ÇANKIRI KARATEKİN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

STREPTOZOTOSİN İLE DENEYSEL OLARAK DİYABET OLUŞTURULAN RATLARDA *MESPILUS GERMANICA'*NIN AÇLIK-TOKLUK HORMONLARI ÜZERİNE OLAN ETKİSİ

Merve ÇAĞLAR

KİMYA ANABİLİM DALI

ÇANKIRI
2018

Her hakkı saklıdır

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

STREPTOZOTOSİN İLE DENEYSEL OLARAK DİYABET OLUŞTURULAN RATLARDA *MESPILUS GERMANICA'NIN* AÇLIK-TOKLUK HORMONLARI ÜZERİNE OLAN ETKİSİ

Merve ÇAĞLAR

Çankırı Karatekin Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Tünay KONTAŞ AŞKAR

Diabetes mellitus (şeker hastalığı); karbonhidrat, protein ve lipid metabolizmalarının bozukluğu ile seyreden, hiperglisemi ile karakterize kronik bir hastalıktır. Son yıllarda diyabet tedavisinde yeni alternatif ürünlerin belirlenmesi ile ilişkili olarak yapılan çalışmalarda pek çok doğal bitkinin diyabete olan etkisi çalışılmaktadır. Bu nedenle bu çalışmada da; deneysel olarak diyabet oluşturulan ratlarda *Mespilus germanica*'nın açlık-tokluk hormonları üzerine olan etkisinin gösterilmesi amaçlanmaktadır.

Çalışmada hayvan materyali olarak 30 adet erkek Wistar Albino rat kullanıldı. Ratlar her grupta 6 hayvan olacak şekilde 5 gruba ayrıldı. Tüm hayvanlar 4 haftalık deneme boyunca standart yem ve suyla beslendi. Diyabet oluşturmak için; diyabet ve diyabet+*Mespilus germanica* grubundaki ratlara (65 mg/kg) tek doz streptozotosin intraperitonel (i.p.) olarak uygulandı. Diyabet oluşumunu takiben diyabet+*Mespilus germanica* ve *Mespilus germanica* grubunda bulunan ratlara günlük tüketecekleri su miktarı hesaplanarak, rat başına 100 mg/kg *Mespilus germanica* olacak şekilde içme sularına eklendi.

Diyabette *Mespilus germanica*'nın etkisinin araştırıldığı bu çalışmada; diyabet+*Mespilus germanica* grubunda serum glikoz, leptin, obestatin, salusin-beta düzeyleri diyabet grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derece düşük bulunurken; serum insülin, apelin, ghrelin, düzeyleri yüksek bulundu.

Yapılan bu çalışma ile; diyabetli ratlarda *Mespilus germanica* uygulanmasının insülin benzeri etki göstererek, kan glikoz düzeyini düşürdüğü belirlenmiştir. Çalışmadan elde edilen verilerin ışığında; *Mespilus germanica*'nın ileriki yıllarda insülin direnci ve diyabet tedavisinde kullanılabileceği düşünülmektedir.

2018, 43 sayfa

ANAHTAR KELİMELER: Diabetes Mellitus, *Mespilus germanica*, rat, hormonlar.

ABSTRACT

Master Thesis

THE EFFECT OF *MESPILUS GERMANICA* ON THE HUNGER-SATIETY HORMONES IN EXPERIMENTAL DIABETIC RATS WITH STREPTOZOTOCIN

Merve ÇAĞLAR

Çankırı Karatekin Üniversity
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Chemistry

Supervisors: Prof. Dr. Tünay KONTAŞ AŞKAR

Diabetes mellitus is a chronic disease characterized by hyperglycaemia, impaired carbohydrate, protein and lipid metabolism. In recent years studies related to the identification of new alternative products in the treatment of diabetes have been carried out to investigate the anti-diabetic effects of many natural plants. For this reason, in this study we aimed to demonstrate the effect of *Mespilus germanica* on hunger-satiety hormones in experimentally induced-diabetic rats.

Thirty male Wistar Albino rats were used as animal material in the study. The rats were divided into 5 groups with 6 animals in each group. All animals were fed with standard diet and water for 4 weeks. For the formation of diabetes single dose (65 mg/kg) streptozotocin were applied intraperitoneally (i.p.) in diabetes and diabetes+*Mespilus germanica* group. Following the formation of diabetes, by calculating the amount of water consume per rat 100 mg/kg of *Mespilus germanica* extract were added to drinking water of rat groups with diabetes plus *Mespilus germanica* and *Mespilus germanica* per day.

In the study of the effect of *Mespilus germanica*, serum glucose, leptin, obestatin, salusin-beta levels were significanty lower than the diabetic group in diabetes+*Mespilus germanica* group, serum insulin, apelin, ghrelin levels were found to be higher.

With this work; It has been determined that administration of *Mespilus germanica* to diabetic rats lowers blood glucose level by showing insulin-like effect. In the light of the data obtained without working; It is believed that *Mespilus germanica* may be used in the treatment of insulin resistance and diabetes in the future.

2018, 43 pages

Keywords: Diabetes Mellitus, *Mespilus germanica*, rat, hormones.

TEŞEKKÜR

Derslerimden tezimin yazılmasına kadar benimle ilk günden itibaren ilgilenen, bana yol gösteren sayın danışman hocam Prof. Dr. Tünay KONTAŞ AŞKAR'a; yüksek lisans tezimin deney aşamasında deneyin yapılacağı laboratuvarı, kullanılan cihazları sağlayan ve deneklere yapılan operasyonları gerçekleştiren Doç. Dr. Naci ÖCAL'a; yüksek lisans öğrenimim boyunca benimle değerli bilgilerini paylaşan ve bana yol gösteren Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Anabilim Dalı öğretim üyelerine. Eğitim hayatım boyunca beni yalnız bırakmayan, maddi ve manevi her türlü desteği esirgemeyen aileme, eşim Dr. Engin ÇAĞLAR ve oğlum Selim Uras ÇAĞLAR'a en derin teşekkürlerimi sunarım.

Merve ÇAĞLAR

Çankırı, Ağustos 2018

İÇİNDEKİLER

ÖZET……i
ABSTRACT……ii
TEŞEKKÜR……iii
SİMGELER DİZİNİ……v
ŞEKİLLER DİZİNİ……vi
ÇİZELGELER DİZİNİ……vii
1. GİRİŞ……1
2. KURAMSAL TEMELLER……2
2.1 Diabetes Mellitus……2
2.1.1.Diyabetes Mellitus'un Sınıflaması……2
2.1.1.1 Tip 1 Diabetes Mellitus (T1DM) ……3
2.1.1.2 Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM) ……3
2.1.1.3 Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM) ……4
2.1.2 Diyabetin Tanısı……4
2.2 Adipokinler……5
2.3. Leptin……6
2.4. Apelin……9
2.5. Ghrelin……9
2.6. Obestatin……12
2.7. Salusin-beta……15
2.8. *Mespilus germanica* (Muşmula)……16
2.9. Amaç……17
3. MATERYAL VE YÖNTEM……18
3.1. Materyal……18
3.1.1. *Mespilıs germanica* ekstraktı……18
3.1.2. Deney hayvanı materyali……18
3.2. Yöntem……20
3.2.1. Glikoz düzeyinin ölçümü……20
3.2.2. İnsülin analizi……20
3.2.3. Leptin analizi……20
3.2.4. Apelin analizi……20
3.2.5. Ghrelin analizi……20
3.2.6. Obestatin analizi……20
3.2.7. Salusin-beta……21
3.2.8. Kullanılan istatistik yöntemler……21
4. BULGULAR……22
5. TARTIŞMA……31
6. SONUÇ……37
KAYNAKLAR……38
ÖZGEÇMİŞ……44

SİMGELER DİZİNİ

aa	Amino asit
ADA	Amerikan Diyabet Derneği
AMPK	Adenozin Monofosfat(AMP)-aktive edilmiş Protein Kinaz
APG	Açlık Plazma Glikozu
APJ	G-protein kenetli orfan Apelin resseptörü
DM	Diabetes Mellitus
GDM	Gestasyonel Diabetes Mellitus
GHSR	Büyüme Hormonu Sekretagog reseptörü
GPR39	G-proteine bağlı reseptör 39
HbA1c	Glikolize Hemoglobin
IDF	Uluslararası Diyabet Vakfı
i.p.	İntraperitonel
OGTT	Oral Glikoz Tolerans Testi
T1DM	Tip 1 Diabetes Mellitus
T2DM	Tip 2 DİabetesMellitus
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1 Adipokinlerin fizyolojik süreçleri……..6
Şekil 2.2 Leptin direncinin şematik gösterimi……...8
Şekil 2.3 Ghrelin'in AMPK aktivitesi üzerinde dokuya spesifik etkileri; stimülasyon, inhibisyon……...……10
Şekil 2.4 Ghrelin'in fizyolojik etkileri üzerine şematik gösterimi……...11
Şekil 2.5 Obestatin ve ghrelin dizileri…….13
Şekil 2.6 Obestatin için bilinen ve varsayılan fonksiyonlar……14
Şekil 2.7 *Mespilus germanica*.……...……16
Şekil 4.1 Deneme gruplarındaki ratların kan glikoz düzeyleri……24
Şekil 4.2 Deneme gruplarındaki ratların insülin düzeyleri……..25
Şekil 4.3 Deneme gruplarındaki ratların Leptin düzeyleri……..26
Şekil 4.4 Deneme gruplarındaki ratların Apelin düzeyleri……..27
Şekil 4.5 Deneme gruplarındaki ratların Ghrelin düzeyleri……28
Şekil 4.6 Deneme gruplarındaki ratların Obestatin düzeyleri…….29
Şekil 4.7 Deneme gruplarındaki ratların Salusin-beta düzeyleri…….30

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1 Diyabet tanı kriterleri. ADA ve WHO 2003 ve 2010 düzeltmelerini içermektedir ……..……..……...….5
Çizelge 4.1 Deneme gruplarındaki ratların haftalık beden ağırlığı düzeyleri…….22
Çizelge 4.2 Deneme gruplarındaki ratların kan glikoz, insülin, leptin, apelin, ghrelin, obestatin, salusin-beta düzeyleri…….…….23

1. GİRİŞ

Diabetes mellitus (şeker hastalığı); karbonhidrat, protein ve lipid metabolizmalarının bozukluğu ile seyreden, hiperglisemi ile karakterize kronik bir hastalıktır. Pankreas yeterli miktarda insülin hormonu üretemediği zaman enerjiye dönüşmesi gereken glikoz, kanda birikerek kan şekerinin yükselmesine neden olur. Bunun sonucunda diabetes mellitus (DM) diye adlandırdığımız şeker hastalığı meydana gelmektedir (Boles *et al.* 2017).

Aşırı gıda alımı sonucu enerjinin artması, yerleşik hayat tarzı diyabet ve obezitenin dünya genelinde yaygınlaşmasına sebep olmuştur (Hamed *et al.* 2011). Hastalıktan etkilenenlerin insan nüfusunun yüzdesi, dünya genelinde endişe verici bir oranda artmaktadır (Li *et al.* 2017). Dünyada ölüme sebebiyet veren hastalıklar arasında en üst sıralarda bulunan diyabetin son beş yıl içinde Türkiye'de görülme sıklığı % 3,5'den % 6,9'a yükselmiştir (Boles *et al.* 2017).

