların sonucunda bu enzimlerin bazılarının aktive olduğu bazılarının da inaktive olduğu görülür ve buna bağlı olarakta insülin; karbonhidrat, protein ve yağ ve metabolizmalarının kontrolünü sağlar. Ayrıca insülin; membran taşıma sistemlerinin ve enzimlerin aktivasyonu, RNA ve protein sentezinin düzenlenmesi gibi pek çok fizyolojik mekanizmaları etkilemektedir. Ayrıca insülin karbonhidratların, proteinlerin, yağların ve nükleik asitlerin sentezi ve depolanması ile ilgili metabolik olayları da düzenler. İnsülinin temel metabolik olaylar üzerine etkileri çizelge 2.1' de gösterilmiştir (Blanco ve Blanco 2017a, Guyton ve Hall 2011, Barrett ve ark. 2011).

**Çizelge 2.1.** İnsülinin metabolik olaylar üzerine etkileri (Barrett ve ark. 2011)

Metabolizma şekli	Kas	Karaciğer	Yağ dokusu
<b>Karbonhidrat metabolizması</b>	Glikoz alımı ↑ Glikoliz ↑ Glikojen sentezi ↑	Glikoneogenez ↓ Glikojenoliz ↓ Glikoliz ↑ Glikojen sentezi ↑	Glikoz alımı ↑ Gliserol sentezi ↑
<b>Yağ metabolizması</b>		Lipogenez ↑ Lipoliz ↑	Trigliserit sentezi ↑ Yağ asiti sentezi ↑ Lipoliz ↓
<b>Protein metabolizması</b>	Aminoasit alımı ↑ Protein sentezi ↑	Protein yıkımı ↓	
↑: Arttırır ↓: Azaltır			

### ***İnsülinin karbonhidrat metabolizması üzerine etkisi***

İnsülin, farklı dokularda glikoz alımını ve kullanımını uyarabilme özelliğine sahiptir. İnsülin glikoz kullanım yollarındaki enzim aktivitelerini etkilemekle beraber aynı zamanda enzim sentezlerini de aktive eder. Böylece insülin glikozun kullanımında önemli role sahip olan karaciğerdeki, glikolitik enzimlerin (glukokinaz, fosfoproteokinaz ve piruvat kinazın) aktiviteleri uyarılmış olur.

Ayrıca insülin, glikokinaz enziminin aktivitesini arttırarak karaciğer hücreleri tarafından kandan glikoz alınmasını şiddetlendirir, glikojen sentezini hızlandırır, glikojenoliz ve glikoneojenezi de inhibe eder. Yine iskelet ve kalp kasında ve adipositlerde de glikoz alımını GLUT-4' ün plazma zarına translokasyonu yolu ile uyarır. Glikozun fazlası kasta ve karaciğerde glikojen şeklinde depo edilir (Blanco ve Blanco 2017a, Guyton ve Hall 2011).

### ***İnsülinin lipit metabolizması üzerine etkisi***

İnsülin karaciğer, yağ dokusu ve diğer dokularda yağ asidi ve triaçilgliserol sentezini uyarır. Glikolizin aktivasyonu ve glikozun oksidatif indirgenmesi, pentoz yolağını harekete geçirerek yağ asiti biyosentezinde kullanılan asetil-CoA ve NADPH ürünlerinin artmasına neden olur. Yiyecek alımı fazla olduğu zaman ise asetil-CoA yağ asidi sentezine yönlendirilir. Ayrıca insülin, periferik kılcal damar membranına bağlı lipoprotein lipazı aktive ederek triaçilgliserol sentezi için dokularda yağ asiti miktarını da arttırır. İnsülin, hormona duyarlı lipazı inhibe ederek, lipolize baskı yapar ve dolaşımdaki serbest yağ asit seviyelerinin düşmesine neden olur. Ayrıca ketojenезisi de azaltma yönünde etkisi bulunmaktadır. Ancak insülin bulunmadığı zaman yağ asitleri karaciğerden lipoproteinlere taşınmaz, sonucta yağ yakımı ve yağlardan enerji sağlanmasına neden olan hormona duyarlı lipaz enzimi aktive olur.

Aktive olmuş lipaz enzimi ise depo trigliseritlerin hidrolizine neden olur ve kanda yağ asiti konsantrasyonunu yükseltir. İnsülin aynı zamanda yağ asitlerinin karaciğerde fosfolipitler ve kolesterole çevirimini arttırır. Gerek fosfolipitler gerekse kolesterol ve karaciğerde oluşan trigliseritler de lipoproteinler şeklinde kana geçer (Blanco ve Blanco 2017a, Nelson ve Cox 2005, Carola ve ark. 1992).

### ***İnsülinin protein metabolizması üzerine etkisi***

İnsülin, hücreler tarafından amino asit alımını uyarır ve ayrıca transkripsiyon ve translasyon süreçlerini aktive eder. En fazla taşındığı bilinen amino asitlerin arasında valin, lösin, izölösün, tirozin ve fenilalanin olduğu belirtilmektedir (Blanco ve Blanco 2017a, Guyton ve Hall 2011, Barrett ve ark. 2011).

### *İnsülinin glikoz taşınımı üzerine etkisi*

İnsülin, kas ve yağ dokusunda; glikoz, amino asit, nükleozid ve fosfatın hücre içine alınımını uyarır. Memeli hücreleri, kolaylaştırılmış glikoz difüzyonundan sorumlu plazma membran taşıyıcılarına (GLUT) sahiptir (Çizelge 2.2). Keşfedilme sırasına göre GLUT-1' den GLUT-5' e kadar sınıflandırılanlar ile birlikte, yedi ayrı glikoz taşıyıcısı tanımlanmıştır. Glikoz taşıyıcıları, 492-524 amino asit içerirler ve glikoza olan affiniteleri değişiktir. Her taşıyıcı, özel işlevler için evrimleşmiştir. Çeşitli glikoz taşıyıcı türlerinden GLUT-1 ile GLUT-3 dokularda yaygın olarak bulunmaktadır ve düşük kan glikozu seviyelerinde bile hücrelere glikozun taşınmasını sağlarlar.

İnsüline duyarlı olduğu bilinen kas ve yağ dokusu gibi hücrelerin sitoplazmasındaki veziküllerde GLUT-4 molekülleri bulunmaktadır. Hücre membranındaki reseptörüne bağlanan insülin, reseptörün  $\beta$  altbirimindeki tirozin kinazı aktive ederek hücre içinde bulunan GLUT-4' ün hücre membranına geçmesini sağlar. İnsülin, glikokinazı etkinleştirerek glikozun fosforilasyonunu artırır ve böylece hücre içi serbest glikoz miktarı düşük tutularak, karaciğer hücrelerine glikoz girişi arttırılır (Blanco ve Blanco 2017a, Barrett ve ark. 2011).

**Çizelge 2.2.** Memelilerde glikoz taşıyıcıları (Barrett ve ark. 2011)

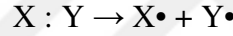
	$K_m(mM)^2$	İşlevi	Görüldüğü önemli yerler
<b>SGLT 1</b> İkincil etkin taşıma (Na <sup>+</sup> -glikoz taşıyıcısı)	0.1-1.0	Glikozun emilimi	İnce barsak, renal tübüler
<b>SGLT 2</b>	1.6	Glikozun emilimi	Renal tübüler
<b>GLUT 1</b> Kolaylaştırılmış sızma	1-2	Bazal glikoz kapılması	Plasenta, beyin, kolon, kan-beyin bariyeri alyuvar, böbrek, diğer birçok organ
<b>GLUT 2</b>	12-20	B hücre glikoz	Adacık B hücreleri, karaciğer, böbrekler, ince bağırsak epitel hücreleri.
<b>GLUT 3</b>	<1	Bazal glikoz kapılması	Beyin, plasenta, böbrekler, diğer birçok organ
<b>GLUT 4</b>	5	İnsülinle uyarılan glikoz kapılması	İskelet ve kalp kası, yağ dokusu diğer dokular
<b>GLUT 5</b>	1-5	Fruktoz taşınımı	Jejunum, sperm
<b>GLUT 6</b>	-	YOK	Psödogen
<b>GLUT 7</b>	-	ER'de glikoz-fosfat taşıyıcısı	Karaciğer, diğer dokular

\*  $K_m$  taşıma hızının azamının yarısı olduğu noktadaki glikoz miktarıdır.

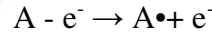
### 2.3. Serbest Radikaller ve Oksidatif Stres

Serbest radikaller, dış yörüngelerinde bir ya da birden fazla eşlenmemiş elektrona sahip, enerjik olarak kararsız herhangi bir atom veya moleküldür (Kuyvenhoven ve Meinders 1999, Lushchak 2014). Bu kararsız elektronik konfigürasyona sahip olan serbest radikaller çarpıştıkları diğer moleküllerden elektron alarak onları da "serbest radikallere" dönüştürebilirler (Yu 1994). Oluşan bu reaksiyon ile tek bir radikalın varlığı bir dizi elektron transfer redoks reaksiyonu başlatabilir (Kuyvenhoven ve Meinders 1999, Halliwell 1994, Lushchak 2014). Serbest radikaller, normal koşullarda metabolik bir süreç içerisinde sürekli olarak meydana geldiği gibi enerji üretiminin olabilmesi için hücrelerde birçok reaksiyon sonucunda da oluşabilmektedir (Özcan ve ark. 2015).

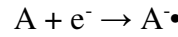
- 1) Kovalent bağa sahip bir molekülün, her bir parçasında ortak elektronlardan herhangi birisinin kalarak homolitik bölünmesi;



- 2) Normal bir molekülde bir elektron kaybedilmesi;



- 3) Normal bir moleküle sadece bir elektron eklenmesi (Özcan ve ark. 2015).



Oksijen'in metabolizasyonu sonucunda ortaya reaktif oksijen türleri (ROT) dediğimiz ürünler çıkmaktadır (Yu 1994, Lushchak 2014). Organizmada oluşan bu ROT'lar, proteinler, DNA ve küçük moleküller de dahil olmak üzere birçok başka hedeflere zarar verirler (Halliwell 1995). Biyolojik olarak öneme sahip bazı reaktif oksijen türleri (ROT) aşağıdaki çizelge 3.1' de gösterilmiştir.

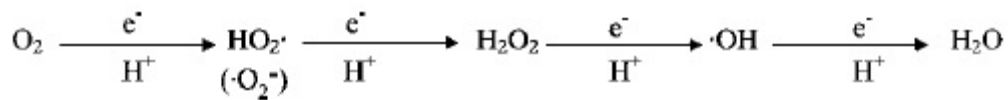
**Çizelge 2.3.** Biyolojik öneme sahip bazı reaktif oksijen türleri ve özellikleri (Yu 1994)

Türler	Kimyasal Simgesi	Özellikleri
<b>Süperoksit radikali</b>	$O_2^- \bullet$	İyi bir indirgeyicidir fakat zayıf oksidan etki gösterir.
<b>Hidroksi radikali</b>	$\bullet OH$	Oldukça reaktiftir (özellikle ekleme, ayırma ve elektron transfer tepkimelerinde). Düşük difüzyon kapasitesine sahiptir.
<b>Perhidroksil radikali</b>	$HO_2 \bullet$	Güçlü bir oksidandır ve lipid peroksidasyonunu başlatabilir.
<b>Peroksil radikali</b>	$ROO \bullet$	$\bullet OH$ ' ya kıyasla daha düşük oksitleme kapasitesine sahiptir ve oldukça yaygındır.
<b>Alkoksi radikali</b>	$RO \bullet$	$RO \bullet$ ve $\bullet OH$ 'un lipidler arasında oluşan reaksiyon sonucu ara ürün olarak oluşur.
<b>Hidrojen peroksit</b>	$H_2O_2$	Oksidandır. Fakat organik substratlar ile oluşan reaksiyonları yavaştır ve yüksek difüzyon kapasitesine sahiptir.
<b>Tekli Oksijen</b>	$^1O_2^-$	Yarılanma ömrü $10^{-6}$ s olan oldukça güçlü bir oksidandır.

En yaygın ROT'ların bazıları hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ), süperoksit radikali ( $O_2^-$ ) ve hidroksi radikalidir ( $OH^-$ ) (Seifried ve ark. 2007).

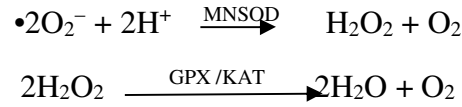
### 2.3.1. Süperoksit radikali ( $O_2^- \bullet$ )

Süperoksit radikali, oksijenin bir molekül indirgenmiş formudur ve genellikle zayıf bir reaktiviteye sahiptir (Halliwell 1994, Lee ve ark. 2004). Mitokondriyel elektron taşıma sisteminde oluşan ilk serbest radikaldir. Mitokondri, oksijeni suya indirgemek sureti ile 4 elektronlu zincir reaksiyonu vasıtasıyla enerji üretir (Şekil 3.1). Mitokondri'de oluşan bu zincir reaksiyonundan kaçan elektronların bir kısmı doğrudan oksijenle reaksiyona girerek süperoksit radikallerini oluşturur (Lee ve ark. 2004).

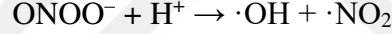


**Şekil 2.4.** Mitokondride oluşan 4 elektronlu zincir reaksiyonu (Lee ve ark. 2004) .

Mitokondride üretilen bu süperoksit radikali enzimatik değildir ve bu nedenle metabolik hızı daha yüksektir. Ayrıca katekolaminler, tetrahidrofolat ve mitokondride elektron taşıma sistemindeki bazı bileşenler de süperoksit radikali üretimine katkı sağlamaktadırlar. Oluşan süperoksit radikali, mitokondriyal süperoksit dismutazın (MnSOD) etkisi ile hidrojen peroksit haline dönüştürülür. Oluşan hidrojen peroksit ise ( $H_2O_2$ ) katalaz (KAT) ve glutatyon peroksidaz enzimleri (GPX) ile detoksifiye edilir (Phaniendra ve ark. 2015, Halliwell 1994).



Organizmaya giren yabancı maddeleri öldürmek için aktifleşen fagositler (nötrofiller, monositler, makrofajlar, eozinofiller) büyük miktarda süperoksit üretmektedir. Ayrıca süperoksit radikali, nitrik oksit ( $NO\bullet$ ) ile de reaksiyona girebilir. Bunun sonucunda da hidroksi ( $\bullet OH$ ) radikali ve nitrik dioksit gibi toksik bileşikler üreten peroksinitritin ( $ONOO^-$ ) oluşmasına neden olur (Halliwell 1996, Lee ve ark. 2004, Babior ve Woodman 1990).



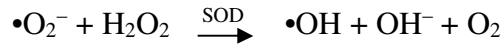
Süperoksit radikali ( $O_2^{\bullet-}$ ), NADPH oksidaz, ksantinoksidaz, peroksidazlar gibi çeşitli hücrel oksidaz sistemleri vasıtasıyla da üretilmektedir. Süperoksit radikali bir kez oluştuğundan sonra, hidrojen peroksit, hidroksi radikali ( $OH\bullet$ ), peroksinitrit ( $ONOO^-$ ), hipokloröz asit ( $HOCl$ ) gibi ROT'un oluşmasına neden olan bir çok reaksiyona katılır.

Plazmada oluşan süperoksit radikali, süperoksit dismutaz (SOD) ve hidrojen peroksidazlar (katalaz ve glutatyon peroksidaz) gibi enzimatik antioksidanlar tarafından da ortamdaki temizlenebilir (Lee ve ark. 2004, Pham-Huy ve ark. 2008 ).



### 2.3.2. Hidroksi radikali (OH•)

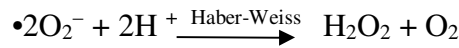
Hidroksi radikali su veya hidrojen peroksit tarafından üretilen en reaktif serbest radikaldir. Hidroksi radikali en yüksek 1 elektron indirgeme potansiyeline sahiptir ve organizmadaki her şey ile reaksiyona girebilir. Süperoksit radikali; hidrojen peroksit, bakır veya demir gibi metal iyonlarının varlığında hidroksi radikalini oluşturulabilir (Korycka-Dahl ve Richardson 1978, Choe ve Min 2005, Lee ve ark. 2004).



Oldukça reaktif olan hidroksi radikalleri doymamış (organik lipidlerde) bağlara hidrojen ekleyip çıkararak birçok molekülle etkileşime girebilirler. *In vivo* en reaktif serbest radikal olan hidroksi radikali (OH•), indirgenmiş geçiş metal iyonları (Fe<sup>2+</sup> veya Cu<sup>+</sup>) varlığında O<sub>2</sub><sup>-•</sup> ve H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ile etkileşime girdiğinde de oluşabilmektedir. Bu reaksiyon, Fenton reaksiyonu olarak da bilinir (Pham-Huy ve ark. 2008, Genestra 2007, Droge 2002).

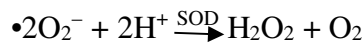


Bir diğer hidroksi radikali (OH•) kaynağı ise süperoksitin hidrojen peroksit ile etkileşimidir ve bu reaksiyon Haber-Weiss reaksiyonu olarak adlandırılır (Yu 1994). Ortaya çıkan radikaller oksijen ile reaksiyona girerek diğer serbest radikalleri üretebilir. Hidroksi radikali, lipitler, polipeptitler, proteinler ve DNA ile özellikle de timin ve guanin ile reaksiyona girerek hücre hasarına neden olurlar (Ashok ve Ali 1999, Lee ve ark. 2004).



### 2.3.3. Hidrojen peroksit radikali (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> tek elektron oksidasyonunun ikincil ürünüdür. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> geçiş metalleri ile redoks-aktif etkileşimi sayesinde oldukça reaktif serbest radikalleri üretme yeteneğine sahiptir (Yu 1994). Organizmada, SOD enzimi tarafından dismutasyona uğratılan süperoksit radikali hidrojen peroksit radikalini oluşturur (Halliwell 1996). Ayrıca amino asit oksidaz ve ksantin oksidaz gibi enzimler de süperoksit anyonundan non-radikal hidrojen peroksit üretirler (Pham-Huy ve ark. 2008, Genestra 2007, Droge 2002, Lee ve ark. 2004).





Hidrojen peroksit, hipokloröz asit (HOCl) veya kloraminlerle reaksiyona girdiğinde tekli oksijen oluşturabilir. Demir varlığında ise hidrojen peroksit Haber-Weiss reaksiyonu ile hidroksi radikallerini meydana getirir. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, non-iyonize ve düşük yüklü yapısından dolayı hidrofobik membranlardan kolaylıkla diffüze olma yeteneğine sahiptir (Lee ve ark. 2004, Yu 1994).

Ayrıca yağ asitlerinin β-oksidasyonun yanı sıra acil-CoA oksidaz, D-amino asit oksidaz, L-α-hidroksi oksidaz, urat oksidaz, ksantin oksidaz, D-aspartat oksidaz gibi farklı enzimler, süperoksit üretmeden bol miktarda H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> oluşturabilirler. Organizmada oluşan hidrojen peroksit radikali, GPX ve KAT enzimleri tarafından nötralize edilir (Schrader ve Fahimi 2006).



#### **2.3.4. Serbest radikal kaynakları**

Reatif oksijen türlerinin oluşumu enzimatik ve non-enzimatik reaksiyonlar olmak üzere iki şekilde olabilir. ROT'ları üreten enzimatik reaksiyonlar arasında; mitokondriyal enzimler, fagositoz, prostaglandin sentezi yer alır. Non-enzimatik reaksiyonlar ise, iyonize radyasyonlar ile mitokondrideki oksidatif fosforilasyon (yani aerobik solunum) sırasında oluşabilmektedir. Ayrıca ROT' lar hücre içinde hem endojen hem de eksojen kaynaklardan üretilebilir. Eksojen ve endojen kaynaklar çizelge 3.2'de gösterilmiştir (Genestra 2007, Droge 2002, Phaniendra ve ark. 2015, Halliwell 2007, Valko ve ark. 2006, Pham-Huy ve ark. 2008).