Diyabetli kişilerin normal kişilere oranla kardiyovasküler hastalık, körlük, böbrek hastalığı ve amputasyon riski taşımaktadırlar. Değiştirilebilir risk faktörlerinin belirlenmesi, diyabeti önleme ve kontrolünün sağlanmasında en önemli önceliktir (Li *et al.* 2017).

Bitkilerin insan sağlığı üzerine olan etkilerinin araştırılması çok eskilere dayanmaktadır. İnsanlık tarihi boyunca birçok hastalık bitkiler kullanılarak tedavi edilmeye çalışılmıştır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) araştırmalarına göre tedavi amaçlı kullanılan tıbbi bitkilerin sayısı 20.000 civarındadır (Farnsworth *et al*. 1985).

Son yıllarda diyabet tedavisinde yeni alternatif ürünlerin belirlenmesi ile ilişkili olarak yapılan çalışmalarda da, pek çok doğal bitkinin diyabete olan etkisi araştırılmaktadır. Bu nedenle bu çalışmada deneysel olarak diyabet oluşturulan ratlarda *Mespilus germanica'*nın açlık-tokluk hormonları üzerine olan etkisinin gösterilmesi amaçlanmıştır.

2. KURUMSAL TEMELLER

2.1. Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus tüm dünyada en sık rastlanan, değişik sebeplere ve komplikasyonlara yol açan bir endokrin hastalıktır (Rolo and Palmeira 2006). Diyabetin görülme sıklığı ve oranı dünya genelinde çok hızlı bir şekilde artmaktadır. Uluslararası Diyabet Vakfının (IDF) verilerine göre dünyada 415 milyon insana diyabet teşhisi konulmuştur.

Bu sayı 2040 yılına kadar 600 milyondan fazla olacağı tahmin edilmektedir. 2012'de 1,5 milyon hayatını diyabetten kaybederken dünya genelinde ölüm sebebi olarak 6. sırada bulunmaktadır (Boles *et al.* 2017). Diyabetin sebepleri arasında hareketsiz yaşam, fazla kullanılan tatlandırıcılar, yeme-içme konusundaki yetersiz bilgi yer alır (Tinkov *et al.* 2017).

İnsülin hormon sekresyonunun ve/veya insülin etkisinin azalması sonucu karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmasında bozukluklara yol açar (Rolo and Palmeira 2006). İnsülin kan glikozunu düşüren tek hormondur (Karagül vd. 2000, Bayşu Sözbilir 2008). İnsülin pankreastaki Langerhans adacıklarının beta-hücreleri tarafından üretilen ve 2 adet aminoasit (aa) zincirinden oluşan bir hormondur (Pamela *et al.* 1994).

Kan glikozundaki bir artış insülin salınımını uyarır ve veziküllerdeki insülin ve C-peptit eşit molar oranda eksotizos ile plazma membranından kana verilir. İnsülin plazma membranına doğru hareket eder ve membranda bulunan özgül reseptörlere bağlanarak glikoz taşıyıcıların artmasına neden olur. Böylece glikoz hücre zarı matriksinden kolayca hücre içine alınır ve kan şekeri düşürülür (Karagül vd. 2000, Bayşu Sözbilir 2008).

2.1.1. Diabetes Mellitus'un sınıflandırılması

Diabetes Mellitus'un sınıflandırılması 3 şekildedir:

1. Tip I (İnsülin bağımlı) Diabetes mellitus
2. Tip II (İnsülin bağımlı olmayan) Diabetes mellitus
3. Gestasyonel Diabetes mellitus (Şahin ve Öncel 2014).

2.1.1.1 Tip 1 Diabetes Mellitus (T1DM)

Tip 1 diyabet ’juvenil diyabet’ ve ‘insüline bağımlı diabetes mellitus”’olarak da adlandırılır. Tip 1 diyabet kronik, ömür boyu süren, ketoz gelişme eğilimi gösteren otoimmün bir hastalıktır. Dünyadaki toplam diyabetli hastaların %5’ini T1DM oluşturur (Boles *et al.* 2017).

Tip 1 diyabette; insülin hormonu çok az üretildiği veya hiç üretilmediği için, kanda bulunan glikozun hücre içerisine girmesi mümkün değildir. Bu sebepten kan glikoz seviyesi yükselir. İnsülin yokluğunda yağ yıkımı artarken, serbest yağ asitlerinin özellikle asetoasetik asit ve beta hidroksibutirik asit gibi ketoasitlere dönüşümü de artar.

Tip 1 diyabette immünolojik olarak beta hücrelerinin % 90’ı harap olduktan sonra klinik tablo ani olarak oluşur. Polidipsi, poliüri, kilo yakınmaları veya ketoasidoz koması ilk bulgu olabilir. Hipergliseminin kontrol altına alınamaması ve ketoasitlerin birikmesi sonucu oluşan metabolik ketoasidoz, daha sonraki durumlarda diyabetik komayla hatta ölümle sonuçlanabilir (Murray *et al*. 1996, Chausmer 1998, Quınn 2002).

- Çok fazla açlık hissi,
- Ayaklarda hissizlik veya uyuşma, karıncalanma,
- Bulanık görme,
- Aşırı idrara çıkma,
- Ani şekilde kilo kaybı Tip 1 diyabetin en belirgin belirtileridir. Bu belirtiler aniden meydana gelmektedir (Anonim 2011).

Genetik faktör de T1DM’da neden olmakta ve erken başlangıç aşamasında önemli rol oynamaktadır. Sonuç olarak T1DM’lu hastalar insülin bağımlı olarak hayatlarını sürdürebilirler (Boles *et al.* 2017).

2.1.1.2 Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM)

Karaciğer, kas ve adipoz dokuda insülin duyarlılığının azalması ve beta hücre fonksiyon bozukluğu ile karakterize olan heterojen bir hastalıktır. Vücut yeterli insülin üretmediğinde veya vücut hücreleri insüline tepki vermediğinde meydana gelir. Bu insülin direnci olarak bilinir (Boles *et al.* 2017).

T2DM'un doğal seyrinde 3 faz vardır. Birinci fazda insülin direnci olmasına rağmen kan glikozu normal seviyelerdedir. Bu dönemde hiperinsülinemi vardır. İkinci fazda insülin direnci daha da ilerler, insülin seviyesi yüksektir ancak postprandial hiperglisemi başlamıştır. Üçüncü fazda ise insülin direncinde değişiklik olmamasına rağmen insülin sekresyonu azalmaktadır ve açlık hiperglisemisi ile diyabet meydana gelmektedir.

T2DM genel olarak 30 yaş üzeri bireyler görülmesine rağmen her yaşta ortaya çıkabilmektedir. Vakaların %80-90 oranını obez hastalar oluşturmaktadır ve aile öyküsü çok önemlidir (Erdoğan 2005). T2DM'un değiştirilebilir risk faktörleri arasında obezite (BMI≥30 kg/m^2), yüksek tansiyon, kolesterol ve egzersiz eksikliklerinden kaynaklanmaktadır.

T2DM tamir edilemez risk faktörleri arasında etnik köken, ırk, genetik, aile öyküsü, hiperglisemi, gizli şeker veya gebelik şekeri bulunmaktadır. Hiperglisemi kademeli olarak geliştiği için genellikle birkaç yıl tanı koyulmaz ve uzun vadeli etkilere neden olur. Klinik belirtiler arasında; poliüri, polifaji, polidipsi, parestezi, halsizlik ve görme bozukluğu bulunmaktadır (Öztürk ve Keskin 2003).

2.1.1.3 Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM)

Gestasyonel diabetes mellitus (GDM), gebelik sırasında başlayan ya da ilk tanısı gebelik sırasında ortaya konan çeşitli derecelerdeki karbonhidrat intoleransıdır. Gebelikte diyabete bağlı olarak hem anne, hem de fetus birçok risk altındadır. Annede olumsuz sonuçlar kısa dönemli olabilirken (hipertansiyon, preeklampsi, polihidroamnioz, sezaryen doğum sıklığında artış); hayatın ileri dönemlerinde artmış T2DM riski gibi uzun dönemli de olabilir (Öztürk ve Altuntaş 2015).

2.1.2 Diyabetin Tanısı

Kabul görülmüş tanı kriterleri venöz plazmada glikoz oksidaz yöntemi ile yapılan ölçümleri temel almaktadır. Amerikan Diyabet Derneği (ADA)'nın 2010'daki düzeltme içeren en güncel T2DM tanı kriterleri çizelgedeki gibidir (Çizelge 2.1).

Çizelge 2.1 Diyabet tanı kriterleri (Şahin ve Öncel 2014).

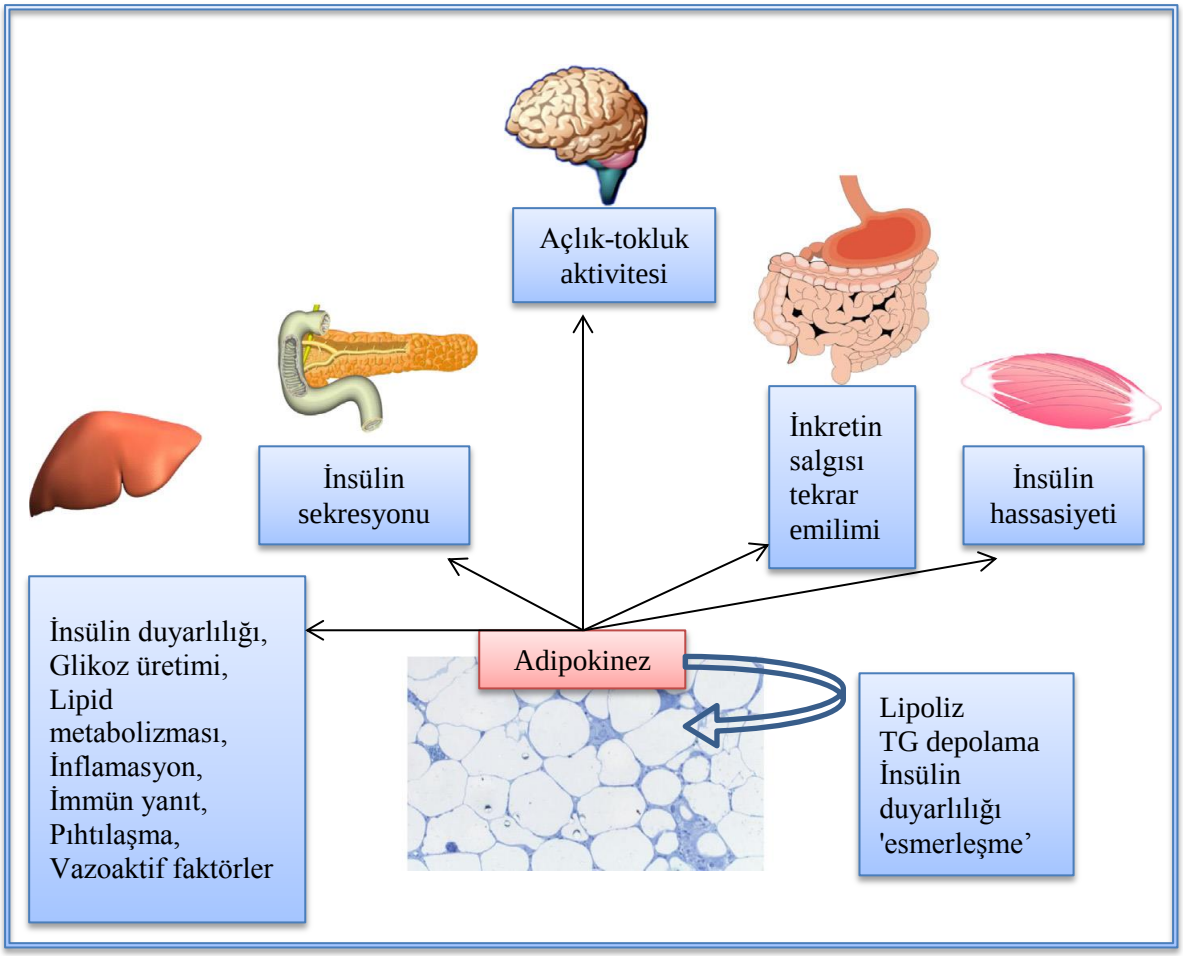
Biyokimyasal Diyabet Tanı Kriterleri	
Açlık Plazma Glikozu (APG)	≥ 126 mg/dl
Rastlantısal Plazma Glikozu+Diyabet Semptomları	≥ 200 mg/dl
Oral glikoz tolerans testi (OGTT)'de 2. Saat Plazma Glikozu	≥ 200 mg/dl
Glikolize hemoglobin (HbA1c)	≥ % 6.5

2.2 Adipokinler

Adipokinler yağ dokusundan salınan hücreden hücreye sinyal taşıyan proteinlerdir. Merkezi olarak iştah ve enerji tüketimini düzenlerken merkez dışı olarak insülin duyarlılığı, oksidatif kapasite ve lipid alımını etkiler. Adipoz dokunun endokrin bir organ olduğu, adipokinlerden leptinin 1994 yılında keşfedilmesi ile anlaşılmıştır. Sonraki zamanlarda adipoz dokunun leptin, ghrelin, apelin gibi pek çok adipokin salgıladığı keşfedilmiştir.

Adipokinler yağ dokusundaki adiposit dışındaki hücrelerden de salgılanırlar. Vücutta bulunan yağ dokudaki artma obeziteye sebep olurken diyabetin hastalık halini de arttırmaktadır. Bu nedenle yağ dokunun endokrin organ gibi çalıştığının keşfedilmesinden sonra konu ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır (Motor vd. 2014). Adipokinlerin salgılanması, diyabet gibi metabolik bozuklukların düzenlenmesiyle ilişkilendirilmiştir (Than *et al.* 2012b).

Yağ dokusundan salgılanan faktörler, iştah ve doyum, enerji harcamaları, inflamasyon, kan basıncı, hemostaz, endotel fonksiyonu, insülin düzenlenmesi gibi birçok fizyolojik olayda önemli bir rol oynar. Adipokinler, endokrin etki moduna ilaveten adipogenezis, adipoz doku lipolizi, adiposit metabolizması, otokrin ve parakrin tarzdaki modülasyona katkıda bulunurlar. Adipokinlerin vücudumuzdaki farklı biyolojik organizmaları değiştirip düzenlerler (Şekil 2.1) (Blüher 2014).



Şekil 2.1 Adipokinlerin fizyolojik süreçleri (Blüher 2014).

2.3. Leptin

Leptin enerji metabolizması ve acıkmayı düzene koyan, yağ dokudan sentezlenen endojen bir hormondur (Mumtaz *et al*. 2015). 1994 yılında keşfedilen bir adipokin olan leptin 164 aa'ten oluşur ve adipoz dokudan salgılanır. Reseptörü hipotalamusta bulunur. Leptin ve insülin, enerjinin korunması için iştah kontrolünde doğrudan veya dolaylı olarak rol oynamaktadır (Mishra *et al.* 2017).

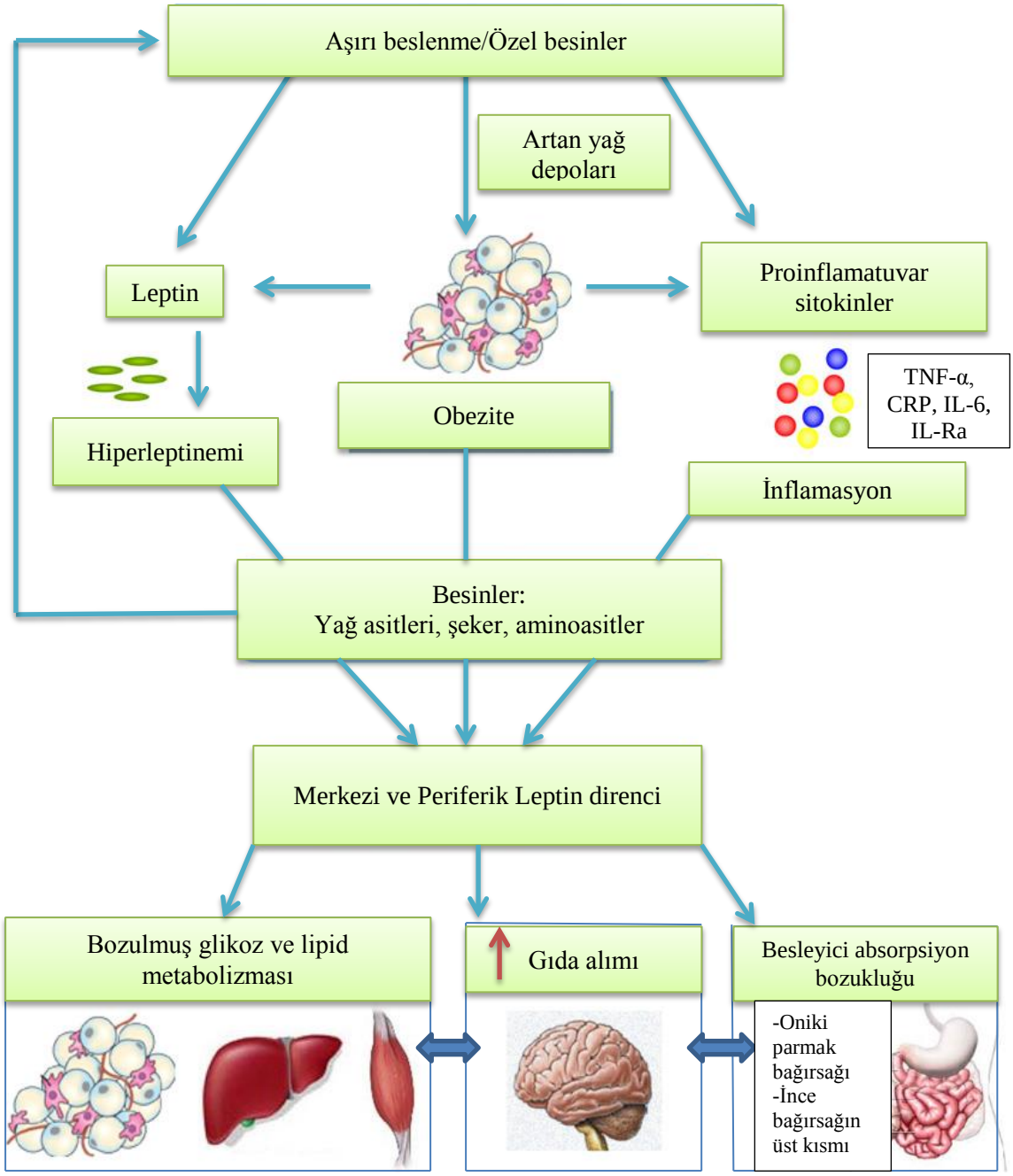
Leptin hormonunun aktive olabilmesi için hipotalamik yoldan geçmesi gerekmektedir. Bu yol leptinin sistemik olarak salınımı ve ardından hipotalamustaki kavisli çekirdek bölgedeki nöronlarının yüzeyinde bulunan leptin reseptörü ile etkileşmesi sonucu oluşmaktadır (Dubern and Clement 2012).

Normal leptin seviyesi1-15 ng/mL'dır. Bu seviye doğrudan yağ dokuda depolanan enerji miktarını belirtir ve hem fare hem de insan vücudundaki yağ kitlesi ile orantılı bulunmuştur. Bu sebepten dolayı obez bireyler zayıf bireylerden daha fazla leptin üretirler (Pérez-Pérez *et al*. 2017).

Enerjinin korunması-düzenlenmesinde ve iştah denetiminde büyük rol oynamaktadır (Esteghamati *et al.* 2011). Leptin için belirleyici olan gerçek bölge beyaz adipoz dokudur (Taneja *et al*. 2012).

Vücuttaki yağ miktarından bağımsız olarak cinsiyetin leptin seviyesinde ciddi bir etkisi bulunmaktadır. Kadınların vücut leptin seviyesi erkeklere oranla daha yüksektir. Diyabetik obez bireylerin leptin düzeyleri normal diyabetli bireylerden son derece yüksektir ve beden kitle indeksi arttıkça artış göstermiştir (Verrotti *et al.* 2000).

Leptin enerji dengesinin düzenlenmesi ile ilgili olarak, memeli hipotalamusunda merkezi olarak etki göstermektedir ve iştah azaltıcıdır. Enerji dengesi ile negatif yönde etki gösterir. Ayrıca genel leptin seviyesinin düşük olması, leptin direnci oluştuğunun göstergesidir. Leptin direncinin, besinlerin alımı ve sindirimindeki değişikliklerin şematik gösterimi şekildeki gibidir (Şekil 2.2) (Sáinz *et al.* 2015).



Şekil 2.2 Leptin direncinin şematik gösterimi (Sáinz *et al.* 2015).

Leptinin en çok insülin hormonu ile arasındaki ilişki araştırılmıştır. İnsülin ob gen ekspresyonunun değerli bir düzenleyicisidir. *İn vivo* olarak sıçanlarda akut hiperinsülineminin leptin ekspresyonuna pozitif etki gösterdiği gözlemlenmiştir (Gültürk ve Demirkazık 2007).

2.4. Apelin

Apelin, APJ (G-proteine bağlı apelin reseptörü) reseptörüne yüksek afinite ile bağlanan bir peptit büyüme faktörüdür. 1998 yılında sığır midesinden izole edilmiş ve APJ reseptörünün endojen ligandı, G proteininin bir üyesidir. mRNA'da 77 aa preproproteini kodlar; proteolitik olarak biyoaktif peptitler, 13, 17, 36 aa büyüklüğündedir. Bu peptitlerin her biri, öncü proteinin uç C-terminal bölgesinde bulunmaktadır ve tüm biyoaktivitenin terminal 13 aa'te bulunduğu düşünülmektedir.