**Çizelge 2.4.** ROT'un endojen ve eksojen kaynakları (Phaniendra ve ark. 2015)

<b>Endojen Kaynaklar</b>	<b>Eksojen Kaynaklar</b>
Mitokondriyal elektron transport zinciri	Hava ve su kirliliği
Kloroplast elektron transport zinciri	Alkol
	Tütün dumanı
	Geçiş metalleri -Cd, Hg, Pb, As
<b><u>Oksidan enzimler:</u></b>	
Ksantin oksidaz	Ağır metaller-Fe, Cu, Co, Cr
İndolamin dioksijenaz	
Triptofan dioksijenaz	Endüstriyel solventler
Galaktoz oksidaz	
Siklooksijenaz	Tarım ilacı
Lipooksijenaz	
Mono aminooksidaz	Yüksek sıcaklık
<b><u>Fagositik hücreler:</u></b>	
Nötrofiller	Morötesi ışık
Monosit ve makrofajlar	Pişirme (tütsülenmiş et, kullanılan yağlar, yağ)
Eozinofiller	
Endotelial hücreler	Haloten, Parasetamol, Bleomisin, Doksorubisin, Metrenidazol, Etanol gibi ilaçlar.
adrenalinin oto-oksidasyonu, inflamasyon, stres, aşırı egzersis, enfeksiyon, kanser, yaşlanma, iskemi-reperfüzyon hasarları	Karbon tetraklorür (CCl <sub>4</sub> )

### 2.3.5. Serbest radikallerin etkileri

Normal fizyolojik şartlarda vücutta serbest radikaller ile antioksidanlar arasında kritik bir denge söz konusudur. Bu dengenin serbest radikaller lehine bozulması ile oksidatif stres oluşur. Yüksek miktardaki ROT'lar hücrel proteinlere, membran lipitlerine ve nükleik asitlere hasar vererek hücre ölümüne yol açabilirler (Dominguez ve ark. 1998, Halliwell 1994).

#### *Serbest radikallerin membran lipitlerine etkisi*

Membran lipitleri, özellikle fosfolipitlerin çoklu doymamış yağ asiti kalıntıları serbest radikallerin oksidasyonuna daha duyarlıdır. Lipit peroksidasyonun, çeşitli patolojik koşullarda altında artması nedeni ile oldukça önemlidir. Yağ asitinde bulunan çift bağın zayıflığından dolayı hidrojen atomunun koparılması kolaydır.

Bu yüzden hücredeki membran lipitlerinin yapısında bulunan poliansatüre yağ asiti zincirleri peroksidasyona karşı çok duyarlıdır. Yağ asiti molekülünün hidrojen kaybetmesiyle yapısı tekrar düzenlenebilir ve oluşan yeni yapı oksijen ile birleşerek lipit peroksil radikallerine (LOO•) dönüşebilir. Böylece diğer yağ asitlerinden hidrojen atomunu koparan peroksil radikalleri sayesinde zincirleme peroksidasyon reaksiyonları başlamış olur.

Lipit peroksidasyonu sonucunda oluşan lipit peroksitleri, sekonder ürünler olan malondialdehit (MDA) gibi aldehitlere dönüşür. Membranda oluşan bu zincirleme peroksidasyon reaksiyonlarının meydana geldiği ortama bu zinciri kırarak bir antioksidan eklenene kadar bu süreç devam eder. Antioksidan yokluğunda, peroksil radikalleri, oluşturdukları bağlarla membran yapısında bozulmaya sebep olurlar. Sonuçta; membranda işlev kaybı, membran akışkanlığında azalma, membrana bağlı enzimlerin ve reseptörlerin inaktivasyonu ile hücre hasarı ve hücre ölümü gerçekleşir (Phaniendra ve ark. 2015).

#### ***Serbest radikallerin proteinlere etkisi***

Reaktif oksijen türleri içinde özellikle hidroksi radikali hücre içi proteinlerde geri-dönüşümlü ya da geri-dönüşümsüz oksidatif bir takım değişikliklere yol açarak oksidatif hasara neden olmaktadır. Oksidatif hasarla birlikte protein yapılarında oluşan oksidatif değişiklikler, hücre iskeletinin yapısında bulunan proteinler ve enzimlerde yapısal aynı zamanda fonksiyonel değişikliklere neden olur. Oluşan bu modifikasyonlar ise bir çok hastalığın patogenezinde rol oynar (Özcan ve ark. 2015).

#### ***Serbest radikallerin DNA üzerine etkisi***

Genetik bilgiyi taşıyıp nesilden nesile aktaran DNA, dış etkilere kolayca etkilenebilen bir moleküldür. Özellikle serbest radikaller; DNA yapısında bulunan deoksiriboz fosfat iskeletinde yapısal bozukluklara neden olabilir. Ayrıca purin ve pirimidin bazlarının spesifik modifikasyonu ile zincirler arasında da çapraz bağlanmalar meydana gelebilir. Meydana gelen oksidatif hasar DNA'da lezyonlar oluşturarak mutasyona sebep olur. Ancak eksojen ve endojen antioksidanlar kullanarak, oksidatif stresin DNA üzerinde oluşturduğu hasardan koruyabilir.

Oksidatif stres kontrol altına alınmaz yada önlenmez ise , yaşlanma süreci ile birlikte bazı akut patolojilerin ( travma, inme gibi) yanı sıra diyabetes mellitus, kanser gibi pek çok hastalıkların oluşmasına zemin hazırlanmış olur (Dizdaroğlu 1991, Shigenaga ve Ames 1991, Pham-Huy ve ark. 2008).

#### **2.4. Diyabet Mellitusun Oksidatif Stres ile İlişkisi**

Serbest radikaller ve antioksidanlar arasında fizyolojik koşullar altında bir denge söz konusudur. Bu dengenin serbest radikaller lehine bozulması ile oksidatif stres oluşur (Dominguez ve ark. 1998, Halliwell 1994). Ortamda ROT'un artması ve antioksidanların ROT'ları ortamdan temizlemesinin yetersiz olması, hücre zarında, damar duvarında, proteinlerde, lipitlerde ve hatta hücredeki nükleik asitlerde hasara neden olmaktadır. Diyabetes mellitus'ta hiperglisemi ve hiperlipidemi tablosuna bağlı olarak gelişen artmış bir oksidatif stres durumu söz konusudur ve artan oksidatif stres de, ilerleyen dönemlerde nöropati, nefropati, arteroskleroz gibi pek çok klinik tablonun ortaya çıkmasına neden olmaktadır (Kuyvenhoven ve Meinders 1999, Taş ve ark. 2014).

Yapılan çalışmalarda diyabette hipergliseminin neden olduğu oksidatif stresin pankreas  $\beta$ -hücrelerini tahrip ettiği belirtilmiştir (Altan ve ark. 2006). Artan glikoz seviyesi  $\beta$ -hücrelerinin mitokondrilerinde trikarboksilik asit (TCA) döngüsünü hızla indüklemekte ve ROT üretimine katkı sağlamaktadır. ROT ise insülin sinyalizasyonunu bozmakta ve  $H_2O_2$  oluşmasına neden olmaktadır. Üretilen  $H_2O_2$  ise tirozin fosfataz aktivitesini inhibe ederek hem insülin reseptöründe hem de substratlarında tirozinin fosforilasyonunu artırma yolu ile insülinin salgılanma sürecini uzatmaktadır (Mahadev ve ark. 2004, Rains ve Jain 2011). Birçok hücrel çalışmada, diyabette insülin sinyalizasyonunun bozulduğu ve insüline direncin geliştiği de gösterilmiştir (Eriksson 2007).

Hiperglisemiye ek olarak diyabette serbest yağ asiti (FFA) seviyelerinde gözlenen artış mikro ve makrovasküler komplikasyonların gelişmesine neden olmaktadır. Yapılan çalışmalarda diyabette serbest yağ asiti (FFA) düzeylerinde görülen artış, reaktif oksijen türlerinin oluşumuna neden olabilir (Mahadev ve ark. 2004, Rains ve Jain 2011).

İnsülin direnci ve hiperglisemiye eşlik eden artmış serbest yağ asidi düzeyleri de  $\beta$  hücrelerinde fonksiyon kaybına yol açan bir başka faktördür. Yine yapılan çalışmalarda diyabetik bireylerde, artan hiperglisemiye bağlı olarak, hem LDL'nin oksidasyonunda hem de non-enzimatik glikasyonda artışlar saptanmıştır. Diyabetes mellitusta, lipitlerin yanı sıra proteinlerde de oksidasyon reaksiyonları meydana gelmektedir. Özellikle de ekstrasellüler proteinlerin oksidasyona uğraması sonucunda; katarakt, mikroanjyopati, nefropati ve ateroskleroz gibi bir çok diyabetik komplikasyonların oluşabileceği belirtilmiştir. Yapılan çalışmalarda, hipergliseminin diyabet komplikasyonlarının etiolojisinde önemli rol oynayan bir takım biyokimyasal yolları aktive ettiği gösterilmiştir. Bu biyokimyasal yollar; (1) poliol yolu, (2) glikozun oto-oksidasyonu ve süperoksit üretimi, (3) proteinlerin glikasyonu ve ilerlemiş glikasyon son ürünlerinin (AGE) oluşumudur (Brownlee 2001, Evans ve ark. 2003, Koya ve King 1998).

### ***Poliol yolu***

Yüksek glikoz düzeyi, poliol yolağı üzerinden sorbitol üretimine neden olur. Bu yolda, NADPH aldoz redüktaz enzimini aktive etmek için kullanılmakta ve sonuçta hücre içindeki NADPH düzeyi azalmaktadır. Okside glutatyonun redükte olabilmesi ve nitrik oksit (NO) sentezinin olabilmesi için de NADPH gereklidir. Bu nedenle sorbitol yolu aktif olduğunda NADPH düzeylerinde azalma görülür ki bu durumda hücrenin antioksidan kapasitesini sınırlama yönünde etki gösterir (Maritim ve ark. 2003). Redükte glutatyonun ve nitrik asit sentezinin azalması sonucunda da diyabetin vasküler komplikasyonları ortaya çıkmaktadır (Sargın ve ark. 2001).

Glikozun, sorbitol yolu ile fruktoza ve sorbitola çevrilmesi sonucunda hücrede miyoinozitol düzeyleri azalır ve Na-K ATP-az enzim aktivitelerinde de azalma gözlenir. Na-K ATP-az enziminin aktivitesi sinir iletim hızı için önemli bir role sahiptir (Greene ve ark. 1990). Bir doku toksiniymiş gibi hareket eden sorbitolün retinopati, katarakt, nöropati, nefropati ve kalp damar hastalıkları gibi pek çok hastalığın patogenezinde rolü olduğu düşünülmektedir (Bukan ve ark. 2004, Karasu ve ark. 1990).

### ***Glikozun oto-oksidasyonu ve süperoksit üretimi***

Glikoz, ortamda bir geçiş elementi varsa, reaktif ketoaldehitlere ve süperoksit anyonuna dönüşür. Reaksiyon zinciri bir kere başlayınca, süperoksit radikali ( $\bullet\text{O}_2^-$ ), ortamda bulunan hidrojen peroksit ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) üzerinden yüksek reaktiviteye sahip hidroksi radikali ( $\text{OH}\cdot$ ) ni oluşturur. Hücre içinde glikozun oksidasyonu yoluyla da NADH meydana gelir ve NADH, ATP üretimi için gerekli olan enerjinin sağlanmasında kullanılır. Eğer glikoz düzeyi yüksek ise bu yol kullanılarak süperoksit radikal üretiminde artma görülür. Hücre içi ROT'lar temel olarak mitokondride meydana gelen solunum zincirinde üretilmektedir. Ayrıca mitokondri'de ROT üretiminin artması, diyabetik süreçte gözlenen bir çok patolojilerin kaynağını oluşturmaktadır (Altan ve ark. 1997, Brownlee 2001, Green ve ark. 2004).

### ***Proteinlerin glikasyonu ve ilerlemiş glikasyon son ürünleri (AGE)***

İnsülininden bağımsız dokularda hiperglisemik koşul intrasellüler glikoz konsantrasyonunu arttırmaktadır. Bunun sonucunda glikoz proteinlere non-enzimatik bir reaksiyon ile bağlanır. Glikoz ve proteinlerin amino grupları arasında oluşan nonenzimatik glikasyon reaksiyonları sonucunda Schiff bazları oluşmakta ve proteinler ile daha dayanıklı ve geri-dönüşümlü Amodri ürünlerini meydana getirmektedir. Bu reaksiyonlar sonucunda oluşan erken glikasyon ürünleri diyabetin tedavi aşamasında glikozun normal düzeylere dönmesi sonucunda azalmaktadır. Ancak yarı ömrü uzun olan proteinlerle ise geri dönüşümsüz olarak ileri glikasyon son ürünleri (AGE) meydana gelmektedir (Gillery ve ark. 1988, Dinçer ve ark. 2002). AGE' ler endotelin-1 aracılığı ile vazokonstriksiyonu arttırarak endotel hasarına yol açabileceği gibi serbest radikal üretebilme kapasitesine de sahiptirler. AGE' lerin toksik etkileri arasında; proteinlerin yapılarını ve fonksiyonlarını değiştirebilmeleri, kendi reseptörleri ile oksidatif stresi indükleyebilmeleri de bulunmaktadır (Bierhaus ve ark. 1997, Eidland ve ark. 2001). AGE oluşumu ile lipit peroksidasyonu arasında sıkı bir ilişki vardır. Ayrıca lipit peroksidasyonunun önlenmesi ile AGE oluşumunun önlendiği de bildirilmiştir (Giardino ve ark. 1998). Yapılan çalışmalarda AGE ve serbest radikallerin, protein kinaz-C (PKC)' yi aktive ettiği ve aktive olan PKC' nin, vasküler kan akımını, damar geçirgenliğini etkileyerek vasküler komplikasyonların patogenezinde rol oynayabileceği öne sürülmüştür (Chappey ve ark. 1997, Koya ve King 1998, Way ve ark. 2001).

## 2.5. Antioksidanlar

Biyolojik sistemlerde genel olarak serbest radikallerin bir türü olan ROT'un hücelere ve dokulara verebileceği hasarları önlemek için "antioksidan sistemler" veya "antioksidanlar" olarak isimlendirilen bir takım savunma mekanizmaları bulunmaktadır. Antioksidanlar diyet türevi ekzojen (vitaminler vb.) ve endojen (enzimatik ve non-enzimatik) olmak üzere iki sınıfa (çizelge 3.3, çizelge 3.4, çizelge 3.5) ayrılır.

Ekzojen ve endojen antioksidan savunma sistemleri ise antioksidan enzimler, zincir-kırıcı antioksidanlar ve metal bağlayıcı proteinler olmak üzere üç kategoride inceleyir (Çizelge 3.4). Endojen kaynaklı enzimatik antioksidanlar başlıca süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (KAT) ve glutatyon peroksidazlardır (GPX), glutatyon reduteaz (GR), paraoksanaz (PON), glikoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) (çizelge 3.3).

**Çizelge 2.5.** Çalışmamızda araştırdığımız endojen enzimatik antioksidanlar (Özcan ve ark. 2015)

Endojen Enzimatik Antioksidanlar	
Antioksidanlar	Etki Mekanizması
Süperoksit Dismutaz (SOD)	Süperoksit radikalini temizler. $\bullet 2O^{2-} + 2H^+ \rightarrow H_2O_2 + O_2$
Paraoksanaz (PON)	HDL ile ilişkili kalsiyuma bağımlı bir esterazdır. LDL'de bulunan kolesterol linoleat hidroperoksitlerini hidroliz ederek gösterir.
Gulutasyon Peroksidaz (GPX)	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> düşük konsantrasyonda ise ortamdan uzaklaştırır. $H_2O_2 + 2GSH \rightarrow GSSG + 2H_2O$

**Çizelge 2.6.** Eksojen antioksidanlar (Özcan ve ark. 2015)

Eksojen antioksidanlar	
Antioksidanlar	Etki mekanizması
Vitamin E ( $\alpha$ -tokoferol)	Zincir kırıcı etki mekanizmasına sahiptir ve yağda çözünür.
Vitamin C (Askorbik asit)	Hidroksi radikallerini temizler
$\beta$ Karoten	Tekli oksijeni temizler ve yağda çözünür.

**Çizelge 2.7.** Endojen non-enzimatik antioksidanlar (Özcan ve ark. 2015)

<b>Non-Enzimatik Antioksidanlar</b>	
<b>Antioksidanlar</b>	<b>Etki mekanizmaları</b>
Albümin	Cu ve Hem grubunu bağlar, HOCl' u ortamdan temizler
Seruloplazmin	Cu iyonlarını bağlar, H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 'i kullanarak Cu iyonlarının reoksidasyonunu sağlar.
Transferrin	Ferrik haldeki Fe <sup>3+</sup> iyonlarını bağlar
Laktoferrin	Ferrik haldeki Fe <sup>3+</sup> iyonlarını düşük pH değerlerinde bağlar.
Haptoglobin	Hemoglobini bağlar.
Hemopeksin	Hem grubunu bağlar.
Bilirübin	Peroksil radikallerini temizler
Glikoz	OH• radikallerini temizler
Ürat	Radikalleri temizler ve metalleri bağlar.
Melatonin	OH• radikallerini temizler.
Mukus	OH• radikallerini temizler.

Zincir kırıcı antioksidanlar, serbest radikallerin başlattığı zincir reaksiyonunu (lipid peroksidasyonu) bozarak serbest radikalleri nötralize edebilen küçük moleküllerdir. Bu antioksidanlar, endojen veya eksojen kökenli olabilir.

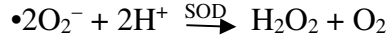
Zincir kırıcı antioksidanlar ya bir elektron vererek serbest radikal türünden bir elektron alarak onları kararlı bir yapıya dönüştürür. Zincir kırıcı antioksidanlar suda çözünen ve yağda çözünen olmak üzere iki ana kategoride incelenebilir. Karotenoidler, flavonoidler ve antioksidan vitaminler diyetle ile dışarıdan alınan önemli antioksidandır. Ferritin, transferrin ve seruloplasmin gibi endojen proteinler de önemli antioksidan proteinlerdir. Bu antioksidan proteinler, demir ve bakır gibi metalleri bağlayarak fenton reaksiyonları sonucu serbest radikallerin oluşumunu engeller (Dasgupta ve Klein 2014a).

Biyolojik sistem içerisinde antioksidanların etki mekanizmaları ise; (1) oksijeni bulunduğu ortamdan uzaklaştırır ya da bulunduğu yerdeki konsantrasyonunu azaltır, (2) katalitik metal iyonlarını ortamdan uzaklaştırırlar, (3) serbest radikal hasarına sebep olan zincir reaksiyonlarının başlamasını engellerler, (4) süperoksit veya hidrojen peroksit gibi önemli ROT'ları ortamdan uzaklaştırır ve çok daha zayıf moleküllere dönüştürürler (5) serbest radikallere bağlı oluşan hasarları onaran etkiler gösterirler (Özcan ve ark. 2015).



### 2.5.1. Süperoksit dismutaz (SOD) (EC 1.15.1.1)

En önemli antioksidan enzim olan SOD, yüksek aktiviteye sahip olup dokulardan süperoksit radikallerini çıkarılmasını katalizleyen, tüm dokularda yaygın olarak bulunan bir enzimdir (Blanco ve Blanco 2017b).

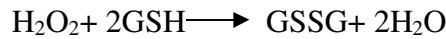


SOD1, SOD2 ve SOD3 olmak üzere süperoksit dismutazın üç formu bulunur. Zn, Cu ve Mn, SOD'un temel bileşenleri olup oksidatif stres koruması için vazgeçilmezdir. SOD1 fonksiyonu için hem bakır hem de çinko gereklidir ve mitokondrinin yanı sıra sitozolde de bulunur. Mangan süperoksit dismutaz veya SOD2 çoğunlukla mitokondri içerisinde yer alır. Üçüncü süperoksit dismutaz (SOD3) formu ise hücrelerin dışında bulunmaktadır. SOD3 için ayrıca bir kofaktör olarak bakır ya da çinko gereklidir. Bu enzimlerin konsantrasyonları uygun genler tarafından düzenlenir. SOD1 bir dimer iken, SOD2 ve SOD3 ise SOD1'den daha yüksek bir molekül ağırlığına sahip tetramerlerdir (Dasgupta ve Klein 2014a).