13 aa apelin peptit dizisi, insanlar ve kurbağa arasında evrimsel olarak %100 korunmaktadır. Son yıllardaki araştırmalar apelin ligandının kurbağa vasküler dokularında ve perinatal fare retinasının kan damarlarının gelişmesinde APJ ile birlikte ifade edildiğini göstermiştir. Beyinin özellikle hipotalamus bölgesinin apelin ve APJ içerdiği belirlenmiştir. Merkezi sinir sisteminde apelin'in hipofiz hormon salınımının kontrolü, vücut sıvısı dengesi, enerji dengesi ve içme davranışında rolü olduğu belirlenmiştir (Rayalam *et al.* 2008).

Kalp kası kasılması, vazodilatasyon, besleme kontrolü ve metabolik homeostaz gibi birçok fizyolojik işlevlere katılır. Nöronlar, kardiyomiyositler, endotel hücreleri gibi birkaç hücre çeşidi tarafından salınım yaptığı bildirilmiştir (Than *et al.* 2012a).

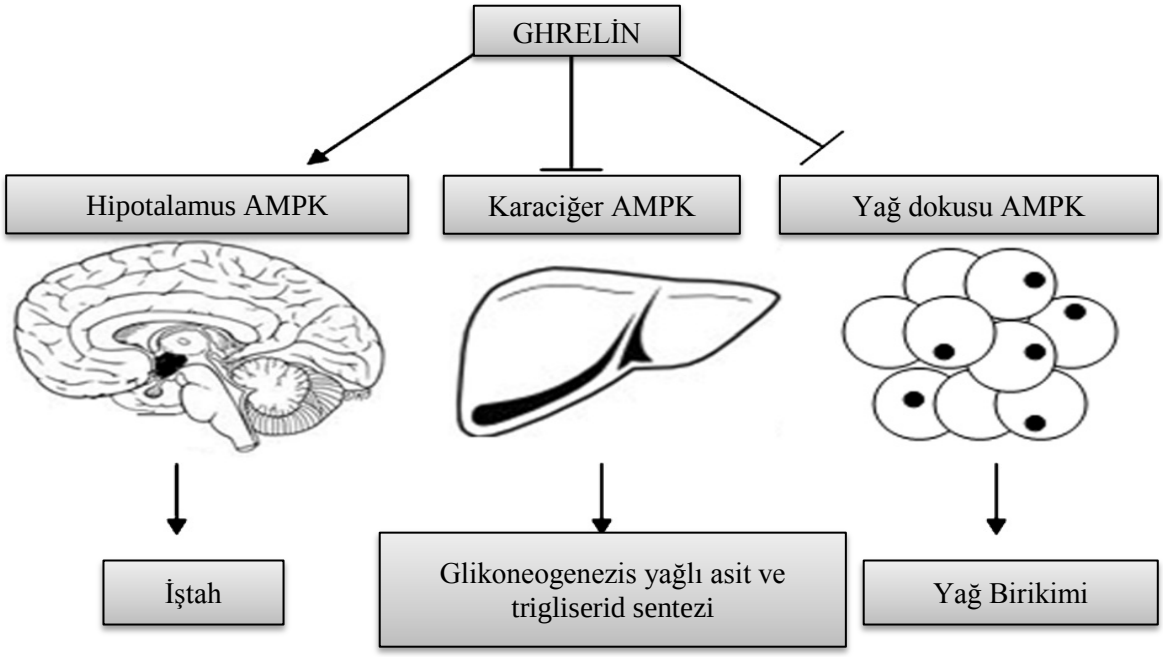
Adipoz doku üzerinde çok yönlü bir etkiye sahiptir. Adipositlerdeki insülin duyarlılığını arttırarak glikoz alımını artırır; adiposit lipolizini engeller ve yağ dokusundaki büyüme ve gelişmeyi teşvik eder. Adipositlerde apelin reseptörleri salınım yaptığı için, obezitede plazma apelin seviyesi yükselir. Besleme davranışını düzene koyar, insülin duyarlılığını ve glikoz alımını artırır ayrıca enerjiyi harcanmasında önemli rolü vardır (Than *et al.* 2012a).

2.5. Ghrelin

28 aa'ten oluşan büyüme hormonu sekretagog reseptörü (GHSR) için endojen ligand olan ghrelin, ilk olarak sıçan ve insanların midesinde 1999'da Kojima tarafından tanımlanmıştır.

Böbrekler, ghrelin temizlenmesi ve parçalanması için önemli bir organdır. Asillenmiş ghrelin ve des-açil ghrelin, plazmada ghrelinin iki önemli formudur. Dolaşımdaki ghrelinin % 90'dan fazlası des-açil ghrelindir (Lee *et al.* 2008). İnsan ghrelini, 3p25-26 kromozomunda ghrelin geni tarafından kodlanır ve altı eksondan oluşan 7.2 kb genomik DNA'yı kapsar.

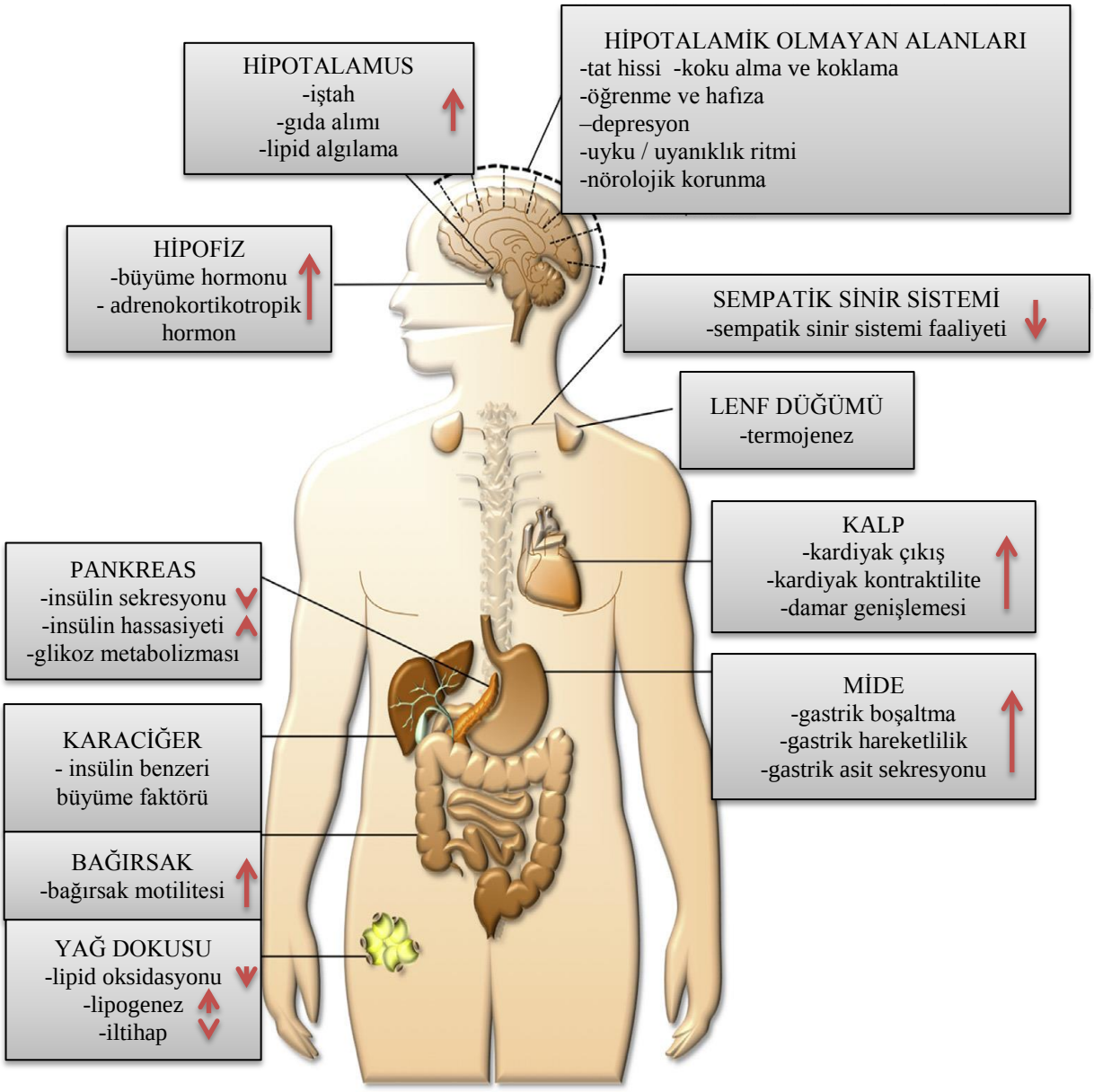
Mideden türetilmiş ghrelin oreksijenik etki gösteren ilk ve tek bilinen periferal peptit hormondur ve bu nedenle "açlık hormonu" olarak adlandırılmaktadır. Ghrelin, aynı zamanda, uzun vadeli enerji homeostazının düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Bu peptit hormonu, insülin ve leptinin periferik karşılığı olarak tanımlanmıştır ve (Adenozin Monofosfat(AMP)-aktive edilmiş Protein Kinaz) AMPK'da periferik metabolik etkilerinde rol oynamaktadır (Şekil 2.3) (Scerif *et al.* 2011).



Şekil 2.3 Ghrelin'in AMPK aktivitesi üzerinde dokuya spesifik etkileri; stimülasyon, inhibisyon (Scerif *et al.* 2011).

Bağırsak motilitesinin ve gastrik asit salınımının stimülasyonu, uykunun modülasyonu, tat hissi de dahil olmak üzere, ghrelinin sayısız merkezi ve periferik eylemleri tanımlanmıştır.

Glikoz metabolizması, kahverengi yağ termogenezisinin baskılanması, stres ve kaygıyı modüle etme, kas atrofisine karşı korunma ve vazodilatasyon ve kardiyovasküler fonksiyonların iyileştirilmesi gibi birçok fizyolojik etkileri de bulunmaktadır (Şekil 2.4) (Müller *et al.* 2015).



Şekil 2.4 Ghrelin'in fizyolojik etkileri üzerine şematik gösterimi (Müller *et al.* 2015).

Açlık ve tokluk halinde ghrelinin rolünü, gıdaların tüketiminde ve vücut ağırlığının artışında büyük etkisinin olduğunu ifade eden kanıtlar bulunmaktadır.

Plazma ghrelin seviyesi yemekten önce yükselirken yemek yedikten sonra düşmektedir. Bununla birlikte, obezitede vücut dolaşımındaki seviyesi değişiklik gösterir. Ayrıca obeziteye yol açan homeostatik dengesizlikteki ghrelinin ve reseptörünün rolü detaylı bir şekilde gözden geçirilmiştir (Scerif *et al.* 2011).

Toplanan bilgiler stres temeline dayalı gıda tüketiminin ghrelin sistemine dahil olduğunu belirtmektedir. Böylece, ghrelin sadece genel enerji metabolizmasını düzenlemekle kalmaz, aynı zamanda gıda alımını düzenler, gıda tüketiminindeki motivasyon yollarını da etkiler (Schellekens *et al.* 2013).