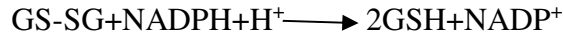
### 2.5.2. Glutasyon peroksidaz (GPX) (E. C. 1.11.1.9)

GPX, selenyum içeren bir antioksidan enzimdir. Glutasyon peroksidazın selenyuma bağlı (GPX 1,4 ve 6) ve selenyuma bağlı olmayan (GPX 5,7 ve 8) iki alt türü vardır. İnsanlarda, GPX izoformlarından 1, 4 ve 6, katalitik aktiviteleri için önemli olan selenosisteini içermektedir.

Bu izoformların hepsi hidrojen peroksitin suya indirgenmesini katalize etmek için, indirgenmiş glutasyon kullanır. GPX, glutasyonu (GSH) hidrojen verici olarak kullanarak hidrojen peroksit ve organik hidroperoksitlerin (ROOH) indirgenmesini katalize eder (Dasgupta ve Klein 2014a, Blanco ve Blanco 2017b).



Bu reaksiyonlarda, her glutatyon,  $\equiv\text{SH}$  grubundan bir elektron vererek bir tiyil ( $-\text{S}^{\cdot}$ ) radikalini oluşturur. Bu radikallerden ikisi bir disülfid köprüsü ile birleşerek oksitlenmiş glutatyonu (GS-GS) meydana getirir. GPX, sitozol ve mitokondride lokalize olup, dokulardaki düşük hidrojen peroksit konsantrasyonlarının korunmasına yardımcı olur, yağ asidi peroksitlerini hidroksi türevlerine dönüştürür ve proteinler ile diğer bileşiklerdeki sülfhidril gruplarının oksidasyonunu tersine çevirir (Blanco ve Blanco 2017b).



### **2.5.3. Paraoksonaz (PON1) (E. C. 3.1.8.1)**

PON1; organofosfatların hidrolizini katalize ettiği bilinen ve yaygın olarak karaciğer, böbrek, bağırsak gibi dokular arasında bulunan, HDL ile ilişkili kalsiyuma bağımlı bir esterazdır (Aviram ve ark. 1998). PON1 enziminin aktivitesi ve stabilitesi için kalsiyum şarttır. PON1 en önemli etkisini, LDL'de bulunan kolesterol linoleat hidroperoksitlerini hidroliz ederek gösterir (Aviram ve ark. 2000, Mackness ve ark. 1998, Garin ve ark. 1994, La Du ve ark. 1999). ARE ise enzimin kütesini gösteren bir parametredir. PON1, LDL-K'yi serbest radikallerin indüklediği oksidasyondan koruduğu için antioksidan özelliği olduğu düşünülmektedir (Mackness ve ark. 1997a, Heijmans ve ark. 2000, Kelso ve ark. 1994). PON1, oksidatif stres altında oluşan hidrojen peroksiti %25 oranında hidroliz etme yeteneğine sahip olması onun peroksidaz aktivitesine sahip olduğunu göstermektedir (Aviram ve ark. 1999, Shoji ve ark. 2000). Yapılan çalışmalarda PON1 enziminin; miyokard enfarktüsü, ailesel hiperkolesterolemi, diyabet ve kronik renal bozukluklarda azaldığı gösterilmiştir (Mackness ve ark. 1997b, Heijmans ve ark. 2000, Kwiterovich 1998, Lee ve ark. 2001).

### **2.5.4. C vitamini (Askorbik asit)**

Suda çözünen en önemli zincir kırıcı antioksidan, askorbik asit olarak da bilinen C vitamini süperoksit, hidroksil ve sulu peroksil radikallerinin yanı sıra hidrojen peroksit, hipokloröz asit ve tekli oksijen gibi diğer oksidanları temizleme yeteneğine sahiptir (Dasgupta ve Klein 2014). Kan ve sitozol içerisinde çözünen askorbik asit ( $\text{AscH}_2$ ) hücre hasarı gerçekleşmeden önce hızlıca hareket edebilir (Blanco ve Blanco 2017b). Ayrıca C ve E vitamininin geri dönüşümünde görev alır.

Tokoferoksil radikalinin  $\alpha$ -tokoferole indirgenmesini sağlar ve böylece E vitamini ile birlikte LDL' yi oksidasyona karşı korur (Memişoğulları 2005, Valko ve ark. 2006).

#### **2.5.5. E vitamini ( $\alpha$ -tokoferol)**

E vitamininin;  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , ve  $\delta$  tokoferol gibi farklı formları bulunur. Yağda çözülebilen zincir kırıcı bir antioksidan olan  $\alpha$ -Tocopherol, çoklu doymamış yağ asidine göre çok daha hızlı bir şekilde peroksil radikalleri için rekabet ederek lipid peroksidasyonunu önleyebilir.  $\alpha$ -tokoferol lipid yapıların, özellikle de hücre zarlarının *in vivo* bütünlüğünü korumak için önemli bir rol oynar.  $\alpha$ -Tocopherol, C vitamini ile kombinasyon halinde oldukça etkilidir. Bu kombinasyon ile plazmada lipoprotein oksidasyonunu tamamen inhibe edebilir (Dasgupta ve Klein 2014b).

E vitamini ve GPX serbest radikal etkisine karşı birbirlerini tamamlayıcı etki gösterir. GPX oluşmuş peroksitleri ortadan kaldırırken, E vitamini de sentezlerini engeller. Ayrıca GPX' in yapısına katılan  $Se^{+2}$ , un organizmadan kaybını önleyerek enzimi aktif şekilde tutar. E vitamini okside olduktan sonra ve parçalanmadan önce askorbik asit ve GSH tarafından yeniden indirgenebilir (Packer 1991).

#### **2.5.6. A vitamini ( $\beta$ -karoten)**

$\beta$ -karoten (pro-vitamin A), karotenoid adı verilen bir sınıfa aittir. İnsan fizyolojisinde önemli bir rol oynayan iyi bir antioksidandır.  $\beta$ -karoten, karotenoidlerin içinde en yaygın formudur ve vitamin A'nın öncüsüdür. Vitamin A; retinik asit, retinol, retinal (retinaldehit), retinil esterlerini içeren bir bileşikler grubunu kapsamaktadır.  $\beta$ -karoten, antioksidan özelliklere sahiptir fakat  $\alpha$ -tokoferollerden daha zayıf antioksidan özellik gösterir. Askorbat ve  $\alpha$ -tokoferol gibi  $\beta$ -karotende LDL'nin oksidatif modifikasyonunu engeller (Dasgupta ve Klein 2014b).

## 2.6. *Lavandula stoechas* subsp. *stoechas* Bitkisi ve Diyabet İle İlişkisi

Lamiaceae (Ballıbabagiller) familyası; tek ve çok yıllık, otsu, az bir kısmı sarılıcı bitkilerdir. Gövdeleri genellikle dört köşelidir ve aromatik yağlara sahiptirler. Çok geniş bir familya olup 200 cins ve 3200 kadar türü vardır. Türkiye’de Akdeniz bölgesinde yetişmekle birlikte dünyanın hemen her yerinde yayılış göstermektedir. Ekonomik olarak önemli olan bu familya aromatik uçucu yağlardan zengin pek çok türe sahiptir. Bunlardan elde edilen uçucu yağlar tıpta ve parfümeri sanayisinde kullanılmaktadır (Yenici 1999).

Lamiaceae familyasına ait bir tür olan *Lavandula stoechas* subsp. *stoechas* (karabaş otu), 45-50 cm uzunluğunda, çalı formu, çok yıllık bir bitkidir. Bitkinin dalları 2-10 kadar çiçekli daireler ile sonlanmakta ve dalların uçlarında silindirik şekilli sık başaklar halinde siyahımsı-mor çiçekler (şekil 4.1) bulunmaktadır.



**Şekil 2.5.** *Lavandula stoechas* L. çiçekleri ([https://keyserver.lucidcentral.org/weeds/data/media/Html/lavandula\\_stoechas.](https://keyserver.lucidcentral.org/weeds/data/media/Html/lavandula_stoechas.))

Bugün alternatif tıpta kullanılan pek çok bitki arasında bulunan *L. stoechas* subsp. *stoechas* bitkisi Anadolu halkı tarafından da bazı hastalıkların tedavisi için yüzyıllardır kullanılmaktadır. Günümüzde de halk hekimliğinde pek çok hastalığın tedavisinde kullanıldığı görülmektedir (Yenici 1999). Anadolu halkı arasında karabaş otu, gargan otu veya keşiş otu olarak bilinen *L. stoechas* bitkisinin çiçekli dalları çay olarak öksürük ve bronşitte, soğuk algınlığında, baş ağrısında, ülser, mide ağrılarında, kalp rahatsızlıklarında aynı zamanda diyabet hastalığında da kullanılmaktadır (Ayrıl 1997, Ayanoğlu ve ark. 2000, Ertuğ 2002). Halk hekimliğinde yaprakları ve sapları; romatizma, soğuk algınlığı ve sindirim sistemi hastalıklarına, ekstreleri ise yara, egzama, idrar yolu enfeksiyonları ve kalp hastalıklarına karşı kullanılmaktadır (El-Hilaly ve ark. 2003, Benabdelkader ve ark. 2011).

Nevin Tanker ve arkadaşlarının (1977) yaptıkları çalışmada, *L. stoechas* bitkisinin uçucu yağ veriminin, çiçeklerde % 0.86, yapraklarda % 0.57 oranında olduğunu belirtmişlerdir. Araştırmacılar, gaz kromatografisi yöntemi ile yapılan analiz sonucunda uçucu yağda monoterpenik hidrokarbonlardan olan;  $\alpha$ -pinen, kamfen,  $\beta$ -pinen ve limonenin bulunduğunu, oksijenli bileşiklerden ise kâfur, fenkon, sineol, borneol, linalol ve linalil asetat içerdiğini tespit etmişlerdir. Ayrıca *L. stoechas* uçucu yağının kromatogramında yapılan planimetrik ölçüm sonuçlarına göre, bileşiminin % 23.29 kâfur, % 10.87 fenkon, % 4.07 sineol, % 1.5 linalol ve linalil asetatından oluştuğunu saptamışlardır. *L. stoechas*'ın yaprak ve çiçeklerinden elde edilen uçucu yağı yaygın olarak eczacılıkta kullanılmaktadır (Ayanoglu ve ark. 2000).

*L. stoechas*'ın yağında bulunan ve monoterpenlerden biri olan linalol; antimikrobiyal, antibakteriyel, antiviral etkilerin yanı sıra antiinflamatuvar, analjezik, lokal anestetik ve antidiyabetik aktivitelere sahiptir (Afifi ve ark. 1998, Jana ve ark. 2014, Balasubramaniam ve Anuradha 2011, Peana ve ark. 2002). More ve arkadaşları (2014) STZ ile diyabet oluşturdukları sıçanların diyaframında linalolün glikozun periferik olarak kullanımını arttırdığını tespit etmişlerdir. Yapılan farklı bir çalışmada da ultraviyole ışığın ciltte yarattığı hasara karşı linalolün, koruyucu bir etkiye sahip olduğu belirtilmiştir (Gunaseelan ve ark. 2017).

Sineol; birçok bitki uçucu yağda bulunan önemli bir monoterpenoiddir (Elaissi ve ark. 2012, Tschiggerl ve Bucar 2010). *In vivo* ve *in vitro* olarak yapılan çalışmalarda sineolün; antioksidan, antiinflamatuvar, antiaterosklerotik ve lipoprotein metabolizması üzerinde etkisinin olduğu bulunmuştur (Cho 2012).

Bitki uçucu yağlarının bileşiminde bulunan bir diğer madde ise kafurdur. Garg ve arkadaşlarının (2005) yaptıkları çalışmada kafurun, kalp ve dolaşım sistemi üzerine olumlu etkileri olduğu belirtilmiştir. Ayrıca non obez dişi diyabetik (NOD) fareler üzerinde yapılan çalışmalarda kafurun, otoimmün diyabetin gelişimini baskılamaya yönelik bir etkisinin olduğu belirtilmiştir (Lola ve ark. 2011, Melzer ve ark. 2006, Barak ve ark. 2004, Sherkheli ve ark. 2009, Chelliah 2008, Ginsburg ve ark. 1997).

Nispeten non-toksik, uçucu bir monoterpenoid alkol olan terpineol, birçok bitkinin uçucu yağının önemli bir bileşenidir. Yapılan çalışmalarda terpineolün, antimikrobiyal, antispazmodik ve immün sistemi uyarıcı özelliklere sahip olduğu bildirilmiştir (Moreira ve ark. 2001, Williams ve Barry 1991).

*L. stoechas*'ın uçucu yağı monoterpenler bakımından zengin olup antispazmodik, analjezik, antiseptik etkilere sahip olup tıp ve eczacılıkta kullanılmaktadır (El-Hilaly ve ark. 2003, Benabdelkader ve ark. 2011).

Tuzlacı (2002)'nin yaptığı bir çalışmada *L. stoechas*'ın çiçekli kısımlarından hazırlanan infüzyonun kolesterol düşürücü etkiye sahip olduğu belirtilmiştir. Başka bir çalışmada araştırmacılar, *L. stoechas*'ın alkol ve su ekstraktlarının *in vitro* olarak fibrinolitik sistemi aktive ettiğini tespit etmişlerdir. Böylece bu sonuçlar *L. stoechas* bitkisinin, koroner sisteme, damar sistemine ve dolaşım sistemine yararlı olabileceği belirtilmiştir (Yenici 1999).

Sebai ve arkadaşları (2013), alloxan (220 mg/kg) verilerek diyabet oluşturulmuş sıçanlarda karaciğer ve böbrek dokularında KAT ve SOD enzim aktivitelerinde azalma saptamışlardır. *L. stoechas* subsp. *stoechas* yağı verildikten sonra ise bu enzim aktivitelerinde artma ve kan glikoz düzeylerinde de anlamlı bir azalma tespit etmişlerdir.

Sebai ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptığı bir diğer çalışmada ise alloxan ile (160 mg/kg) diyabet oluşturulmuş sıçanlara 15 gün (i.p) ayrı ayrı *L. stoechas* subsp. *stoechas* ve *Rosmarinus officinalis* esansiyel yağları verildiğinde testis, epididimis ve sperm dokularında SOD, KAT ve GPX antioksidan enzim aktivitelerinde artış, MDA düzeylerinde ve kan glikoz düzeylerinde ise azalma tespit etmişlerdir. Araştırmacılar, diyabet sonucunda oluşan oksidatif strese karşı *L. stoechas* subsp. *stoechas* esansiyel yağının koruyucu bir etkisi olduğunu bildirmişlerdir.

### **3. MATERYAL VE YÖNTEM**

#### **3.1. Materyal**

##### **3.1.1. Deney hayvanları ve bakım koşulları**

Bu çalışma Uludağ Üniversitesi Deney Hayvanları Yetiştirme ve Araştırma Merkezinin etik koşullarına uygun olarak planlandı. Uludağ Üniversitesi Deney Hayvanları Yetiştirme ve Araştırma Merkezi'nden sağlanan 40 adet 200-250 g ağırlığında Wistar türü erişkin erkek sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar deneysel çalışmaya başlamadan 20 gün önce ısısı 18°C- 22°C arasında sabit tutulan özel odaya alındı. Dört sıçan bir kafeste olacak şekilde yerleştirildi ve sıçanlar standart diyet (pelet) yem ile beslendi. Sıçanların su ve yem alımları ise serbest bırakıldı.

##### **3.1.2. Deney hayvanlarının gruplandırılması**

Deney grupları; her kafeste 10 adet sıçan olmak üzere toplam 4 gruba ayrıldı:

Grup 1: Normal kontrol (K)

Grup 2: Kontrol+ *Lavandula stoechas* yağının (i.p) enjeksiyonu (K + LSY)

Grup 3: Diyabetik (D)

Grup 4: Diyabetik + *Lavandula stoechas* yağının (i.p) enjeksiyonu (D+ LSY)

##### **3.1.3. Tip I diyabetin oluşturulması**

Diyabet oluşturmak için streptozotocin (STZ) pH'ı 4.5 olan 20 mM sodyum sitrat tamponu içinde çözülüp ve sıçanlara tek doz (65 mg/kg) intraperitoneal enjeksiyon yapılarak oluşturuldu (Taş ve ark. 2005). Kontrol grubu sıçanlarına ise tek doz intraperitoneal sitrat tamponu enjeksiyonu yapıldı. Diyabet grubunu oluşturan sıçanların STZ enjeksiyonundan 48 saat sonra kuyrukları kesilerek alınan kanda glikoz düzeyleri tayin edildi. Sıçanların kan glikoz düzeyi seviyesi  $\geq 200$  mg/dL saptandığında diyabet olduğu düşünülerek deneysel çalışmaya başlandı.

#### **3.1.4. *Lavandula stoechas* subsp. *stoechas* esansiyel yağının ele edilmesi ve tedavisi**

*Lavnadula stoechas* Linee subsp. *stoechas* bitkisi, Balıkesir-Edremit Kaz Dağlarından toplandı. Bu bitkinin teşhisi Balıkesir Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü Botanik Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Gülendem TÜMEN tarafından yapıldı. *L. stoechas* subsp. *stoechas* yağı Kale Firması tarafından hazırlandı. Yağın hazırlanma işlemi ise şu şekilde gerçekleştirildi: Toplanan bitkilerin toprak üstü tüm yeşil kısımları ve çiçekleri “Clevenger-tip” düzenek kullanılarak 3 saat boyunca hidrodistilasyonu yapıldı. Esansiyel yağın elde edilmesinde bu yöntem Avrupa Farmokopediyasında (1996) yer alan yönteme göre uygulandı. Bu yöntem kısaca, kuru bitkinin toprak üstü tüm yeşil kısımları ve çiçekleri su içerisinde kaynama noktasına gelene kadar ısıtıldı. Daha sonra su buharı ile birlikte bulunan esansiyel yağ bir kondansatörde toplandı. Distilasyon sonucunda anhidrosodyum sülfat kullanılarak izole edilen esansiyel yağdan tüm su uzaklaştırıldı.

Sıçanlar diyabet oluşturulduktan sonra 20 gün boyunca *L. stoechas* yağı 50 mg/kg dozunda intraperitonel (i.p.) olarak enjeksiyonu yapıldı. İçme suları ve yemleri günlük olarak hazırlanıp, deney süresi boyunca 24 saatlik tüketimi kontrol edildi. Kan glikoz düzeyleri (IME-DC blood glucose meters, Almanya) ve sıçanların vücut ağırlıkları haftada bir kez olmak üzere ölçüldü.

#### **3.1.5. Örneklerin toplanması**

Deney süresi bitiminde izofloran anestezisi altında sıçanların kalplerinden ponksiyon yöntemi ile kan alındı. Alınan kanlar ise lityum heparinli tüpler ve kuru tüplere konmak üzere ayrıldı. Kalp, böbrek, karaciğer ve iskelet kası (musculus gastrocnemius) dokuları ise kan alımının hemen ardından serum fizyolojik ile yıkandı ve çalışılincaya kadar -20°C’de saklandı. Deneyler için kullanılacak olan bu kan örnekleri deneye başlanmadan önce 3000 rpm’de 15 dakika santrifüj edildi, serum ve plazmaları ayrıldı. Hemen çalışılmayacak olan parametreler için ayrılan kan örnekleri ise -20°C’de saklandı. Lityum heparinli tüplerden GPX ve SOD ölçümleri için 40 µl ve plazma MDA tayini için 100 µl kan örneği kullanıldı. Kuru tüplerden ise insülin için 100 µl, PON tayini için 25 µl, ARE tayini için 3 µl ve lipit ölçümleri (total kolesterol, HDL-K, trigliserit) için ise 500 µl kan örnekleri kullanıldı.