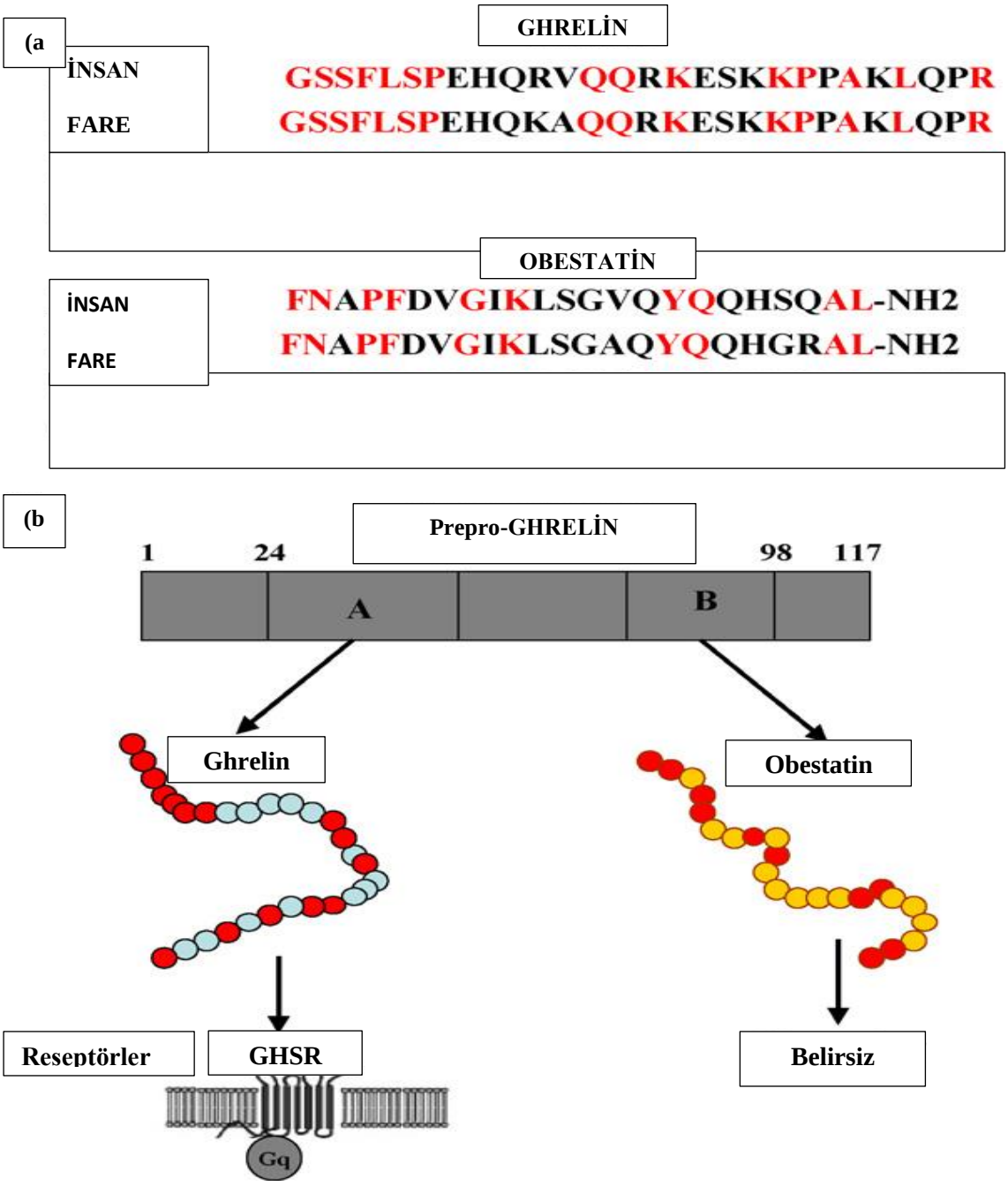
Ghrelin, insülin ve glikoz metabolizmasında da önemli rol oynadığı ileri sürülmüştür. Dolaşımdaki glikoz seviyelerini büyüme hormonu salınımıyla, insülin direncini arttırarak ve glukoneogenezisi uyararak ayarlamaktadır (Artaş ve Kuloglu 2014).

2.6. Obestatin

2005 yılında keşfedilen obestatin, 23 aa'ten oluşan ve gastrik mukozadan türetilen bir peptittir. Yağ doku, akciğer, karaciğer, iskelet kası ve tüm gastrointestinal (mide-bağırsak) yolu da dahil değişik doku ve organlarda bulunmaktadır (Xing *et al.* 2017).

Obestatin, memelilerin ince bağırsakları ve midelerinden salgılanan bir peptit hormonudur. Ghrelin ile aynı gen tarafından türetilip-kodlanmasına rağmen, obestatin öncü protein olan proghrelinden, ghreline karşı besin tüketimi, beden ağırlığının artması ve midenin boşaltılmasını engelleyerek fiziksel yapısına zıt şekilde davranır (Taskin vd. 2015). İştah kontrolü, vücut metabolizması, enerji harcanmasında ve kan basıncının düzene girmesinde aktif olarak rol almaktadır (Wu *et al.* 2015).

Ghrelin, 117 ardışık prepropeptitden kimyasal değişime uğradıktan sonra bölünerek 24-51 parçalı proghrelinden türetilmektedir. C terminusta korunaklı bir bölgede 23 aa peptitini kodlayan, proghrelinin 76-98 parçası olan obestatin hormonu tespit edilmiştir. İnsan ve faredeki obestatin ve ghrelin dizileri Şekil 2.5'de gösterilmektedir (Sheng-Qiu *et al.* 2008).



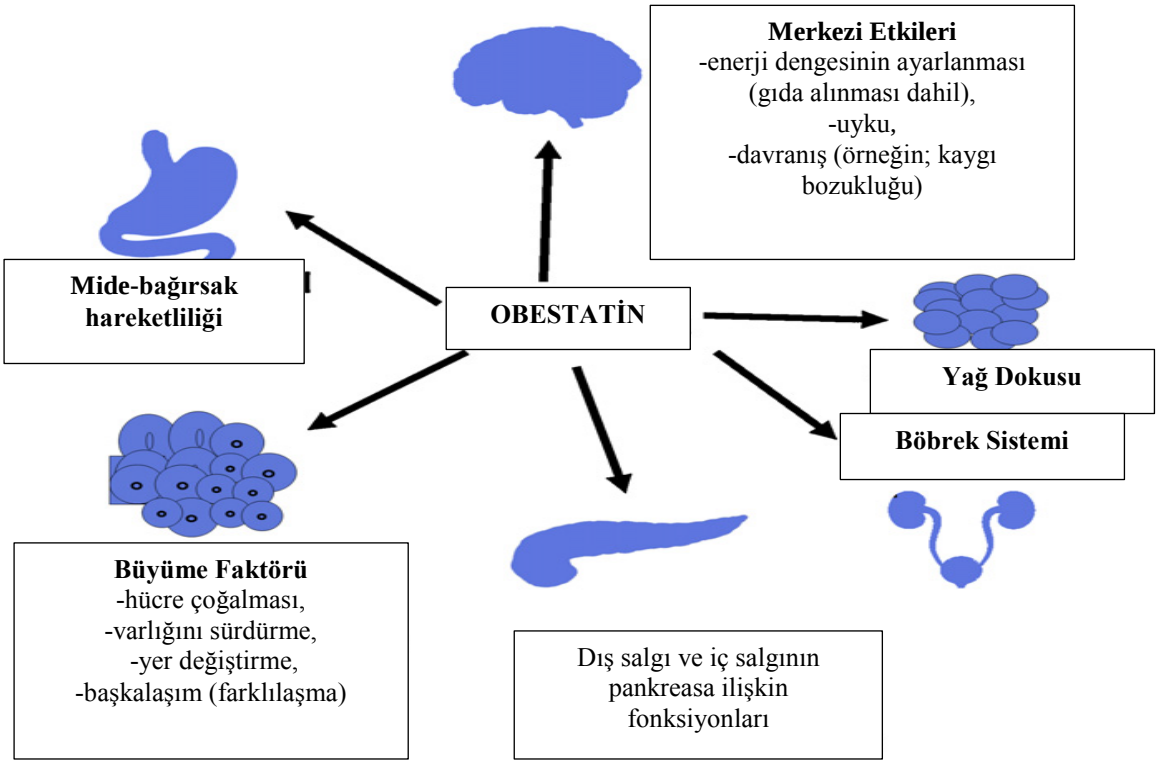
Şekil 2.5 Obestatin ve ghrelin dizileri.

(a) İnsan ve farede obestatin ve ghrelin aa diziliminin karşılaştırılması. (b) Obestatin ve ghrelinin aa segmentleri ve reseptörleri. A: Ghrelin'in aa segmenti; B: Obestatin'in aa segmenti. Korunmuş aa'ler kırmızı harfler ile gösterilmektedir (Sheng-Qiu *et al.* 2008).

İlk başta obestatin hormonu için ghrelin hormonu ile tam tersi yönde fiziksel etki gösterdiği bildirilmiş, ancak son yıllardaki araştırmalar ile her iki hormonun aynı etkilere sahip olduğu belirlenmiştir. Dikkat çekici olan ise tek bir genin 5 peptit sentezlemesidir (dört ghrelin ve bir obestatin formu) (Gungor vd. 2013).

Susuzluğu engellemek, mide-bağırsak işlevini düzenlemek, gıda tüketimi ve beden ağırlığını arttırmak, uykuyu ve hafızayı iyileştirmek gibi pek çok görevinin olduğu ispatlanmıştır. Aynı zamanda büyüme hormonunun salınımında, iştah ve enerji metabolizmasının düzenlenmesinde büyük rol üstlenmektedir (Tang *et al.* 2014).

Mide obestatin sentezlenmesinde primer alandır ve endokrin hücre tipinde üretilir. Bu veriler obestatinin öncelikle beyin üzerinde etkili olabilecek endokrin bağırsak hormonu görüşü öne sürülmüştür. Etkileri otokrin, endokrin veya parakrin şekildedir ve biyolojik etkileri reseptörünü hedef olan hücrelere doğrudan veya dolaylı bir şekilde bağlaması ile olabilmektedir (Şekil 2.6) (Seim *et al.* 2011).



Şekil 2.6 Obestatin için bilinen ve varsayılan fonksiyonlar (Seim *et al.* 2011).

Hipotalamus da dahil olmak üzere beyindeki merkezi yolları, gıda tüketimi, enerji harcanmasını ve enerjinin korunmasını düzenler (Emami *et al.* 2014). Obestatin'in biyolojik aktivitesi, karboksil ucundaki amidleşmeye bağlıdır (Xu *et al.* 2016).

Laboratuvar koşullarında, obestatin ince bağırsağın üst kısmındaki aktiviteyi bastırdığı ve ghrelinin uyarıcı etkisini engellediği gözlemlenmiştir. Obestatin'in fizyolojik etkilerini yetim GPR39'un (G-proteine bağlı reseptör 39) aktivasyonu ile uygulayacağı ileri sürülmüştür (Annemie *et al*. 2009).

Gerçek çalışmada Zhang, GPR39'un doğal ligandı olduğunu, besin alımının engellediğini, temel koşullar ve ghrelin uyarılmış koşullar altında beden ağırlığını azalttığını bildirmiştir. Daha sonra değiştirilmiş prosedürler kullanılarak yapılan deneylerde ise çelişkili sonuçlar ortaya çıkmıştır ancak obestatinin ilerlemiş (akut) gıda alımını baskılayan etkileri doğrulanmıştır (Szakács *et al.* 2015).