### 3.1.6. 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. Isıtıcılı 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. Streptozotocin (STZ), “Santa Cruz Biotechnology- Chemcruz” (ABD)  
Kat No: U-9889
25. *Lavandula stoechas* subsp. *stoechas*. esansiyel yağı (Kale Firması, Türkiye)

### 3.1.7. Deneyde kullanılan ticari kitler

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

## 3.2. Yöntem

### 3.2.1. Doku MDA düzeyi ölçümü

Ohkawa ve Ohishi (1979)'nin tanımladığı yönteme göre dokulardaki MDA düzeyleri spektrofotometrik olarak ölçüldü. Dokularda (kalp, karaciğer, böbrek ve iskelet kası) lipid peroksitleri, 2-tiyobarbitürik asit (TBA) ile 100°C sıcaklıkta bir kromojen oluşturdu. Oluşan bu kromojene n-bütanol ilave edildi ve bunun sonucunda oluşan renk şiddeti 532 nm'de spektrofotometrik olarak ölçüldü (Çizelge 4.1).

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

**Çizelge 3.1.** Doku MDA ölçümü ve deneyin yapılışı

	Ayırç körü	Standart	Örnek
	0.2 ml. distile su	0.2 ml standart	0.2 ml Homojenat
Sodyum Dodesil Sülfat (SDS)	0.2 mL	0.2 mL	0.2 mL
Asetik Asit	1.5 mL	1.5 mL	1.5 mL
Tiyobarbitürik Asit (TBA)	1.5 mL	1.5 mL	1.5 mL
Distile Su	0.6 mL	0.6 mL	0.6 mL
Vortekslendi, 1 saat kaynatıldı ve buzlu suda soğutuldu.			
Distile Su	1 mL	1 mL	1 mL
N-Bütanol/Piridin	5 mL	5 mL	5 mL
Vortekslendi, 35 dakika santrifüj edildikten sonra üst fazı 532 nm'de köre karşı okundu.			

### 3.2.2. Plazma MDA düzeyi ölçümü

Malonaldehit'in (MDA), TBA ayırıcı ile asidik ortamda yüksek ısının etkisi ile pembe renkli bir kompleks oluşturması ve oluşan bu rengin 535 nm'de spektrofotometrik olarak ölçülmesi yöntemi ile yapıldı (Kamal ve ark. 1998)(Çizelge 4.2).

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

**Çizelge 3.2.** Plazama MDA ölçümü ve deneyin yapılışı

	Numune	Standart	Kör
	250 µl plazma	250 µl standart	250 µl distile su
%20 Trikloroasetik asit (TCA)	2,5 mL	2,5 mL	2,5 mL
%0,67 Tiyobarbitirik Asit (TBA)	1 mL	1 mL	1 mL
Vortekslendi, 30 dakika kaynatıldı ve buzlu suda soğutuldu.			
N-Bütanol	4 mL	4 mL	4 mL
Vortekslendi, 35 dakika santrifüj edildikten sonra üst fazı 535 nm'de köre karşı okundu.			

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

Serum lipit (TK, TG ve HDL-K) düzeyleri, fotometrik olarak “Abbott ARCHITECT c8000” otoanalizöründe ölçüldü ve mg/dL olarak ifade edildi.

### 3.2.4. İnsülin enzim düzeyinin belirlenmesi

İnsülin enzim düzeyinin tayini için Sandiviç-Eliza metodunu içeren “Elabscience, RAT Insulin (INS)” elisa kiti kullanıldı ve çıkan sonuçlar spektrofotometrik olarak ölçüldü. Kit içersinden çıkan mikro kuyucuklu plaka daha önceden RAT (INS) insüline özgü bir antikor ile kaplanmış olup, standart ile örnekler uygun mikro kuyucuklara ilave edildi. İlave edilen bu standart ve örnekler mikro kuyucuk içerisindeki spesifik antikor ile kombine edildi. Daha sonra, Rat INS ve Avidin-Horseradish Peroksidaz (HRP) konjugatına özgü biyotinlenmiş tespit antikorunu, her mikro plakaya ardı ardına ilave edilerek inkübe edildi. Kit içerisinde yer alan “serbest bileşenler çözeltisi” mikro kuyucuklara eklenip yıkandı ve substrat çözeltileri mikro kuyucuklara eklendi. Kontrol kuyucukları olan “Rat INS, “biyotinlenmiş tespit antikorunu” ve Avidin-HRP konjugatı” antikor ile girdiği tepkime sonunda mavi renkte olduğu gözlemlendi. Kit içerisinde yer alan “Stop çözeltisi” eklendi ve enzim-substrat tepkimesi sonlandırıldı. Tepkimenin sonlanması ile daha önceden oluşan mavi rengin sarı renge doğru döndüğü gözlemlendi.

Deneyin yapılışı, 100 µl standart ve örnekler kuyucuklara eklendi ve 90 dakika 37°C' de inkübe edildi. Kuyucukların içerisinde yer alan sıvılar alındı. Ardından kuyucukların üzerine 100 µl "Biotinleşmiş tespit çözeltisi" eklendi ve 1 saat 37°C de inkübe edildi. Kuyucuklar içerisinde bulunan sıvılar tekrardan alındı ve 3 kere yıkandı. Daha sonra kuyucukların içerisine 100 µl "HRP konjugatı" eklendi ve 30 dakika 37°C de inkübe edildi. Tekrardan kuyucuklar içerisindeki sıvılar alındı ve 5 kere daha yıkandı. Ardından 90 µl "substrat ayıracı" eklendi ve 15 dakika 37°C de inkübe edildi. Kuyucuklara 50 µl "stop çözeltisi" eklendi. Stop çözeltisinin eklenmesiyle birlikte hemen 450 nm'de optik yoğunluk (OD) değerleri spektrofotometrik olarak ölçüldü ve istatistiksel olarak değerlendirildi. Deney için kullanılan örneklerin optik yoğunluk (OD) değerleri, Rat INS düzeyinin OD'sinin standart bir eğri olarak ele alındı ve kıyaslanarak hesaplandı.

### 3.2.5. Paraoksonaz enzim aktivitesinin ölçümü

Paraoksonaz enzim aktivitesi, "Rel Assay Diagnostics, "Full Automated Paraoksanase-1 (PON-1) Enzyme Activity Kit" kullanıldı ve kinetik spektrofotometrede tayin edildi. Deneyde kullanılan örneklerdeki paraoksonaz enzimi, reaksiyon ortamındaki paraokson substratını hidroliz etti. Oluşan üründe ki absorpsiyon artışı, absorpsiyon spektrumuna uygun dalga boyunda kinetik olarak izlendi. Nonenzimatik hidroliz değeri, örnek değerinden çıkarılarak enzimatik aktiviteye ait net değerler hesaplandı. Sonuçlar dakikada bir mikromolar substratın hidrolizine eşit olan Ünite/Litre cinsinden ifade edildi. Deneyde kullanılan ayıraçlar ve ölçüm şekli çizelge 4.3' de verilmiştir.

**Çizelge 3.3.** PON aktivitesi ölçümünde kullanılan ayıraçlar ve ölçüm şekli

Örnek Hacmi	25 µl
Ayıraç 1. Hacmi	500 µl
Ayıraç 2. Hacmi	25 µl
Dalga Boyu	412 nm
Okuma Yöntemi	Kinetik

Deneyin yapılışı; spektrofotometre küvetine 500 µL "ayıraç 1" konuldu ve üzerine 25 µL örnek ilave edildi ve karıştırıldı. Daha sonra üzerilerine 25 µL "ayıraç 2" eklendi ve karıştırıldı. Tam ekleme anında bir kronometre de zaman başlatıldı.

Hızlı bir şekilde spektrofotometrede 412 nm’ de absorbands değerleri ölçüldü ve 30. saniye ile 150. saniyelerde ki absorbands değerleri alınarak hesaplandı. Sonuçlar U/L olarak ifade edildi.

**Hesaplama:** [ (150. Saniye ABS – 30. Saniye ABS) /2 ] x 1202,84

### **3.2.6. Arilesteraz enzim aktivitesinin ölçümü**

Arilesteraz enzim aktivitesi için “Rel Assay Diagnostics, Arylesterase (ARE) Assay Kit” kullanılarak, spektrofotometrik olarak tayin edildi. Deneyin yapılmasında kullanılan ayıraçlar çizelge 4.4’de verilmiştir.

**Çizelge 3.4.** ARE ölçümünde kullanılan ayıraçlar

Seyretlme Örnekleri	3 µl
Ayıraç 1. Hacmi	260 µl
Ayıraç 2. Hacmi	10 µl
Ayıraç 3. Hacmi	80 µl

Deneye başlamadan önce örnekler kit içerisinde yer alan seyretlme çözeltisi ile 1’e 100 oranında seyreltildi. Yine kit içerisinde yer alan “ayıraç 1” örneklerin üzerine ilave edildi ve 548 nm’de birinci absorbands değeri ölçüldü. Sonrasında kit içerisinde yer alan “ayıraç 2” ve “ayıraç 3” de örnekler üzerine eklendi, yaklaşık 2-3 dakika sonra son absorbands değeri 700 nm’de ölçüldü ve sonuçlar ng/ml olarak ifade edildi.

### **3.2.7. Plazma SOD enziminin kantitatif ölçümü**

SOD enzim aktivitesinin kantitatif tayini için (Immunoassay Sandiviç-Enzimini temel alan/YL Biotech, Rat Super Oxidase Dismutase) eliza kiti kullanılarak, spektrofotometrik ölçümü yapıldı. İlk olarak deneyde kullanılacak olan tüm ayıraçlar, örnekler ve standartlar hazırlandı. Hazırlanan örneklere daha sonra standartlar ve ELISA çözeltileri eklendi ve reaksiyonun gerçekleşmesi için örnekler 60 dakika 37°C’de inkübe edildi. Inkübe edildikten sonra örnekler 5 defa yıkandı.

Kit içerisinde yer alan “Kromojen A” ve “Kromojen B” çözeltileri örneklere eklenerek renk oluşumunun gerçekleşmesi için 10 dakika 37°C’de tekrar inkübe edildi. Daha sonra oluşan reaksiyonu durdurmak için kit içerisinde bulunan “Stop Çözeltisi” eklendi.

Reaksiyonun bitiş noktasının tespit edilebilmesi için örnekler 10 dakika içerisinde 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik (Mikroplatespektrofotometre, “Biotek µQuant”) olarak ölçüldü ve sonuçlar ng/ml olarak ifade edildi.

**Analiz aralığı:** 0,05 ng/ml - 20 ng/ml

**Hassaslık:** 0,016 ng/ml

### **3.2.8. Plazma GPX enziminin kantitatif ölçümü**

Immunoassay Sandiviç-Enzimini kullanma esasına dayanan bu yöntemde “YL Biotech, Rat Glutathione peroxidase (GPX)” eliza kiti kullanılarak GPX enzim miktarı spektrofotometrik olarak ölçüldü. Deneye başlamadan önce deney sırasında kullanılacak olan tüm ayıraçlar, örnekler ve standartlar hazırlandı. Hazırlanan bu örnekler daha sonra standartlar ve ardından ELISA çözeltisi eklendi. Reaksiyonun gerçekleşmesi için örnekler 60 dakika 37°C’de inkübe edildi. Örnekler inkübasyondan sonra 5 kere yıkandı. Kit içerisinde yer alan “Kromojen A” ve “Kromojen B” çözeltileri örnekler eklendi ve renk oluşumunun gerçekleşmesi için 10 dakika 37°C’de tekrar inkübasyon yapıldı. Daha sonra oluşan reaksiyonu durdurmak için kit içerisinde çıkan “Stop Çözeltisi” örnekler eklendi. Reaksiyonun bitiş noktasının tespit edilebilmesi için 10 dakika içerisinde örnekler 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik (Mikroplatespektrofotometre, “Biotek µQuant”) olarak ölçüldü ve sonuçlar ng/ml olarak ifade edildi.

**Analiz aralığı:** 0,5 ng/ml – 200 ng/ml

**Hassaslık:** 0,24 ng/ml

### **3.2.9. İstatiksel analiz**

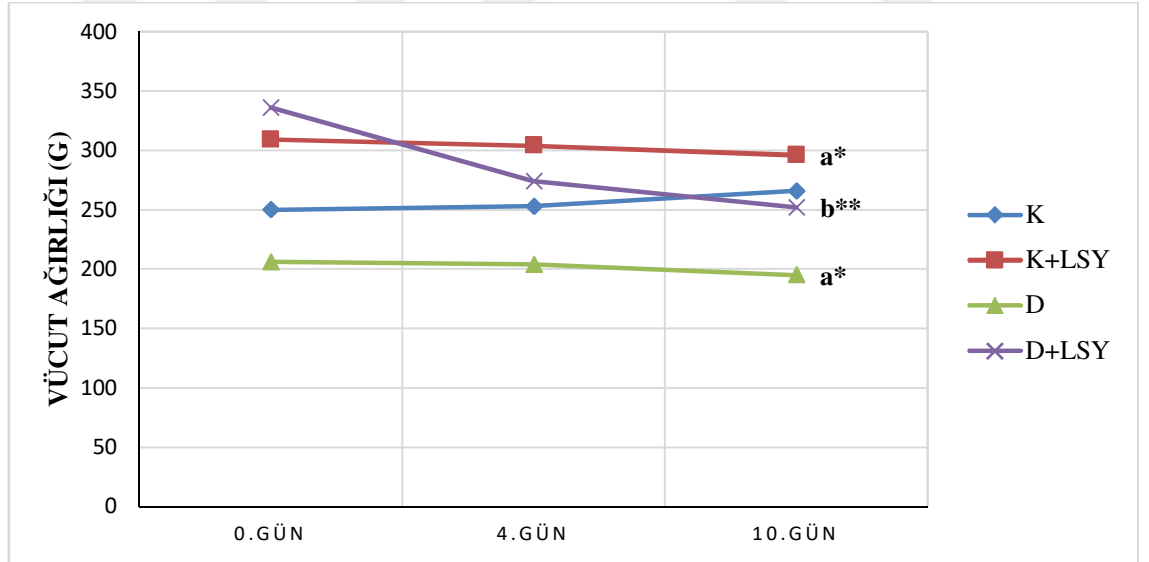
İstatistiksel değerlendirme için SPSS (Statistical Packages of Social Sciences for Windows Standart Version 23.0) paket programı kullanıldı. Veriler aritmetik ortalama (ort) ± ortalamanın standart hatası (SEM) olarak verildi. Gruplar arasındaki farkı karşılaştırmak için Kruskal Wallis testi yapılarak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

#### 4. BULGULAR

K+LSY grubu, K grubu ile karşılaştırıldığında yem alımında (sırasıyla;  $25,3 \pm 0,9$  g/24 s ve  $20,7 \pm 0,6$  g/24 s) ve vücut ağırlığında istatistiksel olarak anlamlı artış bulunurken (sırasıyla;  $290,7 \pm 6,7$  g ve  $252,6 \pm 18$  g,  $p<0,05$ ) sıvı alımlarında ise istatistiksel olarak bir anlam saptanmadı (sırasıyla;  $38,1 \pm 1,3$  ml/24 s ve  $38,4 \pm 1,6$  ml/24 s).

D grubu K grubu ile karşılaştırıldığında, sıvı alımı (sırasıyla  $181,5 \pm 4$  ml/24 s,  $38,4 \pm 1,6$  ml/24 s) ve yem alımında saptanan artış istatistiksel olarak anlamlı bulunurken (sırasıyla;  $38,7 \pm 1,7$  g/24 s ve  $20,7 \pm 0,6$  g/24 s,  $p<0,01$ ), vücut ağırlıklarında saptanan azalmada istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla;  $201,2 \pm 4$  g ve  $252,6 \pm 18$  g).

D+LSY grubunda, D grubuna göre yem alımlarında (sırasıyla  $20,4 \pm 2,7$  g/24 s ve  $38,7 \pm 1,7$  g/24 s) ve sıvı alımlarında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanırken (sırasıyla;  $87,8 \pm 6,3$  ml/24 s ve  $181,5 \pm 4$  ml/24 s,  $p<0,01$ ), vücut ağırlığında artama görülsede istatistiksel olarak bir anlam saptanmadı (sırasıyla  $290,9 \pm 5,4$  g ve  $201,2 \pm 4$  g) (Şekil 5.1. Çizelge 5.1.).



**Şekil 4.1.** Kontrol (K), Kontrol + *L. stoechas* yağı (K+LSY), Diyabet (D), Diyabet + *L. stoechas* yağı (D+LSY) gruplarında 20 günlük periyotta meydana gelen vücut ağırlıklarında ki değişim

<sup>a</sup> : Kontrol grubu ile karşılaştırma, <sup>b</sup> : Diyabet grubu ile karşılaştırma. İstatistiksel anlamlılık düzeyi: \*  $p<0,05$  / \*\*  $p<0,01$

**Çizelge 4.1.** Kontrol (K), Kontrol + *L. stoechas* yağı (K+LSY), Diyabet (D), Diyabet + *L. stoechas* yağı (D+LSY) gruplarında yem alımı, sıvı alımı, vücut ağırlığı, kan glikoz ve insülin düzeyleri

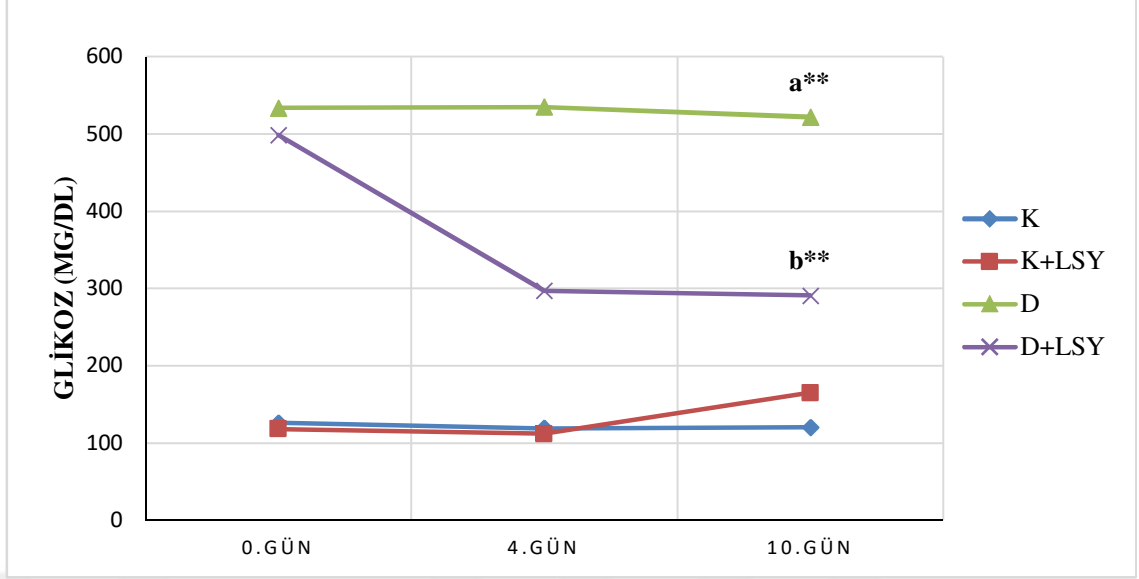
Parametreler	K	K+LSY	D	D+LSY
Yem alımı (g/24s)	20,7 ± 0,6	25,3 ± 0,9 <sup>a*</sup>	38,7 ± 1,7 <sup>a**</sup>	20,4 ± 2,7 <sup>b**</sup>
Sıvı alımı (mL/24s)	38,4 ± 1,6	38,1 ± 1,3	181,5 ± 4 <sup>a**</sup>	87,8 ± 6,3 <sup>b**</sup>
Vücut ağırlığı (g)	252,6 ± 18	290,7 ± 6,7 <sup>a*</sup>	201,2 ± 4 <sup>a*</sup>	290,9 ± 5,4 <sup>b**</sup>
Kan Glikoz (mg/dL)	126,3 ± 2,6	127,5 ± 3,4	534,2 ± 10,5 <sup>a**</sup>	316,4 ± 24 <sup>b**</sup>
İnsülin (ng/mL)	1,8 ± 0,2	1,6 ± 0,1	0,7 ± 0,05 <sup>a**</sup>	1,19 ± 0,05 <sup>b**</sup>

<sup>a</sup> : Kontrol grubu ile karşılaştırma, <sup>b</sup> : Diyabet grubu ile karşılaştırma. İstatistiksel anlamlılık düzeyi: \* p<0,05 / \*\* p<0,01

#### ***Glikoz ve Serum İnsülin Değerleri***

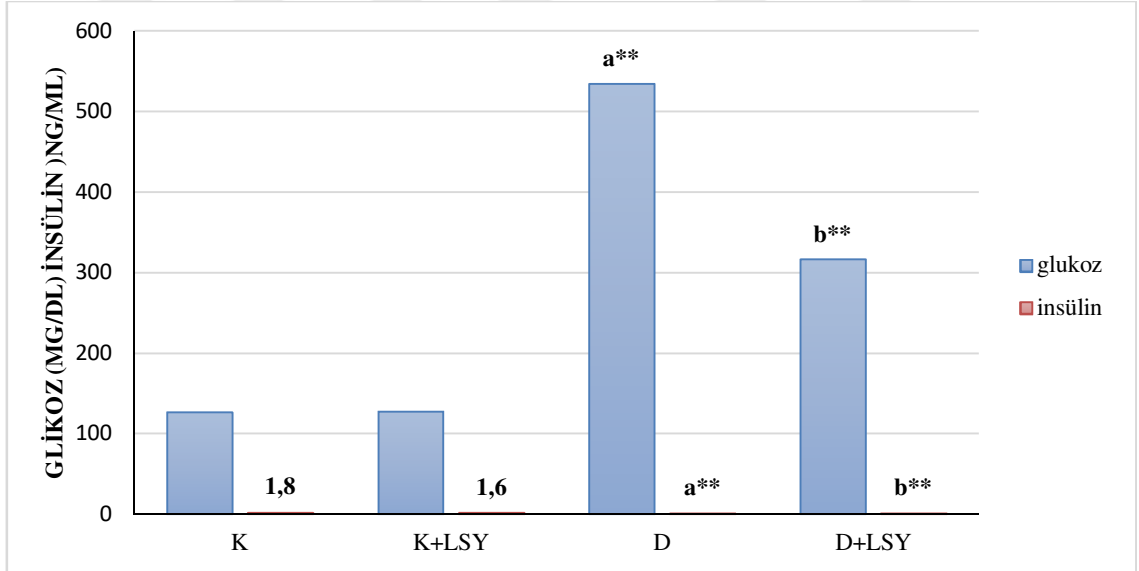
K+LSY grubu K grubu ile karşılaştırıldığında, kan glikoz düzeylerinde (sırasıyla; 127,5 ± 3,4 mg/dl ve 126,3 ± 2,6 mg/dl) ve serum insülin (sırasıyla; 1,6 ± 0,1 ng/ml ve 1,8 ± 0,2 ng/ml) düzeylerinde istatistiksel olarak anlam saptanmazken, D grubu K grubu ile karşılaştırıldığında kan glikoz düzeylerinde saptanan artış (sırasıyla 534,2 ± 10,5 mg/dl ve 126,3 ± 2,6 mg/dl, p<0,01), serum insülin düzeylerinde saptanan azalma istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla; 0,7 ± 0,05 ng/ml ve 1,8 ± 0,2 ng/ml, p<0,01). D+LSY grubu, D grubu ile karşılaştırıldığında kan glikoz düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma (sırasıyla; 316,4 ± 24 mg/dl ve 534,2 ± 10,5 mg/dl p<0,01) ve serum insülin düzeylerinde ise gözlenen artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla; 1,19 ± 0,05 ng/ml ve 0,7 ± 0,05 ng/ml) (Çizelge 5.1. Şekil 5.2, Şekil 5.3.).





**Şekil 4.2.** Kontrol (K), Kontrol + *L. stoechas* yağı (K+LSY), Diyabet (D), Diyabet + *L. stoechas* yağı (D+LSY) gruplarında 20 günlük periyotta meydana gelen kan glikoz düzeylerinde ki değişim.

<sup>a</sup> : Kontrol grubu ile karşılaştırma, <sup>b</sup> : Diyabet grubu ile karşılaştırma. İstatistiksel anlamlılık düzeyi: \* p<0,05 / \*\* p<0,01



**Şekil 4.3.** Kontrol (K), Kontrol + *L. stoechas* yağı (K+LSY), Diyabet (D), Diyabet + *L. stoechas* yağı (D+LSY) gruplarında 20 günlük periyotta meydana gelen glikoz ve insülin değerlerinde karşılaştırma.

<sup>a</sup> : Kontrol grubu ile karşılaştırma, <sup>b</sup> : Diyabet grubu ile karşılaştırma. İstatistiksel anlamlılık düzeyi: \* p<0,05 / \*\* p<0,01

### ***Lipit Değerleri (Total Kolesterol, Trigliserit, HDL-K)***

K+LSY grubu, K grubu ile karşılaştırıldığında, total kolesterol (sırasıyla;  $56,2 \pm 1,2$  mg/dl ve  $59,1 \pm 1,1$  mg/dl) ve HDL-K düzeylerinde istatistiksel olarak bir anlam bulunmazken (sırasıyla;  $53,2 \pm 2,5$  mg/dl ve  $53 \pm 2$  mg/dl), trigliserit düzeylerinde ise saptanan azalma istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla;  $45 \pm 2,2$  mg/dl ve  $77,4 \pm 2,5$  mg/dl,  $p < 0,01$ ).

D grubu K grubu ile karşılaştırıldığında, total kolesterol (sırasıyla  $88,5 \pm 5$  mg/dl ve  $59,1 \pm 1,1$  mg/dl) ve trigliserit (sırasıyla  $316 \pm 43$  mg/dl ve  $77,4 \pm 2,5$  mg/dl) düzeylerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu. HDL-K düzeylerinde ise bir azalma gözlemlense de istatistiksel olarak bir anlam saptanmadı (sırasıyla;  $51 \pm 2,3$  mg/dl ve  $53 \pm 2$  mg/dl).

D+LSY grubu, D grubu ile karşılaştırıldığında, total kolesterol düzeyleri (sırasıyla;  $70,9 \pm 2$  mg/dl ve  $88,5 \pm 5$  mg/dl) ve trigliserit düzeylerinde ki (sırasıyla;  $76,8 \pm 2,6$  mg/dl ve  $316 \pm 43$  mg/dl) azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu. HDL-K düzeylerinde bir artış gözlemlense de istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla;  $57,3 \pm 1,5$  mg/dl ve  $51 \pm 2,3$  mg/dl) (Çizelge 5.2).

**Çizelge 4.2.** Kontrol (K), Kontrol + *L. stoechas* yağı (K+LSY), Diyabet (D), Diyabet + *L. stoechas* yağı (D+LSY) gruplarında total kolesterol, trigliseti ve HDL-K düzeyleri

<b>Parametreler</b>	<b>K</b>	<b>K+LSY</b>	<b>D</b>	<b>D+LSY</b>
Total Kolesterol (mg/dL)	$59,1 \pm 1,1$	$56,2 \pm 1,2$	$88,5 \pm 5^{a**}$	$70,9 \pm 2^{b*}$
Trigliserit (mg/dL)	$77,4 \pm 2,5$	$45 \pm 2,2^{a**}$	$316 \pm 43^{a**}$	$76,8 \pm 2,6^{b**}$
HDL-Kolesterol (mg/dL)	$53 \pm 2$	$53,2 \pm 2,5$	$51 \pm 2,3$	$57,3 \pm 1,5$

<sup>a</sup> : Kontrol grubu ile karşılaştırma, <sup>b</sup> : Diyabet grubu ile karşılaştırma. İstatistiksel anlamlılık düzeyi: \*  $p < 0,05$  / \*\*  $p < 0,01$

### ***Plazma SOD Değerleri***

K+LSY grubu, K grubu ile karşılaştırıldığında (sırasıyla  $0,94 \pm 0,2$  ng/ml ve  $0,85 \pm 0,1$  ng/ml) ve D grubunda K grubu ile karşılaştırıldığında, (sırasıyla;  $1,37 \pm 0,3$  ng/ml ve  $0,85 \pm 0,1$  ng/ml) plazma SOD düzeylerinde görülen değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı değildi. Yine D+LSY grubunda, D grubuna göre plazma SOD düzeylerinde bir artma gözlenirse de bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla;  $1,43 \pm 0,4$  ng/ml ve  $1,37 \pm 0,3$  ng/ml) (Çizelge 5.3).

### ***GPX Değerleri***

K+LSY grubu, K grubu ile karşılaştırıldığında plazma GPX düzeylerinde saptanan artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla;  $10 \pm 0,3$  ng/ml ve  $8,3 \pm 0,5$  ng/ml,  $p < 0,05$ ).

D grubu K grubu ile karşılaştırıldığında, (sırasıyla  $10,2 \pm 0,8$  ng/ml ve  $8,3 \pm 0,5$  ng/ml) ve D+LSY grubu, D grubu ile karşılaştırıldığında (sırasıyla;  $9,7 \pm 0,6$  ng/ml ve  $10,2 \pm 0,8$  ng/ml) (Çizelge 5.3.) plazma GPX düzeyleri istatistiksel olarak bir anlam saptanmadı.

### ***PON ve ARE Değerleri***

K+LSY grubu, K grubu ile karşılaştırıldığında PON enzim aktivitesinde (sırasıyla  $139,7 \pm 5$  ü/l ve  $136,5 \pm 8,6$  ü/l) saptanan artış istatistiksel olarak anlamlı olmayıp, ARE enzim aktivitesindeki saptanan artma ise istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla;  $157 \pm 3,1$  ü/l ve  $140,5 \pm 2,4$  ü/l,  $p < 0,01$ ).

D grubu, K grubu ile karşılaştırıldığında, PON enzim aktivitesi (sırasıyla;  $60,8 \pm 2,2$  ü/l ve  $136,5 \pm 8,6$  ü/l,  $p < 0,01$ ) ve ARE enzim aktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı (sırasıyla;  $57,8 \pm 2,8$  ü/l ve  $140,5 \pm 2,4$  ü/l,  $p < 0,05$ ).

D+LSY grubunda, D grubuna göre PON (sırasıyla;  $88,46 \pm 8$  ü/l ve  $60,8 \pm 2,2$  ü/l,  $p < 0,01$ ) ve ARE enzim aktivitelerinde gözlenen artma ise istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla;  $70,07 \pm 11,4$  ü/l ve  $57,8 \pm 2,8$  ü/l,  $p < 0,05$ ) (Çizelge 5.3.).

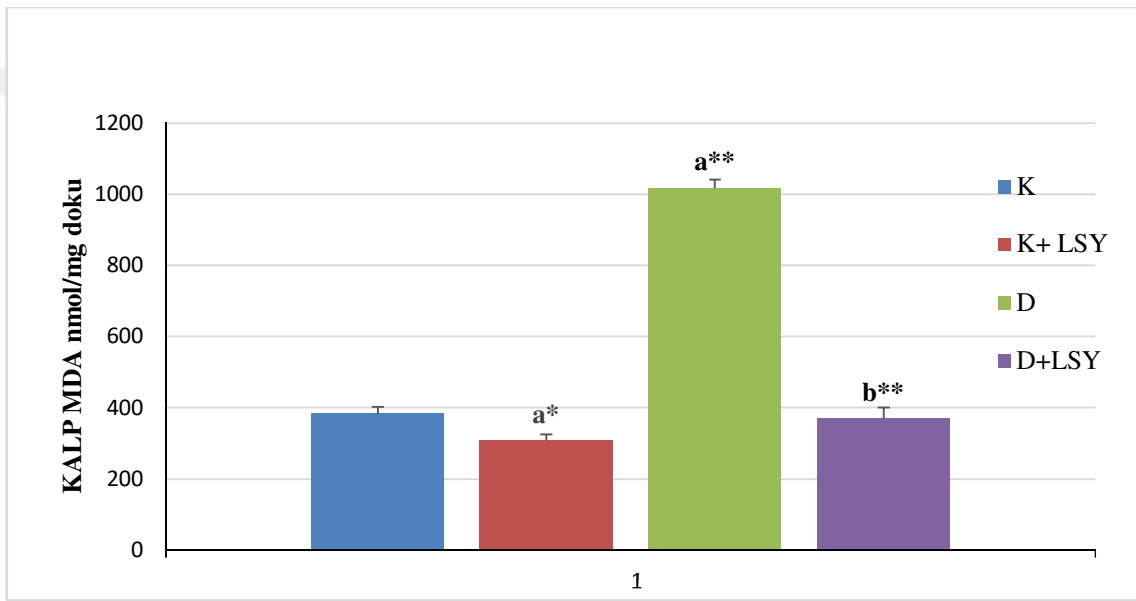
**Çizelge 4.3.** Kontrol (K), Kontrol + *L. stoechas* yağı (K+LSY), Diyabet (D), Diyabet + *L. stoechas* yağı (D+LSY) gruplarında paraoksanaz (PON), arilesteraz (ARİL), superoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon peroksidaz (GPx) enzim aktivilerinin düzeyleri

<b>Parametreler</b>	<b>K</b>	<b>K+LSY</b>	<b>D</b>	<b>D+LSY</b>
Tüm Kan GPX (ng/mL)	8,3 ± 0,5	10 ± 0,3 <sup>a*</sup>	10,2 ± 0,8	9,7 ± 0,6
Tüm Kan SOD (ng/mL)	0,85 ± 0,1	0,94 ± 0,2	1,37 ± 0,3	1,43 ± 0,4
PON (Ü/L)	136,5 ± 8,6	139,7 ± 5	60,8 ± 2,2 <sup>a**</sup>	88,46 ± 8 <sup>b*</sup>
Arilesteraz (Ü/L)	140,5 ± 2,4	157 ± 3,1 <sup>a**</sup>	57,8 ± 2,8 <sup>a**</sup>	70,07±11,4 <sup>b**</sup>

<sup>a</sup> : Kontrol grubu ile karşılaştırma, <sup>b</sup> : Diyabet grubu ile karşılaştırma. İstatistiksel anlamlılık düzeyi: \* p<0,05 / \*\* p<0,01

### ***Kalp Doku MDA Değerleri***

K+LSY grubu, K grubu ile karşılaştırıldığında kalp doku MDA düzeylerinde saptanan azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunurken (sırasıyla; 306,5±18 nmol/mg doku ve 382,6±20 nmol/mg doku,  $p<0,01$ ), D grubunda, K grubuna göre ise kalp MDA düzeylerindeki istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptandı (sırasıyla 1016,3±25 nmol/mg doku ve 382,6±20 nmol/mg doku,  $p<0,01$ ). D+LSY grubu D grubu ile karşılaştırıldığında kalp doku MDA düzeylerinde ki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla; 369±32 nmol/mg doku ve 1016,3±25 nmol/mg doku,  $p<0,01$ ) (Şekil 5.4., Çizelge 5.4.).



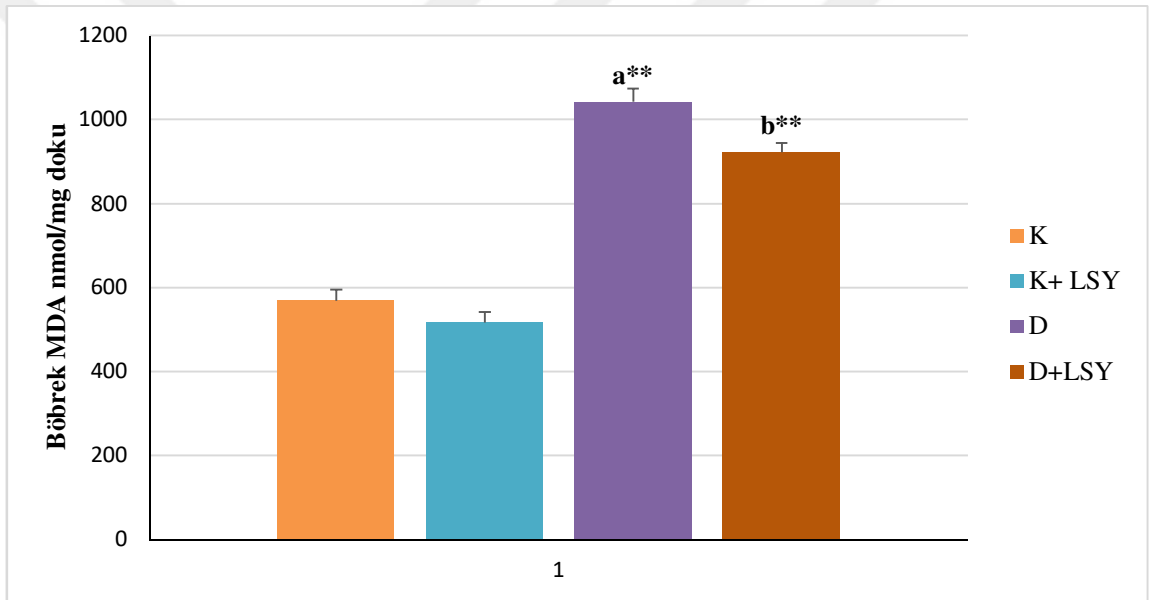
**Şekil 4.4.** Kontrol (K), Kontrol + *L. stoechas* yağı (K+LSY), Diyabet (D), Diyabet + *L. stoechas* yağı (D+LSY) gruplarında kalp MDA düzeyleri.

<sup>a</sup> : Kontrol grubu ile karşılaştırma, <sup>b</sup> : Diyabet grubu ile karşılaştırma. İstatistiksel anlamlılık düzeyi: \*  $p<0,05$  / \*\*  $p<0,01$

### ***Böbrek Doku MDA Değerleri***

K+LSY grubu, K grubu ile karşılaştırıldığında, böbrek MDA düzeylerinde saptanan azalma bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değilken (sırasıyla; 516±25 nmol/mg doku ve 568,6±26 nmol/mg doku), D grubunda, K grubuna göre böbrek MDA düzeylerinin (sırasıyla; 1041,8±32 nmol/mg doku ve 568,6±26 nmol/mg doku) saptanan artış istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0,01$ ).

D+LSY grubu D grubu ile karşılaştırıldığında ise böbrek MDA düzeylerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla; 922,6±22 nmol/mg doku ve 1041,8±32 nmol/mg doku,  $p < 0,01$ ) (Şekil 5.5., Çizelge 5.4).



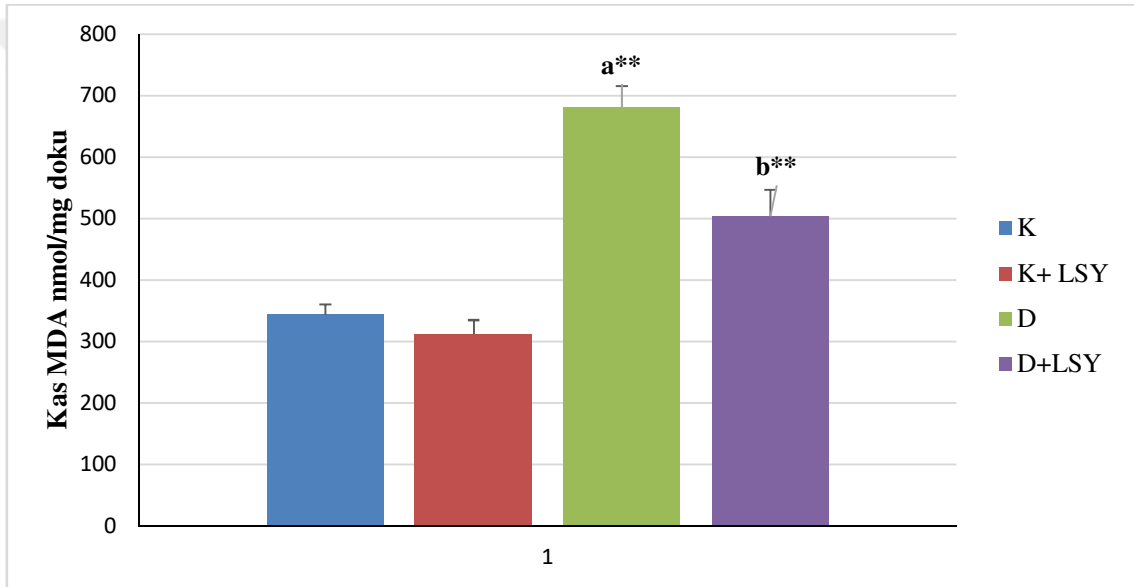
**Şekil 4.5.** Kontrol (K), Kontrol + *L. stoechas* yağı (K+LSY), Diyabet (D), Diyabet + *L. stoechas* yağı (D+LSY) gruplarında böbrek MDA düzeyleri.