Ghrelin ve obestatin hormonu ortak pre-prohormondan kaynaklansa bile ghrelin oreksijenik (iştah açıcı) etkiye sahipken, obestatin anoreksijenik (iştah azaltıcı) etkiye sahiptir (Fontenot *et al*. 2007).

2.7. Salusin-beta

Salusin-beta 20 aa'ten oluşan, idrar-kan-dokularda bulunan ve köpük hücre oluşumunda yer alan endojen biyoaktif bir peptittir (Aydin vd. 2012). 2003 yılında Shichiri ve arkadaşları tarafından keşfedilmiştir ve torsiyon distoni ailesinin bir proteinini kodlayan bir gen olan TOR2A geninin mRNA'sından çevrilir. Periferik hipotansif, bradikardik ve mitojenik etkilere sahiptirler (Sun *et al.* 2015).

Salusin-beta'nın akson terminalleri yoluyla hipofizden sistemik dolaşıma salınması beklenir. Preprosalusin mRNA, damarlar ile ilgili, santral sinir sistemi ve böbrek de dahil olmak üzere insan dokularında büyük oranda ifade edilir. Sıçanlarda, hipotalamusta ve hipofizde salusin-beta benzeri immünreaktivite bol miktarda bulunur ve muhtemelen posterior hipofizden salınmak üzere nöroendokrin sistem yoluyla taşınır (Sato *et al.* 2010).

Salusinler, durgun vasküler düz kas hücrelerinin ve fibroblastların çoğalmasını uyarır, [Ca^{2+}] düzeyini, hücre dışı Ca^{2+} hücrelere dönüştürür ve c-myc ve c-fos gibi büyümeye bağlı genlerin ekspresyonunu indükler (Yu *et al.* 2004). Kan damarları, böbrekler, monositler ve makrofajlar gibi bir dizi dokuda yaygın olarak sentezlenmiştir ve insan vücudundaki sıvılarda saptanmıştır (Celik vd. 2013).

2.8. *Mespilus germanica* (Muşmula)

Türkiye (Anadolu) bitki çeşitliliği açısından oldukça zengin topraklara sahiptir. Birçok yerli meyve çeşidi yetiştirilmektedir. Bu meyvelerden bir tanesi de *Mespilus germanica* (Muşmula, Medlar)'dır. Kuzey Anadolu, Güneydoğu Avrupa ve İran kaynaklı yaygın olarak görülen geniş bir çalı şeklinde veya 2-6 metre yüksekliğe ulaşabilen küçük ağaçtır. Rosaceae ailesinin bir üyesidir, çok besleyici olmakla birlikte tedavi amacı ile kullanılmıştır (Kalyoncu vd. 2013).

Ortalama ömrü 30-50 yıldır. Ülkemizde 'Döngel' ve 'Beşbıyık' olarak da adlandırılmaktadır. Çiçeği beyaz- pembe olmakla birlikte hermafrodittir. Tomurcukları mayıs-haziran aylarında oluşur ve her bir tomurcuğun bir adet çiçeği bulunur. Meyve vermiş hali farklılık gösterebilmektedir (Shafiee *et al.* 2018). Çiçek açmış ve meyve vermiş hali şekildeki gibidir (Şekil 2.7).



Şekil 2.7 *Mespilus germanica* (Anonymous 2005a, Anonymous 2005b).

Meyveler, rengi kahverengi olduğu zaman yenilebilmektedir. Organik asitler başta olmak üzere şeker, pektin, C vitamini ve biraz da A vitamini içermektedir (Yılmaz vd. 2016). Bitkinin taze ve kurutulmuş meyveleri ve yaprakları genellikle yara, oral apse, mikrobik enfeksiyonlar ve diyabet tedavisinde kullanılmıştır. Meyveleri, fitokimyasallar, beslenme ve terapötik maddeler açısından zengindir. Proteinler, karbonhidratlar, lipidler, flavonoidler ve taninler gibi fenolik bileşikler içerir. Bu fitokimyasallar, bitkinin terapötik etkilerini uyarırlar (Shafiee *et al.* 2018).

2.9. Amaç

Diyabet ile ilgili araştırmalarda, diyabetin tedavi sürecinde insüline seçenek olarak bitkilerden elde edilen özlerin kullanılması 20. yüzyılda yaygınlaşmıştır. Halen 400'den fazla bitki diyabet hastaları aracılığı ile tedaviyi desteklemek amacı doğrultusunda kullanılmaktadır. Halk arasında bilinen ve diyabet için kullanılan bitkilerden yapılan antidiyabetik çalışmalarda bitkilerin %81'inin etkili olduğu bulunmuştur (Aslan ve Orhan 2010).

Bu çalışmada *Mespilus germanica'nın* diyabetik ratlarda açlık-tokluk hormonları üzerine olan etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Diyabet hastalığında kullanılan bu bitkinin etkisi ile ilişkili çalışmalar yeterli düzeyde değildir. Araştırılacak bu yönü ile yaptığımız bu çalışma bir ilki oluşturacaktır. Ayrıca yapılması planlanan çalışma, kullandığımız bu bitki ile yapılacak daha sonraki araştırmalar için bir temel teşkil edecektir.

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Materyal

3.1.1. *Mespilus germanica* ekstraktı

Ordu ilinden getirilen taze bitki örnekleri küçük parçalara ayrıldıktan sonra oda sıcaklığında kurutuldu. Toz haline getirilen örnekler 10 gram alınarak 100 ml %70'lik etanol (Merck) ile ıslatıldı ve oda sıcaklığında bir gece bekletildi. Örnekler Whatmann No.1 (Merck) filtre kağıdıyla süzüldü. Alkolün tamamen uçması için çökelti oda sıcaklığında bekletildi. Çökelti 10 ml steril serum fizyolojik ile 5 dakika (3000 g) santrifüj edilerek üst faz uzaklaştırıldı. Kalıntılar %20'lik 5 ml metanol ile oda sıcaklığında bekletildikten sonra aynı işlem tekrarlandı ve ekstraksiyon işlemi tamamlandı.

3.1.2. Deney hayvanı materyali

Bu çalışmada 21-22 haftalık 30 adet 250-300 gram ağırlığında erkek Winstar cinsi albino ratlar kullanıldı. Ratlar, 12 saat aydınlık 12 saat karanlık ritminde ışıklandırılan, 22±2^{o}C'deki odalarda, çeşme suyu, standart pelet yem ve *Mespilus germanica* ekstratı ile beslendi. Çalışma için Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (Karar sayısı: 2014/18). Ratlar 7 gün su ve standart rat yemi ile adaptasyona bırakıldı. Bu sürenin sonunda glukometre (One Touch Lifescan, America) ile başlangıç açlık kan şekerleri değerleri ölçüldü, vücut ağırlıkları tartıldı. Daha sonra ratlar her grupta 6 hayvan olacak şekilde 5 gruba ayrıldı.

1. Kontrol grubu: Bu grup 6 rattan oluştu ve 4 haftalık deneme boyunca standart yem ve su ile beslendi.

2. *Mespilus germanica* grubu: Bu grup 6 rattan oluştu ve 4 haftalık deneme boyunca standart yemle beslenerek, günlük tüketecekleri su miktarı hesaplanarak rat başına 100 mg/kg ticari *Mespilus germanica* ekstraktı olacak şekilde içme sularına günlük olarak eklendi.

3. Diyabet grubu: Bu grup 6 rattan oluştu. Bu gruptaki hayvanlara diyabet oluşturulmak üzere pH 4,5'deki 0,1 M sitrat tamponu içinde eritilen streptozotosinin 65 mg/kg olacak şekilde tek doz intraperitonal (i.p.) enjekte edildi. Enjeksiyondan 7 gün sonra kuyruk veninden ölçülen kan glikoz düzeyi 300 mg/dl ve üzeri olan ratlar diyabetik olarak kabul edilerek sadece diyabet olan hayvanlarla çalışmaya devam edildi. Diyabet olan ratlar 4 hafta boyunca her gün standart yemle ve suyla beslendi.

4. Diyabet+*Mespilus germanica* grubu: Bu grup 6 rattan oluştu. Bu gruptaki hayvanlara diyabet oluşturulmak üzere pH 4,5 deki 0,1 M sitrat tamponu içinde eritilen streptozotosinin 65 mg/kg olacak şekilde tek doz i.p. enjekte edildi. Enjeksiyondan 7 gün sonra kuyruk veninden ölçülen kan glikoz düzeyi 300 mg/dl ve üzeri olan ratlar diyabetik olarak kabul edilerek sadece diyabet olan hayvanlarla çalışmaya devam edildi. Diyabet olan ratlar 4 hafta boyunca her gün standart yemle beslendi ve günlük tüketecekleri su miktarı hesaplanarak rat başına 100 mg/kg *Mespilus germanica* ekstraktı olacak şekilde içme sularına bitki ekstresi günlük olarak eklendi.

5. Diyabet+İnsulin grubu: Bu grup 6 rattan oluştu. Bu gruptaki hayvanlara diyabet oluşturulmak üzere pH 4,5 deki 0,1 M sitrat tamponu içinde eritilen streptozotosinin 65 mg/kg olacak şekilde tek doz i.p. enjekte edildi. Enjeksiyondan 7 gün sonra kuyruk veninden ölçülen kan glikoz düzeyi 300 mg/dl ve üzeri olan ratlar diyabetik olarak kabul edilerek sadece diyabet olan hayvanlarla çalışmaya devam edildi. Diyabet olan ratlar 4 hafta boyunca her gün standart yemle beslendi ve rat başına 1 IU insülin subkutan olarak verildi.

Çalışmada şeker hastalığının oluşumu; ratların kuyruk veninden alınan kan örneklerinde glikoz düzeyinin glukometre (One Touch Lifescan, America) kullanılarak ölçülmesi ile belirlendi. 4 haftalık çalışma periyodunun sonunda, 12 saatlik açlığı takiben, ratlar Etik Kurulun onay vereceği şekilde yapılan genel anestezi altında kalplerinden kanları alındı. *Mespilus germanica'*nın açlık-tokluk hormonları üzerine olan etkisinin gösterilmesi amacı ile glikoz, insülin, Leptin, Apelin, Ghrelin, Obestatin, Salusin-beta analizleri için kan örnekleri antikoagülansız tüplere alınarak serum örnekleri elde edildi. Elde edilen serum örnekleri -20 $^{\circ}$C'de analizleri yapılana kadar saklandı.

3.2. Yöntem

3.2.1. Glikoz düzeyinin ölçümü

Kan glikoz düzeylerinin ölçümü, enzimatik kolorimetrik yöntem kullanılarak yapıldı. Serum örnekleri Roche Moduler Sistem otoanalizöründe Roche Diagnostic firmasının reaktifi kullanılarak çalışıldı.

Glikoz düzeyinin ölçümü; glikozun, glikoz oksidaz enzimi katalizörlüğü ile glikonik asit ve H_2O_2'ye okside edilmesi esasına dayanır. H_2O_2 kromojen peroksidaz enziminin etkisi ile renkli bir bileşiğe oksitlenir. Bu bileşik H_2SO_4 etkisi ile kalıcı kırmızı renk alır. Ölçüm 540 nm'de kolorimetrik olarak yapılır.