<sup>a</sup> : Kontrol grubu ile karşılaştırma, <sup>b</sup> : Diyabet grubu ile karşılaştırma. İstatistiksel anlamlılık düzeyi: \*  $p < 0,05$  / \*\*  $p < 0,01$ .

### ***Kas Doku MDA Değerleri***

K+LSY grubu, K grubu ile karşılaştırıldığında, kas MDA düzeylerinde ki azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla; 311,8±23 nmol/mg doku ve 343,6±17 nmol/mg).

D grubunda, K grubuna göre ise kas MDA düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanırken (sırasıyla; 680,5±35 nmol/mg doku ve 343,6±17 nmol/mg doku,  $p < 0,01$ ), D+LSY grubu D grubu ile karşılaştırıldığında ise kas MDA düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı (sırasıyla; 503,4±43 nmol/mg doku ve 680,5 ± 35 nmol/mg doku,  $p < 0,01$ ) (Şekil 5.6, Çizelge 5.4.).



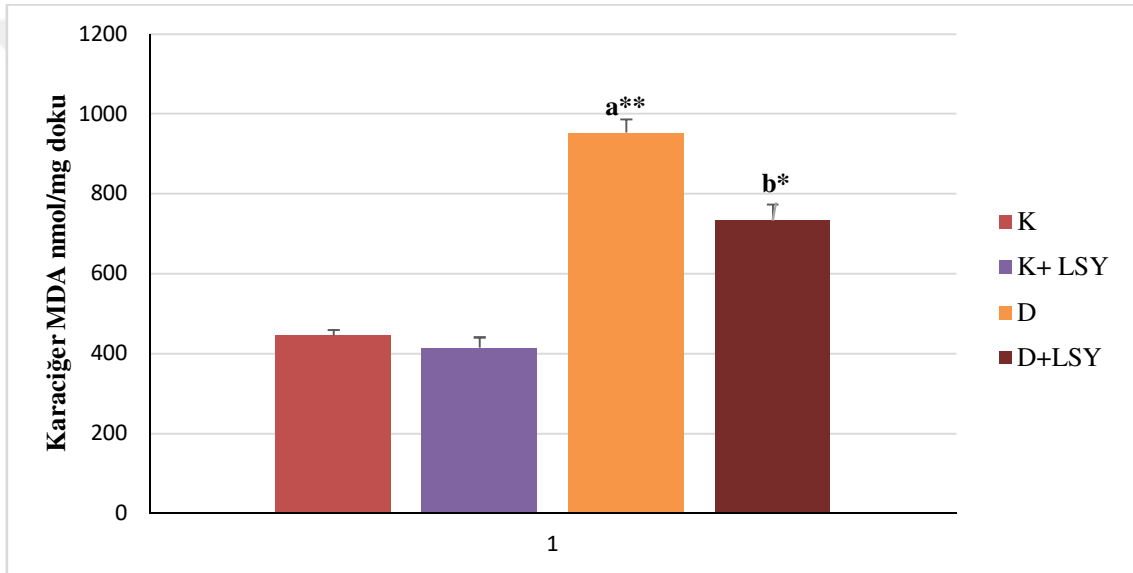
**Şekil 4.6.** Kontrol (K), Kontrol + *L. stoechas* yağı (K+LSY), Diyabet (D), Diyabet + *L. stoechas* yağı (D+LSY) gruplarında kas MDA düzeyleri.

<sup>a</sup> : Kontrol grubu ile karşılaştırma, <sup>b</sup> : Diyabet grubu ile karşılaştırma. İstatistiksel anlamlılık düzeyi: \*  $p < 0,05$  / \*\*  $p < 0,01$ .

### ***Karaciğer Doku MDA Değerleri***

K+LSY grubu, K grubu ile karşılaştırıldığında, karaciğer doku MDA düzeylerinde saptanan azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla 414,5±26 nmol/mg doku ve 446±13 nmol/mg doku).

D grubunda, K grubuna göre karaciğer MDA düzeylerindeki artış (sırasıyla 952,9±33 nmol/mg doku ve 446±13 nmol/mg doku,  $p < 0,01$ ). ve D+LSY grubu, D grubu ile karşılaştırıldığında ise karaciğer doku MDA düzeylerinde ki azalma istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla 733,5±40 nmol/mg doku ve 952,9±33 nmol/mg doku,  $p < 0,05$ ) (Şekil 5.7., Çizelge 5.4.)



**Şekil 4.7.** Kontrol (K), Kontrol + *L. stoechas* yağı (K+LSY), Diyabet (D), Diyabet + *L. stoechas* yağı (D+LSY) gruplarında karaciğer MDA düzeyleri

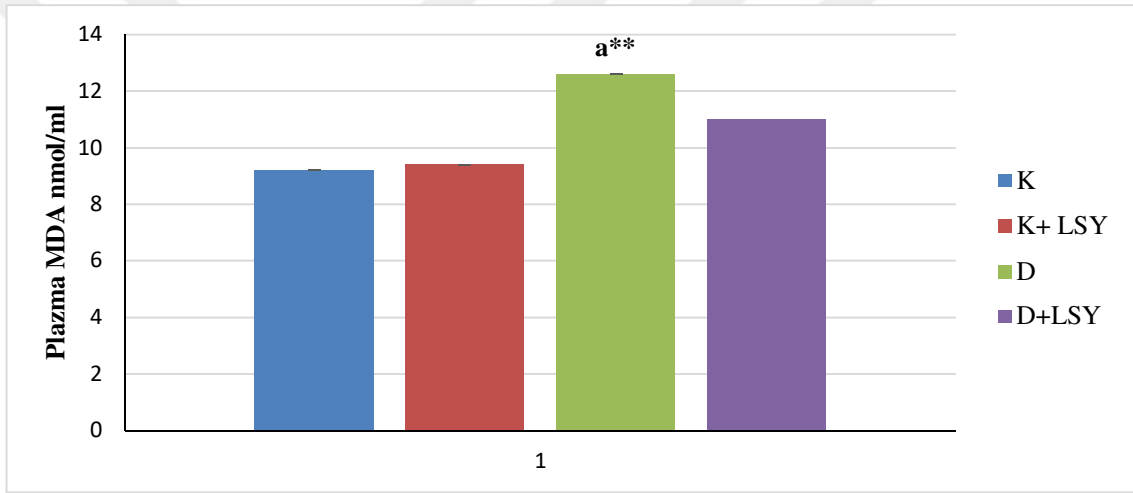
<sup>a</sup> : Kontrol grubu ile karşılaştırma, <sup>b</sup> : Diyabet grubu ile karşılaştırma. İstatistiksel anlamlılık düzeyi: \*  $p < 0,05$  / \*\*  $p < 0,01$ .



### Plazma MDA Değerleri

Plazma MDA düzeylerine bakıldığında; K+LSY grubunda, K grubuna göre bir artış gözlemlense de istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla  $9,4 \pm 0,6$  nmol/ml ve  $9,2 \pm 0,4$  nmol/ml).

D grubu K grubu ile karşılaştırıldığında plazma MDA düzeylerinde (sırasıyla  $12,6 \pm 0,5$  nmol/ml ve  $9,2 \pm 0,4$  nmol/ml) istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanırken, D+LSY grubu, D grubu ile karşılaştırıldığında ise plazma MDA düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla  $11 \pm 1$  nmol/ml ve  $12,6 \pm 0,5$  nmol/ml). (Çizelge 5.4., Şekil 5.8.).



**Şekil 4.8.** Kontrol (K), Kontrol *L. stoechas* yağı (K+LSY), Diyabet (D), Diyabet + *L. stoechas* yağı (D+LSY) gruplarında plazma MDA düzeyleri

<sup>a</sup> : Kontrol grubu ile karşılaştırma, <sup>b</sup> : Diyabet grubu ile karşılaştırma. İstatistiksel anlamlılık düzeyi: \*  $p < 0,05$  / \*\*  $p < 0,01$ .

**Çizelge 4.4.** Kontrol (K), Kontrol + *L. stoechas* yağı (K+LSY), Diyabet (D), Diyabet + *L. stoechas* yağı (D+LSY) gruplarında kalp, böbrek, kas, karaciğer doku MDA ve plazma MDA düzeyleri

<b>Parametreler</b>	<b>K</b>	<b>K+LSY</b>	<b>D</b>	<b>D+LSY</b>
Kalp MDA (nmol/mg doku)	382,6 ± 20	306,5 ± 18 <sup>a*</sup>	1016,3 ± 25 <sup>a**</sup>	369 ± 32 <sup>b**</sup>
Böbrek MDA (nmol/mg doku)	568,6 ± 26	516 ± 25	1041,8 ± 32 <sup>a**</sup>	922,6 ± 22 <sup>b**</sup>
Kas MDA (nmol/mg doku)	343,6 ± 17	311,8 ± 23	680,5 ± 35 <sup>a**</sup>	503,4 ± 43 <sup>b**</sup>
Karaciğer MDA (nmol/mg doku)	446 ± 13	414,5 ± 26	952,9 ± 33 <sup>a**</sup>	733,5 ± 40 <sup>b*</sup>
Plazma MDA (nmol/ mL)	9,2 ± 0,4	9,4 ± 0,6	12,6 ± 0,5 <sup>a**</sup>	11 ± 1

<sup>a</sup> : Kontrol grubu ile karşılaştırma, <sup>b</sup> : Diyabet grubu ile karşılaştırma. İstatistiksel anlamlılık düzeyi: \* p<0,05 / \*\* p<0,01

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Günümüzde, glikoz metabolizması üzerindeki olumlu etkilerinden dolayı antioksidan aktiviteye sahip bitkilerin ve bu bitkilerden elde edilen ekstraktların diyabet tedavisinde kullanılmasının iyi bir strateji olduğu kabul edilmektedir (Nicolle ve ark. 2011, Dembinska-Kiec ve ark. 2008). Bugün alternatif tıpta kullanılan pek çok bitki arasında bulunan *L. stoechas* yağı monoterpenler bakımından zengin olup antispazmodik, analjezik ve antiseptik etkileri bulunduğu belirtilmektedir (El-Hilaly ve ark. 2003, Benabdelkader ve ark. 2011). Aynı zamanda yaptığımız araştırmalarda *Lavandula stoechas* Linne subsp. *stoechas* yağının diyabetli hastalar tarafından kan glikozuna iyi geldiği düşünülerek yaygın olarak kullanıldığı tespit edilmiştir. Ancak bu konuda yaptığımız literatür taramalarında *L. stoechas* subsp. *stoechas* yağının antidiyabetik etkisi ile ilgili fazla bir çalışma yapılmamış olup sadece Sebai ve arkadaşları'nın (2013 ve 2015) yaptıkları çalışmalara rastlanmıştır. Sebai ve arkadaşları (2013) diyabetik sıçanlarda *L. stoechas* yağının (12 gün i.p.) kan glikoz, karaciğer enzim düzeyleri ve antioksidan enzim aktiviteleri (SOD ve GPX) üzerine etkisini araştırmışlardır. Yine Sebai ve arkadaşlarının (2015) yaptıkları diğer bir çalışmada ise *L. stoechas* subsp. *stoechas* yağının diyabet oluşturulmuş sıçanlarda testis ve epididimis dokuları üzerindeki etkisine bakmışlardır. Fakat bu araştırmacıların her iki çalışmada da insülin düzeylerini tespit etmedikleri görülmüştür.

Çalışmamızda sıçanlarda Tip I diyabet oluşturmak için kullandığımız STZ; gerek tip I diyabet gerekse Tip II diyabet modeli oluşturmak için araştırmacılar tarafından yaygın olarak kullanılan bir maddedir (Szhudelsky 2001). STZ, pankreasın beta hücrelerini hasarlayarak bu hücrelerin glikoza olan yanıtlarını ortadan kaldırma yolu ile etkisini göstermektedir (İrer ve Alper 2004, Rakieten ve ark. 1963). Ayrıca STZ'nin glikoz oksidasyonunu (Bedoya ve ark. 1996), insülinin biyosentezini ve sekresyonunu azaltma yönünde etkisinin olduğunu belirten çalışmalar da bulunmaktadır (Nukatsuka ve ark. 1990, Bolaffi ve ark. 1987).

Bu çalışmada; STZ ile tip I diyabet oluşturulmuş sıçanların vücut ağırlığında ve insülin düzeylerinde azalma, yem ve sıvı alımında artma, plazma glikoz düzeylerinde ise anlamlı artış saptanmıştır. Ayrıca plazma ve doku MDA düzeylerinde tespit edilen artış ile birlikte antioksidan enzim düzeylerinde ve lipit profillerinde de saptanan değişiklikler diyabet tablosunu ve aynı zamanda oksidatif stresi yansıtan sonuçlar olarak değerlendirilmiştir. D+LSY grubu sıçanlarında D grubuna göre yem ve sıvı tüketiminde azalma ve vücut ağırlığında saptanan artış LSY'nin diyabette bozulan bu parametreleri düzeltme yönünde olumlu etkileri olabileceğini düşündürmüştür. Bu sonuçlar, Sebai ve arkadaşlarının (2013) ve (2015) alloxan ile tip I diyabet oluşturulmuş sıçanlarda *L. stoechas* subsp. *stoechas* yağının diyabette azalan vücut ağırlığını normale döndüğünü belirten çalışma ile uyumluluk göstermektedir. Yine D+LSY grubunda D grubuna göre kan glikoz düzeylerinde azalma ve serum insülin düzeylerinde saptadığımız artış LSY'nin karaciğer üzerine etki ederek glikoz metabolizasyonunu arttırması ve/veya pankreas üzerinde koruyucu bir etki göstererek insülin sekresyonunu arttırmasından dolayı olabileceği fikrini oluşturmuştur. Bu sonuçlarımız Sebai ve arkadaşlarının (2013) ve (2015) diyabetli sıçanlarda LSY'nin kan glikozunu düşürdüğünü gösteren çalışma ile uyumlu olduğunu göstermekle birlikte bu araştırmacıların çalışmalarında insülin düzeylerini tespit etmedikleri saptanmıştır.

Diyabette oluşan hipergliseminin yanı sıra hiperlipidemi, ROT üretimini arttıran faktörler arasında bulunmaktadır (Pitkanen ve ark. 1992, Manna ve ark. 2009). ROT'un aşırı üretimi ve/veya oksidatif strese olduğu gibi antioksidanlar tarafından yetersiz nötralizasyonu hücre zarının, damar duvarının, proteinlerin, lipitlerin ayrıca hücredeki nükleik asitlerin hasarına neden olur (Arulselvan ve Subramanian 2007). Oksidatif stres aynı zamanda diyabetik komplikasyonların özellikle de aterogenezisin ilerlemesine katkıda bulunan önemli bir faktör olarak kabul edilmektedir (Baynes 1991, Ceriello 2000). *Lavandula* ekstratları üzerine yapılan çalışmalarda, *Lavandula* esansiyel yağlarının fenolik bileşikler yönünden çok zengin olduğu tespit edilmiştir (Matosa ve ark. 2009). *Lavandula* bitkisinin antioksidan yeteneğini oluşturan bu fenolik bileşiklerin, lipit peroksidasyonunun ana nedeni olan hidroksi ( $\bullet\text{OH}$ ) radikallerini temizleyerek oksidatif stresi önleyebileceği belirtilmiştir (Kumazawa ve ark. 2002).

Bu çalışmada K+LSY ve D+LSY gruplarında serum TG düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edilmiş, TK düzeylerinde ise azalma saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlam bulunmamıştır. Sebai ve arkadaşlarının (2013) yaptıkları çalışmada LSY'nin TG, TK, LDL-K düzeylerini düşürdüğünü ve bu nedenle LSY'nin antihiperlipidemik etkiye sahip olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda her iki grupta TG düzeylerinde saptanan azalmanın nedeni LSY'nin yağ hücrelerinde lipoliz yönünde etki göstermesinden kaynaklanmış olabileceğini ve aynı zamanda diyabetik koşulda artan hiperlipidemiye bağlı olarak oluşabilecek lipit peroksidasyonunu önlemesi bakımından da güçlü bir antioksidan olarak etki gösterdiğini söyleyebiliriz.

Oksidatif stresin en iyi göstergelerinden biri olan MDA, lipit peroksidasyonunun bir ürünüdür ve bu çalışmada D grubunda doku MDA düzeylerinde saptanan artış daha önce yapılan pek çok çalışmayla da uyum göstermektedir (Sebai ve ark. 2013, Taş ve ark. 2005, Stringer ve ark. 1989, Akkuş 1995). Bu çalışmada K+LSY grubunda K grubuna göre sadece kalp doku MDA düzeyinde anlamlı bir azalma görülürken karaciğer, böbrek, kas doku MDA'sında azalma saptanmış fakat bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. D+LSY grubu D grubuyla karşılaştırıldığında ise bu çalışmadaki bütün doku MDA'larında (kalp, kas, karaciğer ve böbrek) azalma saptanmıştır. Sebai ve ark. yaptıkları çalışmada (2015) LSY'nin diyabetli sıçanların testis ve epididimis doku MDA düzeylerini düşürme yönünde etki gösterdiğini tespit etmişlerdir. Çalışmamızda K+LSY özellikle D+LSY gruplarında MDA düzeylerinde saptanan azalma LSY'de bulunan fenolik bileşiklerin peroksil radikallerini temizlemede güçlü bir zincir kırıcı antioksidan olarak etki göstermesinden kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Bu çalışmada da gösterildiği gibi DM'de hiperglisemi ve hiperlipidemi tablosu serbest radikallerin düzeylerini arttırarak oksidatif stresin oluşmasına neden olabilir. Bu nedenle serbest radikallerle mücadelede vücudun antioksidan enzim düzeyleri çok önemlidir (Lushchak 2014, Rahimi-Madiseh ve ark. 2016, Wang ve ark. 2016, Cohen-Kerem ve Koren 2003, Tapiero ve ark. 2004, Cheeseman ve Slater 1993, Aslan ve ark. 1995).

Yaptığımız çalışmada D grubunda K grubuna göre SOD ve GPX enzim düzeylerinde bulunan artış diyabette artan ROT üretimine karşı vücudun savunma amacı ile geliştirdiği bir cevap olarak düşünülebilir. Çünkü diyabette oksidatif hasar nedenlerinden olan hiperglisemi ve hiperlipidemi fazla miktarda mitokondrial süperoksitin oluşumuna katkı sağlamaktadır (Erden 1992). D+LYS grubunda SOD enzim düzeyindeki artış *L. stoechas* yağının antioksidan olarak plazma SOD antioksidan enzim sentezini arttırmasından dolayı olabilir ki sonuçta bu durum diyabetik koşulda artan oksidatif strese karşı koruyucu bir etki oluşturabilir.