3.2.2. İnsülin analizi

Serum insülin düzeyi analizi ticari rat kiti (Insülin Coat-A-Count kit, YH Biosearch Laboratory, Shanghai Pudong New Area JinHu) kullanılarak ELİSA ile ölçülmüştür.

3.2.3. Leptin analizi

Serum leptin düzeyi analizi ticari rat kiti (YH Biosearch Laboratory, Yehau YHB0662Ra) kullanılarak ELİSA ile ölçülmüştür.

3.2.4. Apelin analizi

Serum apelin düzeyi analizi ticari rat kiti (YH Biosearch Laboratory, Yehau YHB0112Ra) kullanılarak ELİSA ile ölçülmüştür.

3.2.5. Ghrelin analizi

Serum ghrelin düzeyi analizi ticari rat kiti (YH Biosearch Laboratory, Yehau YHB0466Ra) kullanılarak ELİSA ile ölçülmüştür.

3.2.6. Obestatin analizi

Serum obestatin düzeyi analizi ticari rat kiti (YH Biosearch Laboratory, Yehau YHB0797Ra) kullanılarak ELİSA ile ölçülmüştür.

3.2.7. Salusin-beta

Serum salusin beta düzeyi analizi ticari rat kiti (YH Biosearch Laboratory, Yehau YHB1290Ra) kullanılarak ELİSA ile ölçülmüştür.

3.2.8. Kullanılan istatistik yöntemler

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde "SPSS 17.0" paket programı kullanıldı. Gruplar arasındaki istatistiksel farklar student t test kullanılarak değerlendirildi. Elde edilen sonuçlar $X \pm S_e$ olarak verildi. $P<0,05$ ve altı istatistiksel olarak önemli kabul edildi.

4. BULGULAR

Streptozotosin ile deneysel olarak diyabet oluşturulan ratlarda, *Mespilus germanica'*nın açlık-tokluk hormonları üzerine olan etkilerinin araştırılması amaçlanan bu çalışmada, 21 günlük deneme süresi boyunca kullanılan deney hayvanları haftalık olarak tartılarak, deney hayvanlarının haftalık beden ağırlığı düzeyleri Çizelge 4.1'de verilmiştir.

Çizelge 4.1 Deneme gruplarındaki ratların haftalık beden ağırlığı düzeyleri

Beden ağırlıkları (g)	**Kontrol Grubu** **n=6**	***Mespilus germanica* Grubu** **n=6**	**Diyabet Grubu** **n=6**	**Diyabet + *Mespilus germanica* Grubu** **n=6**	**Diyabet + İnsülin Grubu** **n=6**
0. Gün	289±14	279±14	290±12	250±10	273±13
7. Gün	300 ± 11^{a}	280 ± 11^{a}	$264\pm13^{b*}$	$244\pm15^{b*}$	272 ± 14^{b}
14. gün	300 ± 10^{a}	279 ± 10^{a}	$269\pm15^{b*}$	243 ± 11^{b}	$259\pm16^{b*}$
21.gün	$333\pm12^{a*}$	$269\pm12^{a*}$	$280\pm10^{b¶}$	230 ± 14^{b}	$251\pm12^{c*}$

$^{a, b, c}$: Aynı satırda farklı harfleri taşıyan gruplar önemlidir.
*,¶: Aynı sütunda farklı harfleri taşıyan gruplar önemlidir.

Çalışmada 21 günlük deneme süresinin sonunda, diyabet grubu ve diyabet+insülin grubunda ratların beden ağırlıklarında azalma olduğu belirlenmiştir. Diyabet+insülin grubunda bulunan ratların beden ağırlıklarındaki azalma, diyabet grubuna göre anlamlı derecede ($p<0.01$) yüksek bulunmuştur.

Diyabet grubu ve diyabet+insülin grubundan farklı olarak kontrol grubunda beden ağırlığı artmıştır. *Mespilus germanica* ve Diyabet+*Mespilus germanica* gruplarında ise deneme süresi sonunda beden ağırlık azalma gözlemlenmiştir. Diyabet+*Mespilus germanica* grubu ve *Mespilus germanica* grubu, kontrol grubuna göre beden ağırlığındaki azalma anlamlı derecede ($p<0.01$) yüksek bulunmuştur.

Deneysel diyabet oluşturulan ve *Mespilus germanica* ekstratı ile beslenen ratların kan glikoz, insülin, leptin, apelin, ghrelin, obestatin ve salusin-beta düzeyleri Çizelge 4.2'de verilmiştir.

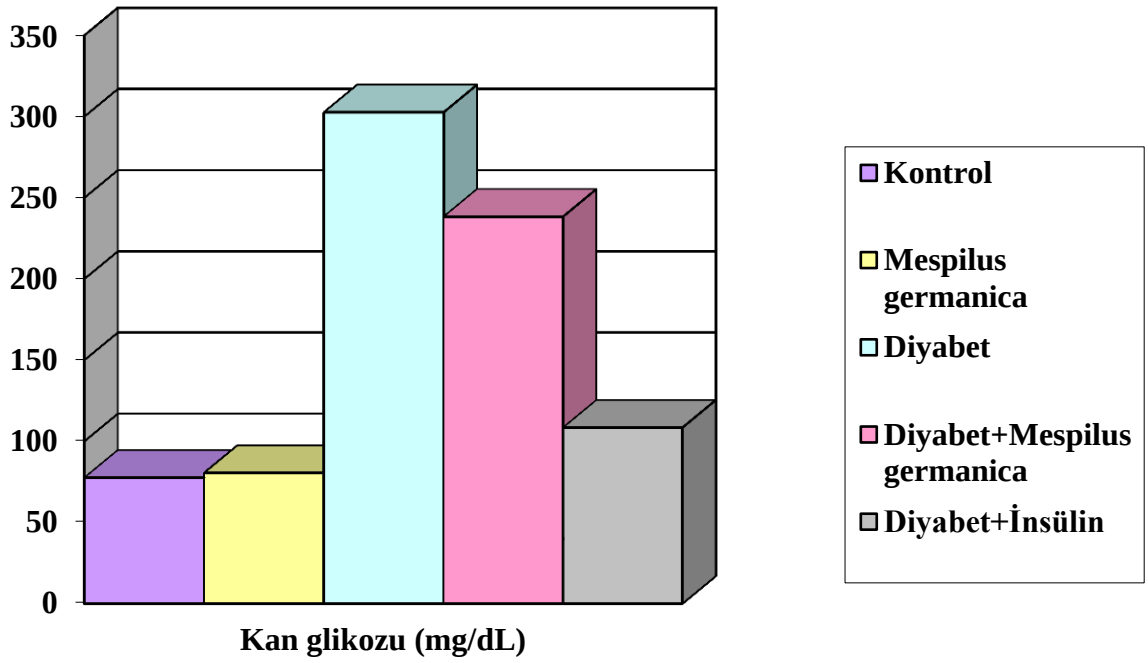
Çizelge 4.2 Deneme gruplarındaki ratların kan glikoz, insülin, leptin, apelin, ghrelin, obestatin, salusin-beta düzeyleri.

Parametreler	**Kontrol Grubu** **n=6**	***Mespilus germanica* Grubu** **n=6**	**Diyabet Grubu** **n=6**	**Diyabet+ *Mespilus germanica* Grubu** **n=6**	**Diyabet+ İnsülin Grubu** **n=6**
Kan Glikoz Düzeyi (mg/dL)	77,6 ±8,5[a]	80,4 ±6,2[a]	302,5 ±35,2[b]	238,3 ±31,5[c]	108,4 ±19,6[d]
İnsülin (µU/mL)	25,46 ±6,31[a]	27,16 ±5,43[a]	12,49 ±2,36[b]	20,58 ±3,82[c]	21,26 ±4,91[c]
Leptin (ng/mL)	5,61 ±0,45[a]	5,76 ±1,2[a]	15,7 ±2,5[b]	10,9 ±1,5[c]	6,37 ±2,8[a]
Apelin (pg/mL)	228,42 ±76,5[a]	234,12 ±52,7[a]	108,5 ±46,8[b]	162,49 ±60,2[c]	201,6 ±82[d]
Ghrelin (pg/mL)	141,4 ±31[a]	135,6 ±27,4[a]	108,9 ±15,4[b]	126,4 ±19,5[c]	131 ±34,5[c]
Obestatin (pg/mL)	52,65 ±10,28[a]	58,74 ±13,64[a]	91,55 ±19,05[b]	77,81 ±18,25[c]	63,36 ±15,82[a]
Salusin-beta (pg/mL)	254 ±38,4[a]	261,3 ±45,6[a]	396,6 ±32,5[b]	314 ±20,8[c]	295,5 ±26,4[c]

[a, b, c, d]: Aynı satırda farklı harfleri taşıyan gruplar önemlidir.

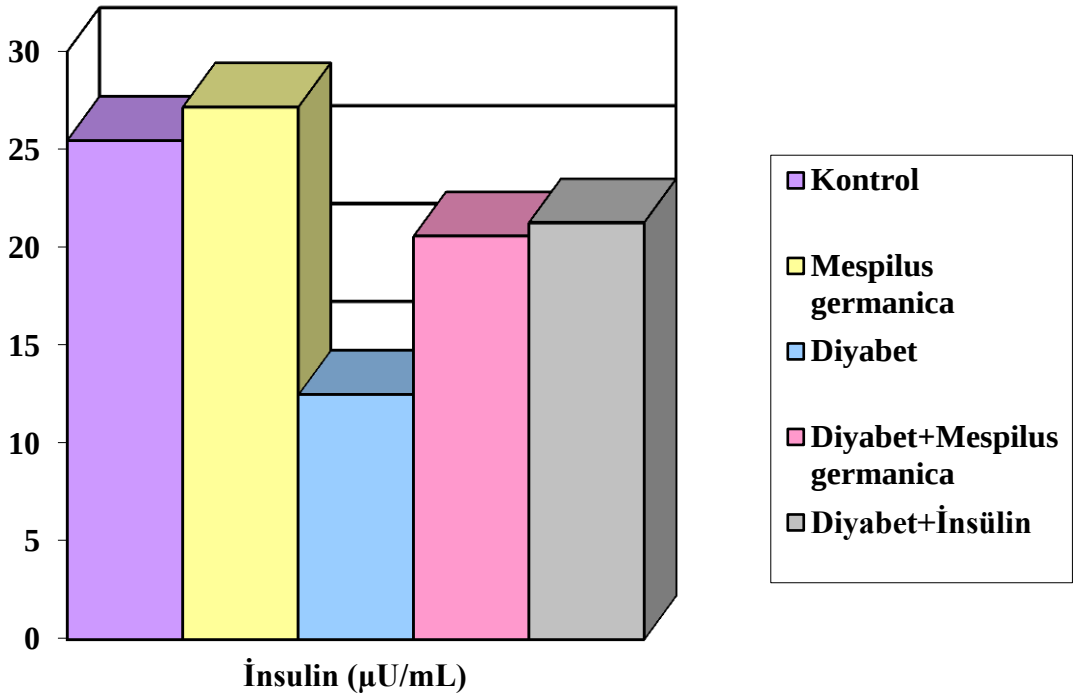
Yapılan bu çalışmada kan glikoz düzeyleri; kontrol grubunda ortalama 77,6 mg/dL, *Mespilus germanica* grubunda ortalama 80,4 mg/dL olarak ölçülürken, diyabet grubunda ortalama 302,5mg/dL, diyabet+*Mespilus germanica* grubunda ortalama 238,3 mg/dL ve diyabet+insülin grubunda ortalama 108,4 mg/dL olarak ölçülmüştür.