Antioksidan enzimlerden biri olan PON; HDL'ye bağlı bir enzim olup LDL'nin oksidasyonunu önlediği için antiatherosklerotik etkiye sahip olduğu belirtilmektedir. Diyabet ve hiperkolesterolemi de dahil olmak üzere oksidatif stresi yansıtan bir çok durumda serum PON1 veya ARE aktivitesinde ki azalma, koroner kalp hastalığının oluşma riskini arttırabilir. Bu çalışmada, PON1 ve ARE aktivitelerinde saptanan anlamlı azalma daha önce yapılan çalışmalarla uyum göstermektedir. Azalmış serum PON1 ve ARE aktivitelerinde ki azalmanın nedeni, oksidatif stres ve hiperglisemi sebebi ile olabilir. Çünkü enzim aktiviteleri diyabetik koşulda glikasyon veya artmış lipit peroksidasyon ürünleri tarafından inhibe edilebilir. ARE enzim kütlelerini gösteren bir parametredir ve ARE düzeyindeki azalma PON aktivitesinin azalmasına da katkı sağlamış olabilir. Aynı zamanda PON1 HDL ile ilişkili bir enzim olduğundan, diyabette düşük HDL seviyeleri de serum PON1 aktivitesinde azalmaya neden olabilecek faktörler arasındadır (Aviram ve ark. 1998, Mackness ve ark. 2002, Singha ve ark. 2018, Wamique ve ark. 2018).

D+LSY grubu D grubuyla karşılaştırıldığında PON ve ARE düzeylerinde gözlenen artış istatistiksel olarak anlamlı olup, LSY yağının PON ve ARE üzerinde olumlu yönde bir etkisinin olabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca K+LSY grubunda ARE aktivitesinde saptanan artışta önemli bir bulgudur çünkü ARE enzim kütlelerini gösterdiği için LSY'nin PON1 aktivitesini arttırma yönünde olumlu bir katkısının olabileceği fikrini oluşturmuştur.

Sonuç olarak bu çalışmada; *Lavandula stoechas* Linne subsp. *stoechas* esansiyel yağının STZ ile tip I diyabet oluşturulmuş sıçanlarda, antihiperlisemik, antihiperlipidemik etkiye sahip olduğu saptanmıştır. Aynı zamanda *Lavandula stoechas* Linne subsp. *stoechas* yağının insülin ve antioksidan enzim düzeylerini arttırması nedeni ile diyabetin sebep olduğu metabolik değişiklikler üzerine ve oksidatif stres tablosunu iyileştirme yönünde olumlu etkiye sahip olduğu sonucuna varılmıştır.

Sebai ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalar ile tip I diyabet oluşturulmuş sıçanlar üzerinde yaptığımız bu çalışma göz önüne alındığında, *Lavandula stoechas* Linne subsp. *stoechas* esansiyel yağının etkisi; Diyabet Mellitus'un bir diğer kategorisi olan Tip II Diyabet üzerinde de etkisinin olup olmadığı, ayrıca bitkinin antioksidan özelliğininin DNA üzerinde oluşan oksidatif hasarı ne derecede onardığı veya koruduğu yönünde yapılan çalışmalara katkı sağlayacaktır.

## KAYNAKLAR

- Affi, F.U., Saket, M., Jaghabir, M.T. 1998.** Hypoglycemic effect of linalool in normal and streptozotocin diabetic rats. *Journal Acta Technology Leg Medicine*, 1998;9:101-6.
- Akkuş, İ. 1995.** Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. Mimoza yayınları, Kuzucular ofset, Konya.
- Alarcon-Aquilar, F.J., Jimenz-Estrada, M., Reyes-Chilpa, R., Gonzales-Paredes, B., Contreras-Weber, C.C., Roman-Ramos, R. 2000.** Hypoglycemic activity of root water decoction, sesquiterpenoids, an one polysaccharide fraction from *Psacalium decompositum* in mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 69:207-15.
- Alemzadeh, R., Wyatt, D.T. 2004.** Diabetes Mellitus: Nelson textbook of pediatrics, Ed: Behrman, R.E., Kliegman, R.M., Jenson, H.B., Elsevier Saunders, Pennsylvania (USA), s. 1947-1972.
- Ali, M.A., Eid, R.M.H.M., Hanafi, M.Y. 2018.** Vitamin C and E chronic supplementation differentially affect hepatic insulin signaling in rats. *Life Sciences*, 1;194:196-204.
- Altan, N., Yiğit, Ş., Elmalı, E., Malhatun, E., Rota, S., Kılıç, N. 1997.** Effects of the sulfonylurea glyburide on superoxide dismutase in streptozotocine induced diabetic rat muscle. *General Pharmacology*, 28(5): 795-96.
- Altan, N., Dinçel, A.S., Koca, C. 2006.** Diabetes Mellitus ve Oksidatif stres. *Türk Biyokimya Dergisi*, 31(2): 51-56.
- American Diabetes Association. 2018a.** Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*, 41(1): 13-27.
- American Diabetes Association. 2018b.** American Diabetes Association's Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*, 41(1):1-159.
- Anonim. 2018.** *Lavandula stoechas* L.Çiçekleri. [https://keyserver.lucidcentral.org/weeds/data/medai/Html/lavandula\\_stoechas-](https://keyserver.lucidcentral.org/weeds/data/medai/Html/lavandula_stoechas-) (Erişim tarihi: 09.02.2018)
- Arulselvan, P., Subramanian, S.P. 2007.** Beneficial effects of *Murraya koenigii* leaves on antioxidant defense system and ultra structural changes of pancreatic-cells in experimental diabetes in rats. *Chemico-Biological Interactions*, 165:155-164.
- Ashok, B., Ali, M. 1999.** Aging paradox: Free radical theory of aging. *Experimental Gerontology*, 34:293-303.
- Aslan, R., Şekeroğlu, M.R., Bayiroğlu, F. 1995.** Serbest Radical Türlerin Membran Lipid Peroksidasyonuna Etkileri ve Hücrel Antioksidan Savunma. *Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2:137-142.
- Aviram, M., Rosenblat, M., Bisgaier, C.L., Newton, R.S., Primo-Parmo, S.L., La Du, B.N. 1998.** Paraonase inhibits high-density lipoprotein oxidation and preserves its functions. A possible peroxidative role for paraonase. *The Journal of Clinical Investigation*, 101: 1581-1590.
- Aviram, M., Rosenblat, M., Billecke, S., Eroglu, J., Sorenson, R., Bisgaier, C.L., Newton, R.S., La Du, B. 1999.** Human Serum Paraonase (Pon 1) Is Inactivated By Oxidized Low Density Lipoprotein And Preserved By Antioxidants. *Free Radical Biology and Medicine*, 26(7-8): 892-904.
- Aviram, M., Hardak, E., Vaya, J., Mahmood, S., Milo, S., Hoffman, A., Billicke, S., Draganov, D., Rosenblat, M. 2000.** Human serum paraonases (PON1) Q and R selectively decrease lipid peroxides in human coronary and carotid atherosclerotic lesions. *Circulation*, 101: 2510-17.



- Ayanoğlu, F., Mert, A., Kaya, A., 2000.** Hatay florasında yetişen karabaş lavantanın (*Lavandula stoechas* subsp. *stoechas* L.) çelikle köklendirilmesi üzerine farklı lokasyonların ve hormon dozlarının etkisi, *Turkish Journal of Agriculture and Forestry* 24:607-610.
- Ayral, N. M. 1997.** *Lavandula stoechas* ssp. *stoechas* Bitkisinin Uçucu Yağının ve Uçucu Olmayan Organik Bileşenlerinin İncelenmesi ve Biyolojik Aktivitelerinin Belirlenmesi, *Yüksek Lisans Tezi*, Marmara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Babior, B.M., Woodman R.C. 1990.** Chronic granulomatous disease. *Seminars in Hematology*, 27: 247-259.
- Bain, S.C., Ann Kelly, M., Mijovic, C.H., Barnett, A.H. 2003.** Genetic Factors in the Pathogenesis of Type 1 Diabetes: Textbook of Diabetes 1, Ed: Pickup, J.C., Williams, G., Blackwell Publishing, s. 15, 1-14.
- Bakkali, F., Averbeck, S., Averbeck, D., Idaomar, M. 2008.** Biological effects of essential oils- A review. *Food and Chemical Toxicology*, 46:446-475.
- Balasubramaniam, D., Anuradha, C.V. 2011.** Linalool, a plant derived monoterpene alcohol, rescues kidney from diabetes-induced nephropathic changes via blood glucose reduction. *J Diabetologia Croatica*, 40(4):121-37.
- Barak, V., Kalickman, I., Halperin, T., Birkenfeld, S., Ginsburg, I. 2004.** PADMA-28, a Tibetan herbal preparation is an inhibitor of inflammatory cytokine production. *European Cytokine Network*, 15:203-9.
- Barrett, K.E., Barman, S.M., Boitano, S., Brooks, H.L. 2011.** Pankreasın endokrin işlevleri ve karbonhidrat metabolizmasının düzenlenmesi: Ganong ‘un Tıbbi fizyolojisi, Çeviri Editörü: Gökbel, H., Nobel tıp kitabevleri ltd. şti., İstanbul, s.315-336.
- Baynes, J.W. 1991.** Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. *Diabetes*, 40(4): 405–412.
- Bedoya, F.J., Solano, F., Lucas, M. 1996.** N-monomethyl-arginine and nicotinamide prevent streptozotocin-induced double strand DNA break formation in pancreatic rat islets. *Experientia*, 52:344-347.
- Benabdelkader, T., Zitouni, A., Guitton, Y., Jullien, F., Maitre, D., Casabianca, H., Legendre, L., Kameli, A. 2011.** Essential oils from wild populations of Algerian *Lavandula stoechas* L.: composition, chemical variability, and in vitro biological properties. *Chemistry & Biodiversity*, 8:937–953.
- Bierhaus, A., Chevion, S., Chevion, M., Hofmann, M., Quehenberger, P., Illmer, T., Luther, T., Berentshtein, E., Tritschler, H., Muller, M., Wahl, P., Ziegler, R., Nawroth, P.P. 1997.** Advanced glycation end product induced activation of NF kappa B is suppressed by alphasipoic acid in cultured endothelial cells. *Diabetes*, 46(9): 1481-1490.
- 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). s.605-611.
- Blanco, A., Blanco, G. 2017b.** Antioxidants: Medical Biochemistry, Ed: Versteeg-Buschman, L., Academic Press, London (U.K). s.205-214.
- Bolaffi, J.L., Nagamatsu, S., Harris, J., Grodsky, G.M. 1987.** Protection by thymidine, an inhibitor of polyadenosine diphosphate ribosylation, of streptozotocin inhibition of insulin secretion. *Endocrinology*, 120:2117-2122.
- Brownlee, M. 2001.** Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*, 414: 813-820.

- Bukan, N., Sancak, B., Bilgihan, A., Kosova, F., Buğdaycı, G., Altan, N. 2004.** The effects of the sulfonylurea glyburide on glutathione peroxidase, superoxide dismutase and catalase activities in the heart tissue of streptozotocin induced diabetic rat. *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*, 26(7): 519-22.
- Burks, D.J., White, M.F. 2001.** IRS proteins and beta-cell function. *Diabetes*, 50(1): 140-145.
- Carola, R., Harley, J.P., Noback, C.R. 1992.** Human anatomy and physiology. (2nd) McGraw-Hill. 534-537.
- Cavanagh, H.M.A., Wilkinson, J.M. 2002.** Biological activities of lavender essential oil. *Phytotherapy Research*, 16:301–308.
- Ceriello, A. 2000.** Oxidative stress and glycemic regulation. *Metabolism*, 49 (2): 27–29.
- Chappey, O., Dosquet, C., Wautier, M.P., Wautier, J.L. 1997.** Advanced glycation end products, oxidant stress and vascular lesions. *European Journal of Clinical Investigation*, 27(2): 97-108.
- Cheeseman, K.H., Slater, T.F. 1993.** An Introduction to free radical biochemistry British Medical Bulletin - Journals, 49(3): 481-93.
- Chelliah, A.D. 2008.** Biological Activity Prediction of an Ethno Medicinal Plant Cinnamomum Camphora Through Bio-informatics. *Ethnobotanical Leaflets*, 12:181–90.
- Cho, K.H. 2012.** 1,8-cineole protected human lipoproteins from modification by oxidation and glycation and exhibited serum lipid-lowering and anti-inflammatory activity in zebrafish. *BMB reports*, 45(10):565-70.
- Choe, E., Min, D.B. 2005.** Chemistry and Reactions of Reactive Oxygen Species in Foods. *Journal of Food Science*, 70(9): 142 – 159.
- Cohen-Kerem, R., Koren, G. 2003.** Antioxidants and fetal protection against ethanol teratogenicity. I. Review of the experimental data and implications to humans. *Neurotoxicol Teratol*, 25, 1-9. complications. *Diabetes*, 47(6): 859-866.
- Cuvelier, M., Richard, H., Berset, C., 1996.** Antioxidative Activity and Phenolic Composition Of Pilot-Plant and Commercial Extracts of Sage And Rosemary. *Journal of the American Oil Chemists' Society*, 73(5): 645-652.
- Çelik, E., Çelik, G.Y. 2007.** Bitki Uçucu Yağlarının antimikrobiyal özellikleri. *Orlab On-Line Mikrobiyoloji Dergisi*, 5(2):1-6.
- Dasgupta, A., Klein, K. 2014a.** Introduction to Free Radicals and the Body's Antioxidant Defense: Antioxidants in Food, Vitamins and Supplements, Elsevier Inc. (UK), s.1-18.
- Dasgupta, A., Klein, K. 2014b.** Antioxidant Vitamins and Minerals: Antioxidants in Food, Vitamins and Supplements, Elsevier Inc. (UK), s.277-294.
- David, R., Leslie, G., Castelli, M.D. 2004.** Age dependent Influences on the Origins of Autoimmune Diabete,Evidence and İmplications. *Diabetes*, 53:3033-3039.
- Delmastro, M.M., Piganelli, J.D. 2011.** Oxidative Stress and Redox Modulation Potential in Type 1 Diabetes. *Clinical and Developmental Immunology*, 2011:15
- Dembinska-Kiec, A., Mykkänen, O., Kiec-Wilk, B., Mykkänen, H. 2008.** Antioxidant phytochemicals against type 2 diabetes. *British Journal of Nutrition*, 99(1): 109-117.
- Dinçer, Y., Akçay, T., Alademir, Z., İlkova, H. 2002.** Effect of oxidative stress on glutathione pathway in red blood cells from patients with insulin dependent diabetes mellitus. *Metabolism*, 51(10): 1360-1362.
- Dizdaroglu, M. 1991.** Chemical determination of free radical-induced damage to DNA. *Free Radical Biology & Medicine*, 10(3-4), 225–242.

- Dominguez, C., Ruiz, E., Gussinye, M., Carrascosa, A. 1998.** Oxidative Stress at Onset and in Early Stages of Type 1 Diabetes in Children and Adolescents. *Diabetes Care*, 21(10): 1736-1742.
- Droge, W. 2002.** Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiological Reviews*, 82: 47–95
- Eidland, A., Sebekova, K., Schinzel, R. 2001.** Advanced glycation end products and the progressive course of renal disease. *American Journal of Kidney Diseases*, 38 (4): 100-106.
- Eisenbarth, G.S. 1986.** Type I DM: A Chronic Autoimmune Disease. *The New England Journal of Medicine*, 314:1360–1368.
- Elaissi, A., Rouis, Z., Mabrouk, S., Salah, K.B., Aouni, M., Khouja, M.L., Farhat, F., Chemli, R., Harzallah-Skhiri, F. 2012.** Correlation between chemical composition and antibacterial activity of essential oils from fifteen Eucalyptus species growing in the Korbous and Jbel Abderrahman arboreta (North East Tunisia). *Molecules*, 17:3044–57.
- Eisenbarth, G.S. 2005.** Type 1 Diabetes Mellitus: Joslin's Diabetes Mellitus 14.th ed, Editörler: Kahn, C.R., Weir, G.C., King, G.L., Jacobson, A.M., Moses, A.C., Smith, R.J. Joslin Diabetes Center, USA, S: 399-424.
- El-Hilaly, J., Hmamouchi, M., Lyoussi, B. 2003.** Ethnobotanical studies and economic evaluation of medicinal plants in Taounate province (Northern Morocco). *Journal of Ethnopharmacology*, 86:149–158.
- Emery, L.M., Babu, S., Bugawan, T.L., Norris, J.M., Erlich, H.A., Eisenbarth, G.S., Rewers, M. 2005.** Newborn HLA -DR , DQ genotype screening: age and ethnicity specific type 1 diabetes risk estimates . *Pediatric Diabetes*, 6( 3 ): 136-144.
- Erden, M. 1992.** Serbest Radikaller. *T Klinik Tıp Bilimleri*, 12: 201-207.
- Eriksson, J. W. 2007.** Metabolic stress in insulin's target cells leads to ROS accumulation- a hypothetical common pathway causing insulin resistance. *FEBS Letters* 581: 3734–3742.
- Ertuğ, F., 2002.** Bodrum Yöresinde Halk Tıbbında Yararlanılan Bitkiler, 14. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı, 29-31 Mayıs, Eskişehir.
- Evans, J. L., Goldfine, I. D., Maddux, B. A., Grodsky, G. M. 2003.** Are oxidative stress-activated signaling pathways medi- ators of insulin resistance and beta-cell dysfunction? *Diabetes*, 52:1–8.
- Faydaoğlu, E., Sürücüoğlu, M.S. 2011.** Geçmişten günümüze tıbbi ve aromatik bitkilerin kullanılması ve ekonomik önemi. *Kastamonu Üni. Orman Fakültesi Dergisi*, 11(1): 52-67.
- Fiallo-Scharer, R., Eisenbarth, G.S. 2004.** Patophysiology of Insulin-Dependent Diabetes: *Pediatric Endocrinology*, Ed: Pescovitz, O.H, Eugster, E.A., Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia (USA),s. 411-26.
- Garin, M.C.B., Abbot, C., Messmer, S., Mackness, M., Durrington, P., Pometta, D., James, R.W. 1994.** Quantification of human serum paraoxonase by enzyme-linked immunoassay: population differences in protein concentrations. *Biochemical Journal* 304: 549-54.
- Garg, N. Jain, A. 2005.** Therapeutic and Medicinal Uses of Karpura-A Review. *International Journal of Science and Research*, 2319-7064.
- Genestra, M. 2007.** Oxy radicals, redox-sensitive signalling cascades and antioxidants. *Cellular Signalling*, 19(9): 1807-1819.

- Giardino, I., Fard, A.K., Hatchell, D.L., Brownlee, M. 1998.** Amino guanidine inhibits reactive oxygen species formation, lipid peroxidation and oxidant induced apoptosis. *Diabetes*, 47(7): 1114- 1120.
- 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.
- Ginsburg, I., Sadovnik, M., Sallon, S., Milo-Goldzweig, I., Mechoulam, R., Breuer, A., Gibbs, D., Varani, J., Roberts, S., Cleator, E., Singh, N. 1997.** PADMA-28, a traditional Tibetan herbal preparation inhibits the respiratory burst in human neutrophils, the killing of epithelial cells by mixtures of oxidants and proinflammatory agonists and peroxidation of lipids. *Inflammopharmacology*, 7:47-62.
- Grassmann, J., Elstner, E.F. 2003.** Essential Oils/properties and uses. Encyclopaedia of Food Science, Food Technology and Nutrition, Elsevier Science, 2177-2184.
- Green, K., Brand, M.D., Murphy, M.P. 2004.** Prevention of mitochondrial oxidative damage as a therapeutic strategy in diabetes. *Diabetes*, 53(1): 110-118.
- Greene, D.A., Sima, A.A.F., Alberts, J.W., Pfeifer, M.A. 1990.** Diabetic neuropathy. *In Diabetes Mellitus Theory and Practice*, Elsevier, New York.
- Gunaseelan, S., Balupillai, A., Govindasamy, K., Ramasamy, K., Muthusamy, G., Shanmugam, M., Thangaiyan, R., Robert, B.M., Prasad, N.R., Ponniresan, V.K., Rathinaraj, P. 2017.** Linalool prevents oxidative stress activated protein kinases in single UVB-exposed human skin cells. *PLoS One*, 12(5):e0176699
- Guyton, A.C., Hall, J.E. 2001.** Endokrinoloji ve üreme: Tıbbi fizyoloji, Editörler: Çavuşoğlu, H., Yeğen, B., Aydın, Z., Alican, İ., Yüce yayımları a.ş., Nobel tıp kitabevleri ltd. şti., İstanbul, 884-897.
- Haller, M.J., Atkinson, M.A., Schatz, D. 2005.** Type 1 diabetes mellitus: etiology, presentation, and management. *Pediatric Clinics of North America*, 52, 1553-78.
- Halliwell, B. 1994.** Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence? *The Lancet*, 344(8924): 721-24.
- Halliwell, B. 1995.** Antioxidant characterization, methodology and mechanism. *Biochemical Pharmacology*, 49(10): 1341-1348.
- Halliwell, B. 1996.** Antioxidants In Human Health And Disease. *Annual Review of Nutrition*, 16:33-50.
- Halliwell, B. 2007.** Biochemistry of oxidative stress. *Biochemical Society Transactions*, 35(5): 1147-1150.
- Heijmans, B.T., Westendorp, R.G.J., Lagaay, A.M., Knook, D.L., Kluft, C., Slagboom, P.E. 2000.** Common paraoxonase gene variants, mortality risk and fatal cardiovascular events in elderly subjects. *Atherosclerosis*, 149: 91-7.
- İrer, S.V., Alper, G. 2004.** Deneysel diyabet modelleri. *Türk Klinik Biyokimya Derg*, 2:127-136.
- Jana, S., Patra, K., Sarkar, S., Jana, J., Mukherjee, G., Bhattacharjee, S., Mandal, D.P. 2014.** Antitumorigenic potential of linalool is accompanied by modulation of oxidative stress: an in vivo study in sarcoma-180 solid tumor model. *Nutrition and Cancer*, 66(5):835-48.
- Junejo J.A., Gogoi, G., Islam, J., Rudrapal, M., Mondal, P., Hazarika, H., Zaman, K. 2018.** Exploration of antioxidant, antidiabetic and hepatoprotective activity of *Diplazium esculentum* - A wild edible plant from North Eastern India. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, 4(1):93-101.

- 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.
- Karasu, Ç., Öztürk, Y., Altan, N., Yıldızoğlu, N., İkizler, C., Altan, V.M. 1990.** Thyroid hormones mediated effect of insulin on alloxan diabetic rat atria. *General Pharmacology*, 21(5): 735-740.
- Kelso, G.J., Stuart, W.D., Richter, R.J., Furlong, C.E., Jordon-Starck, T.J., Harmony, J.A.K. 1994.** Apolipoprotein J is associated with paraoxonase in human plasma. *Biochemistry*, 33: 832-39.
- Khalil, I., d'Auriol, L., Gobet, M., Morin, L., Lepage, V., Deschamps, I., Park, M.S., Degos, L., Galibert, F., Hors, J. 1990.** A Combination of HLA-DQ Beta Asp57-negative and HLA-DQ Alpha ARG 52 Confers Susceptibility to IDDM. *The Journal of Clinical Investigation*, 85: 1315-1319.
- Korycka-Dahl, M.B., Richardson, T. 1978.** Activated oxygen species and oxidation of food constituents. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 10:209–241.
- Koya, D., King, G.L. 1998.** Protein kinase C activation and the development of diabetic complications. *Diabetes*, 47:859–866
- Kumar, D., Gemayel, W.S., Deagen, D., Kapadia, D., Yamashita, P.H., Lee, M., Dwyer, J.H., Roy-Burman, P., Bray, G.A., Mack, T.M. 1993.** North American twins with IDDM: genetic etiological and clinical significance of disease concordance according to age, zygosity and interval after diagnosis in first twin. *Diabet*, 42: 1351-63.
- Kumazawa, S., Taniguchi, M., Suzuki, Y., Shimura, M., Kwon, M.S., Nakayama, T. 2002.** Antioxidant activity of polyphenols in carob pods. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 50:373–377.
- Kuyvenhoven, J.P., Meinders, A.E. 1999.** Oxidative stress and diabetes mellitus Pathogenesis of long-term complications. *European Journal of Internal Medicine*, 10(1): 9-19.
- Kwiterovich, P.O. 1998.** The antiatherogenic role of high-density lipoprotein cholesterol. *American Journal of Cardiology*, 82: 13Q-21Q.
- La Du, B.N., Aviram, M., Billecke, S., Navab, M. 1999.** On the physical role(s) of the paraoxonases. *Chemico-Biological Interactions*, 119-120: 379-88.
- Lambert, P., Bingley, P.J., 2006.** What is Type 1 Diabetes? *Medicine*, 34(2): 47-51.
- Lee, J., Koo, N., Min, D.B. 2004.** Reactive Oxygen Species, Aging, and Antioxidative Nutraceuticals. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 3(1): 21-33.
- Lee, J., Prohaska, J.R., Thiele, D.J. 2001.** Essential role for mammalian copper transporter Ctr 1 in copper homeostasis and embryonic development. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98: 6842-47.
- Lis-Balchin, M., Deans, S.G. 1997.** Bioactivity of selected plant essential oils against *Listeria monocytogenes*. *Journal of Applied Microbiology*, 82:759–762.
- Liu, E., Eisenbarth, G.S. 2002.** Type 1A diabetes mellitus-associated autoimmunity. *Endocrinology & Metabolism Clinics of North America*, 31: 391-410.
- Lola, W., Barak, V., Raz, I., Or, R., Slavin, S., Ginsburg, I. 2011.** Herbal flavonoids inhibit the development of autoimmune diabetes in NOD mice: proposed mechanisms of action in the example of PADMA 28, *Alternative Medicine Studies*, 1(1):1-6.
- Lushchak, V.I. 2014.** Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stress and its classification. *Chemico-Biological Interactions*, 224:164-175

- Mackness, M.I., Mackness, B., Durrington, P.N., Connelly, P.W., Hegele R.A. 1996.** Paraoxonase: biochemistry, genetics and relationship to plasma lipoproteins, *Current Opinion in Lipidology*, 7(2):69–76
- Mackness, M.I., Arool, S., Mackness, B., Durrington, P.N. 1997a.** Alloenzymes of paraoxonase and effectiveness of high density lipoproteins in protecting low-density lipoprotein against lipid peroxidation. *The Lancet*, 349: 851-2.
- Mackness, B., Hunt, R., Durrington, P.N., Mackness, M.I. 1997b.** Increased immunolocalization of paraoxonase, clusterin, and apolipoprotein A-I in the human artery wall with the progression of atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 17(7): 1233–1238
- Mackness, B., Durrington, P.N., Mackness, M.I. 1998.** Human serum Paraoxonase. *General Pharmacology*, 3: 329-36.
- Mackness, B., Durrington, P.N., Boulton, A.J., Hine, D., Mackness, M.I. 2002.** Serum paraoxonase activity in patients with type 1 diabetes compared to healthy controls. *European Journal of Clinical Investigation*, 32(4): 259-264.
- Mahadev, K.; Motoshima, H.; Wu, X.; Ruddy, J. M.; Arnold, R. S.; Cheng, G.; Lambeth, J. D.; Goldstein, B. J. 2004.** The NAD(P)H oxidase homolog Nox4 modulates insulin-stimulated generation of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and plays an integral role in insulin signal transduction. *Molecular and Cellular Biology*, 24:1844–1854.
- Melzer, J., Brignoli, R., Diehm, C., Reichling, J., Do, D.D., Saller, R. 2006.** Treating intermittent claudication with Tibetan medicine Padma 28: does it work? *Atherosclerosis*, 189:39-46.
- Manna, P., Sinha, M., Sil, P.C. 2009.** Protective role of arjunolic acid in response to streptozotocin-induced type-I diabetes via the mitochondrial dependent and independent pathways. *Toxicology*, 257(1-2): 53–63.
- Maritim, A.C., Sanders, R.A., Watkins III, J.B. 2003.** Diabetes, Oxidative Stress, and Antioxidants: A Review. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 17(1): 24–38.
- Marles, R.J., Farnsworth, N.R. 1995.** Antidiabetic plants and their active constituents. *Phytomedicine*, 2 (2): 137-189.
- Masola, B., Oguntibeju, O.O., Oyenih, A.B. 2018.** Centella asiatica ameliorates diabetes-induced stress in rat tissues via influences on antioxidants and inflammatory cytokines. *Biomed Pharmacother*, 101:447-457.
- Matosa, F., Miguela, M.G., Duarte, J., Venâncio, F., Moiteiro, C., Correia, A.I.D., Figueiredo, A.C., Barros, J.G., Pedro, L.G. 2009.** Antioxidant capacity of the essential oils from *Lavandula luisieri*, *L. stoechas* subsp. *lusitanica*, *L. stoechas* subsp. *lusitanica* x *L. luisieri* and *L. viridis* grown in Algarve (Portugal). *Journal of Essential Oil Research*, 21:327–336.
- Memişoğulları, R. 2005.** Diyabette Serbest Radikallerin Rolü ve Antioksidanların Etkisi. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi*, 3:30-39.
- More, T., Kulkarni, B.R., Nalawade, M.L., Arvindekar, A.U. 2014.** Antidiabetic activity of linalool and limonene in streptozotocin-induced diabetic rat: A combinatorial therapy approach. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 6(8):159-163.
- Moreira, M.R., Cruz, G.M., Lopes, M.S., Albuquerque, A.A., Leal-Cardoso, J.H. 2001.** Effects of terpineol on the compound action potential of the rat sciatic nerve. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 34(10):1337-40.

- Nelson, D.L., Cox, M.M. 2005.** Lehninger principles of biochemistry. 3rd ed. USA: Worth Publishers, s.743-4.
- Nicolle, E., Souard, F., Faure, P., Boumendjel, A. 2011.** Flavonoids as promising lead compounds in type 2 diabetes mellitus: molecules of interest and structure activity relationship. *Current Medicinal Chemistry*, 18(17): 2661-2672.
- Nukatsuka, M., Yoshimura, Y., Nishida, M., Kawada, J. 1990.** Importance of the concentration of ATP in rat pancreatic beta cells in the mechanism of streptozotocin-induced cytotoxicity. *Journal of Endocrinology*, 127:161-165.
- Ohkawa, H., Ohishi, N. 1979.** Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Analytical Biochemistry*, 95:351-358.
- Özcan, O., Erdal, H., Çakırca, G., Yönden, Z. 2015.** Oksidatif stres ve hücre içi lipid, protein ve DNA yapıları üzerine etkileri. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*, 6(3): 331-336.
- Packer, L. 1991.** Protective role of vitamin E in biological systems. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 1050-1055.
- Peana, A.T., D'Aquila, P.S., Panin, F. 2002.** Anti-inflammatory activity of linalool and linalyl acetate constituents of essential oils. *Journal Phytomedicine*, 9:721-6.
- Pham-Huy, L.A., He, H., Pham-Huy, C. 2008.** Free Radicals, Antioxidants in Disease and Health. *International journal of biomedical science*, 4(2): 89-96.
- Phaniendra, A., Jestadi, D.B., Periyasamy, L. 2015.** Free Radicals: Properties, Sources, Targets, and Their Implication in Various Diseases. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 30(1): 11-26.
- Pitkanen, O.M., Martin, J.M., Hallman, M., Akerblom, H.K., Sariola, H., Andersson, S.M. 1992.** Free radical activity during development of insulin dependent diabetes mellitus in the rat. *Life Science*, 50(5): 335-339.
- Prázný, M., Škrha, J., Límanová, Z., Vaníčková, Z., Hilgertová, J., Prázná, J., Jarešová, M., Stříž, I. 2005.** Screening for Associated Autoimmunity in Type 1 Diabetes Mellitus With Respect To Diabetes Control. *Physiological Research*, 54(1): 41-48.
- Rahimi-Madiseh, M., Malekpour-Tehrani, A., Bahmani, M., Rafieian-Kopaei, M., 2016.** The research and development on the antioxidants in prevention of diabetic complications. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 9(9): 825-831.
- Rains, J.L., Jain, S.K. 2011.** Oxidative stress, insulin signaling, and diabetes. *Free Radical Biology and Medicine*, 50(5): 567-575.
- Rakieten, N., Rakieten, M.L., Nadkarni, M.V. 1963.** Studies on the diabetogenic action of streptozotocin (NSC-37917). *Cancer Chemotherapy Reports*, 29:91-98.
- Rao, B.K., Giri, R., Kesavulu, M.M., Rao, C.A. 2001.** Effects of oral administration of bark extracts of *Prerocarpus santalinus* L. On blood glucose level in experimental animals. *Journal of Ethnopharmacology*, 74:69-74.
- Sargin, M., Sargin, H., Orbay, E., Çakın, I., Çobanoğlu, M., Yayla, A. 2001.** Tip 2 diyabetlilerde insülin-metformin kombinasyon tedavisinin etkinliği, *Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi*, 12(1-2-3): 8-10.
- Saxena, A.K., Srivastava, P., Kale, R.K., Baquer, N.Z. 1993.** Impaired antioxidant status in diabetic rat liver. Effect of vanadate. *Biochemical Pharmacology*, 45(3): 539-542.
- Schrader, M., Fahimi, H.D. 2006.** Review: Peroxisomes and oxidative stress. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1763(12):1755-66.

- Sebai, H., Selmi, S., Rtibi, K., Gharbi, N., Sakly, M. 2015.** Protective Effect of Lavandula stoechas and Rosmarinus officinalis essential oils against reproductive damage and oxidative stress in alloxan-induced diabetic rats. *Journal of Medicinal Food*, 18(2):241-249.
- Sebai, H., Selmi, S., Rtibi, K., Souli, A., Gharbi, N., Sakly, M. 2013.** Lavender (*Lavandula stoechas* L.) essential oils attenuate hyperglycemia and protect against oxidative stress in alloxan-induced diabetic rats. *Lipids in health and disease*, 12: 189-198.
- Seifried, H.E., Anderson, D.E., Fisher, E.I., Milner, J.A. 2007.** A review of the interaction among dietary antioxidants and reactive oxygen species, *Journal of Nutritional Biochemistry*, 18(9): 567-579.
- She, C., Shang, F., Zhou, K., Liu, N. 2017.** Serum Carotenoids and Risks of Diabetes and Diabetic Retinopathy in a Chinese Population Sample. *Current Molecular Medicine*, 17(4):287-297.
- Sherkheli, M.A., Benecke, H., Doerner, J.F., Kletke, O., Vogt-Eisele, A.K., Gisselmann, G., Hatt, H. 2009.** Monoterpenoids induce agonist-specific desensitization of transient receptor potential vanilloid-3 (TRPV3) ion channels. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, 12(1):116–28.
- Shigenaga, M.K., Ames, B.N. 1991.** Assays for 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine: A Biomarker of in vivo Oxidative DNA Damage. *Free Radical Biology & Medicine*, 10:211-216.
- Shoji, T., Nishizawa, Y., Fukumato, M., Shimamura, K., Kimura, J., Kanda, H., Emoto, M., Kawagishi, T., Morri, H. 2000.** Inverse relationship between circulating oxidized low density lipoprotein (OxLDL) and anti-oxidized LDL antibody levels in healthy subjects. *Atherosclerosis*, 148: 171-7.
- Singha, K., Singha, R., Chandraa, S., Tyagi, S. 2018.** Paraoxonase-1 is a better indicator than HDL of Atherosclerosis – A pilot study in North Indian population. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 12(3): 275-278.
- Sperling, M.A. 2002.** Diabetes Mellitus: Pediatric Endocrinology, Ed: Sperling, M.A., Saunders Elsevier Science Philadelphia, Pennsylvania (USA), s.323-366.
- Stringer, M.D., Gorog, P.G., Freeman, A., Kaskar, V.V. 1989.** Lipid peroxides and atherosclerosis. *BMJ*, 298: 281-284.
- Szhudelsky, T. 2001.** The mechanism of alloxan and STZ action in beta cells of rat pancreas. *Physiological Research*, 50:536-546.
- Tanker, N., Şarer, E., Başaran, V. 1977.** Lavandula stoechas L. Bitkisinin Uçucu Yağı Üzerinde Farmakognozik Araştırmalar. *Journal of the Faculty of Pharmacy of Ankara University*, 7(61): 61-66.
- Tapiero, H., Townsend, D.M., Tew, K.D. 2004.** The role of carotenoids in the prevention of human pathologies. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 58(2): 100-110.
- Taş, S., Sarandol, 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: 1061-1074.
- Taş, S., Celikler, S., Ziyank-Ayvalık, S., Sarandol, E. Dirican, M. 2011.** Ulva rigida improves carbohydrate metabolism, hyperlipidemia and oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats. *Cell Biochemistry And Function*, 29: 108–113.



- Taş, S., Sarandöl, E., Dirican, M. 2014.** Vitamin B6 Supplementation Improves Oxidative Stress and Enhances Serum Paraoxonase/Arylesterase Activities in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Scientific World Journal*, 2014:7.
- Thirumalai, T., Therasa, S.V., Elumalai, E.K., David, E. 2011.** Hypoglycemic effect of Brassica juncea (seeds) on streptozotocin induced diabetic male albino rat. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 1(4): 323-325.
- Tschiggerl, C., Bucar, F. 2010.** Investigation of the volatile fraction of rosemary infusion extracts. *Scientia Pharmaceutica*, 78:483–92.
- Tuzlaci, E. 2002.** Datça yarımadası (Muğla) florası ve bu yörede halkın yararlandığı bitkiler, 14. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı, 29-31 Mayıs, Eskişehir.
- Valko, M., Rhodes, C.J., Moncol, J., Izakovic, M., Mazur, M. 2006.** Free radicals, metals and antioksidants in oxidative stres-induced cancer. *Chemico-Biological Interactions*, 160(1): 1-40.
- Wamique, M., Wahid, A.D., Reddy, H., Vishwakarma, P., Waseem, M. 2018.** A case control study on HDL associated PON1 Enzyme level in Northern Indian type 2 Diabetes mellitus Patients. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, In Press
- Wang, L., Ding, L., Yu, Z., Zhang, T., Ma, S., Liu, J. 2016.** Intracellular ROS scavenging and antioxidant enzyme regulating capacities of corn gluten meal-derived antioxidant peptides in HepG2 cells. *Food Research International*, 90(2016):33–41.
- Way, K.J., Katai, N., King, G.L. 2001.** Protein kinase C and the development of diabetic vascular complications. *Diabetic Medicine*, 18 (12): 945-959.
- Williams, A.C, Barry, B.W. 1991.** Terpenes and the lipid-protein-partitioning theory of skin penetration enhancement. *Pharmaceutical Research*, 8: 17-24.
- White, M. F. 1998.** The IRS-signalling system: a network of docking proteins that mediate insulin action. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 182: 3–11.
- Yenici, N. 1999.** *Lavandula stoechas* Bitkisinin Özellikleri ve Fibrinolitik Sisteme Etkisinin Araştırılması, *Yüksek Lisans Tezi*, Marmara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Yılmaz, T. 2001.** Tip I ( İnsüline Bağımlı) Diyabetes Mellitus'un Patogenezi: Her Yönüyle Diabetes Mellitus, Editörler: Yenigün, M., Altuntaş, Y., Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, s.165-171.
- Yoon, J. W. and Jun, H.S. 2003.** Viruses in the Pathogenesis of Type 1 Diabetes. Textbook of Diabetes 1. Ed: Pichup, J.C., Williams, G., Blackwell Publishing, s.1 -16.
- Yu, B.P. 1994.** Cellular Defenses Against Damage From Reactive Oxygen Species. *Physiological reviews*, 74: 139-162.

## ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Merve GÜLMEN  
Doğum Yeri ve Tarihi : Bornova/İZMİR- 18.08.1993  
Yabancı Dili : İngilizce

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl)  
Lise : Cem Bakioğlu Anadolu Lisesi - 2011  
Lisans : Uludağ Üniversitesi - 2015  
Yüksek Lisans : Uludağ Üniversitesi - 2018

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