Diyabet grubunun kan glikoz değerleri kontrol grubuna göre oldukça yüksek bulunmuştur ($p<0,01$). Diyabet+*Mespilus germanica* grubunun kan glikoz sonuçları diyabet grubundaki ratlara göre daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Diyabet+*Mespilus germanica* grubunun kan glikoz sonuçları kontrol grubundan, istatistiksel olarak ($p<0,01$) önemli düzeyinde yüksek bulunmuştur. Diyabet+insülin grubunun kan glikoz sonuçları diyabet+*Mespilus germanica* grubundaki ratlara göre daha düşük bulunmuştur. Diyabet+insülin grubunun kan glikoz sonuçları kontrol grubundan, istatistiksel olarak ($p<0,01$) önemli düzeyinde yüksek bulunmuştur. Kontrol grubu ve *Mespilus germanica* grubu arasında kan glikoz seviyelerinde istatistiksel olarak fazla bir fark bulunamamıştır (Çizelge 4.2, Şekil 4.1).



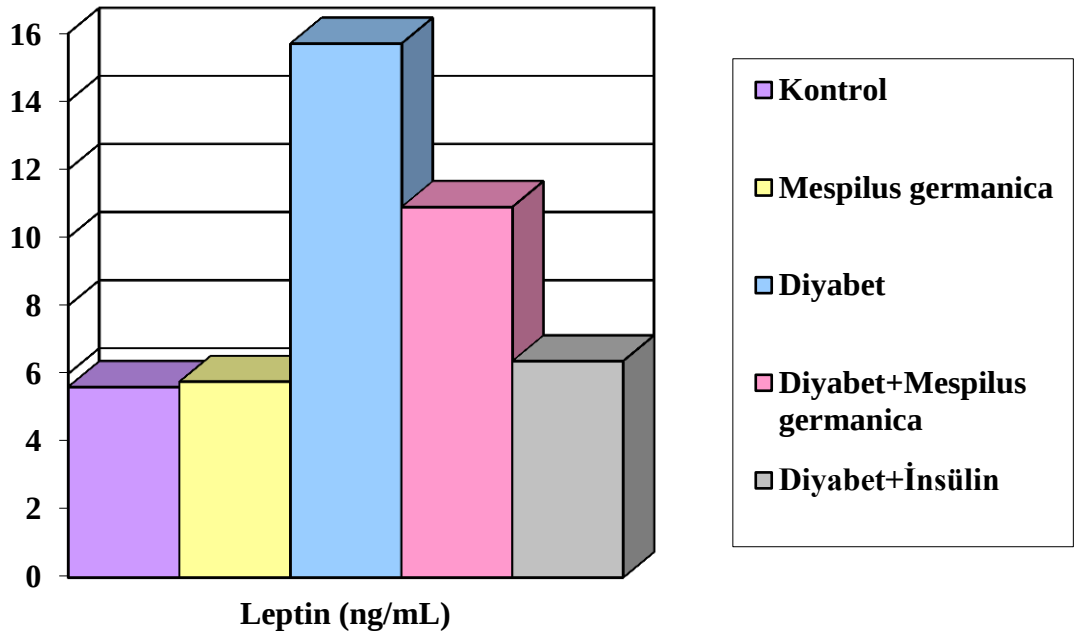
Şekil 4.1 Deneme gruplarındaki ratların kan glikoz düzeyleri.

İnsülin düzeyleri; kontrol grubunda ortalama 25,46 µU/mL, *Mespilus germanica* grubunda ortalama 27,16 µU/mL olarak ölçülürken, diyabet grubunda ortalama 12,49 µU/mL, diyabet+*Mespilus germanica* grubunda ortalama 20,58 µU/mL ve diyabet+insülin grubunda ortalama 21,26 µU/mL olarak ölçülmüştür. Diyabet grubunun insülin düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0,01$). Diyabet+*Mespilus germanica* grubunun insülin sonuçları diyabet grubuna göre anlamlı derecede yüksek ($p<0,01$), diyabet+insülin gruplarındaki ratlara göre ise bir miktar daha yüksek bulunmuştur. Diyabet+*Mespilus germanica* grubunun insülin sonuçları kontrol ve *Mespilus germanica* gruplarından düşük bulunmuştur ($p<0,05$) (Çizelge 4.2, Şekil 4.2).



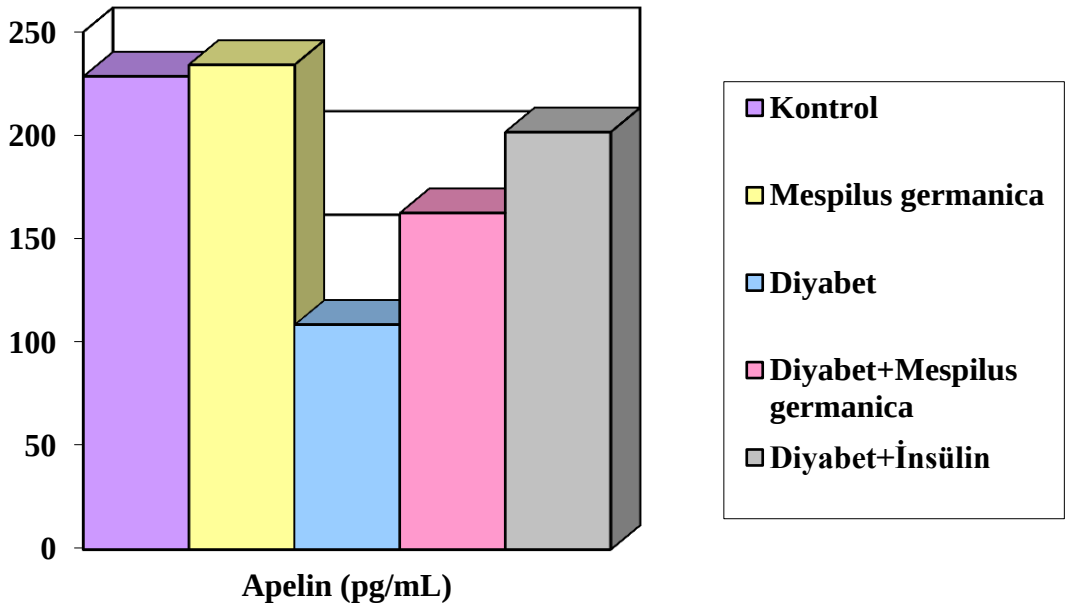
Şekil 4.2 Deneme gruplarındaki ratların insülin düzeyleri.

Leptin düzeyleri; kontrol grubunda ortalama 5,61 ng/mL, *Mespilus germanica* grubunda ortalama 5,76 ng/mL olarak ölçülürken, diyabet grubunda ortalama 15,7 ng/mL, diyabet+*Mespilus germanica* grubunda ortalama 10,9 ng/mL ve diyabet+insülin grubunda ortalama 6,37 ng/mL olarak ölçülmüştür. Diyabet grubunun Leptin sonuçları kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,01$). Diyabet+*Mespilus germanica* ($p<0,01$) ve diyabet+insülin gruplarının Leptin sonuçları kontrol ve *Mespilus germanica* gruplarındaki ratlara göre daha yüksek bulunmuştur. Diyabet+*Mespilus germanica* grubunun Leptin sonucu diyabet grubundan düşük ($p<0,05$), diyabet+insülin grubunun değeri diyabet grubundan anlamlı derecede düşük ($p<0,01$) bulunmuştur (Çizelge 4.2, Şekil 4.3).



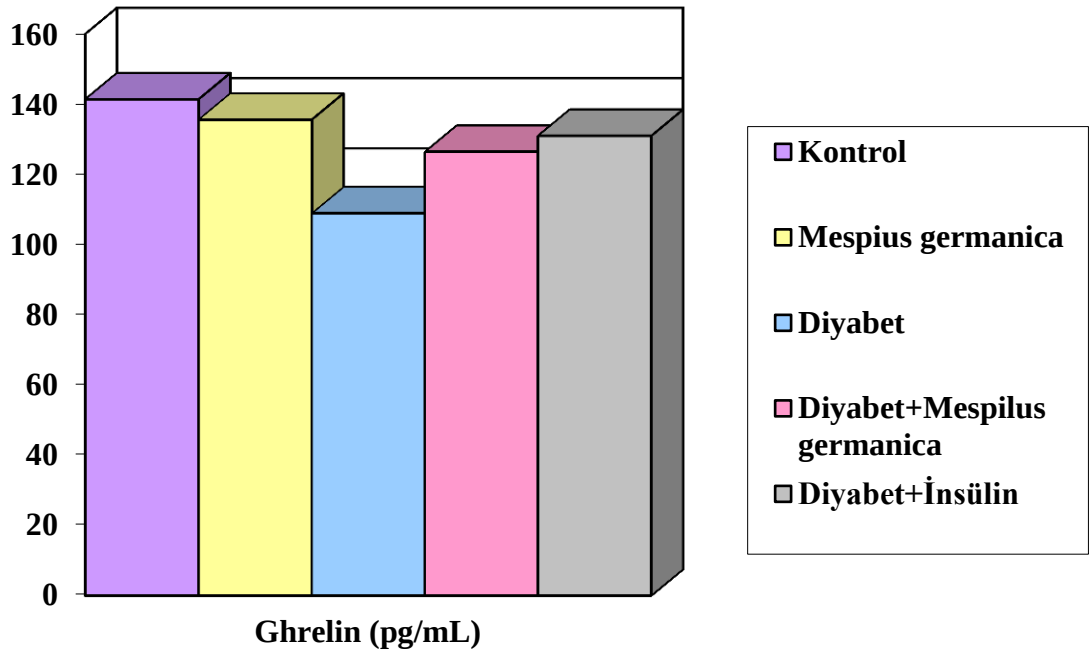
Şekil 4.3 Deneme gruplarındaki ratların Leptin düzeyleri.

Apelin düzeyleri; kontrol grubunda ortalama 228,42 pg/mL, *Mespilus germanica* grubunda ortalama 234,12 pg/mL olarak ölçülürken, diyabet grubunda ortalama 108,5 pg/mL, diyabet+*Mespilus germanica* grubunda ortalama 162,49 pg/mL ve diyabet+insülin grubunda ortalama 201,6 pg/mL olarak ölçülmüştür. Diyabet grubunun Apelin sonuçları kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük ($p<0,01$) bulunmuştur. Diyabet+*Mespilus germanica* ve diyabet+insülin gruplarının Apelin sonuçları diyabet grubundaki ratlara göre daha yüksek ($p<0,01$) bulunmuştur. Diyabet+*Mespilus germanica* ($p<0,01$) ve diyabet+insülin ($p<0,05$) gruplarının Apelin sonuçları kontrol ve *Mespilus germanica* gruplarından düşük bulunmuştur (Çizelge 4.2, Şekil 4.4).



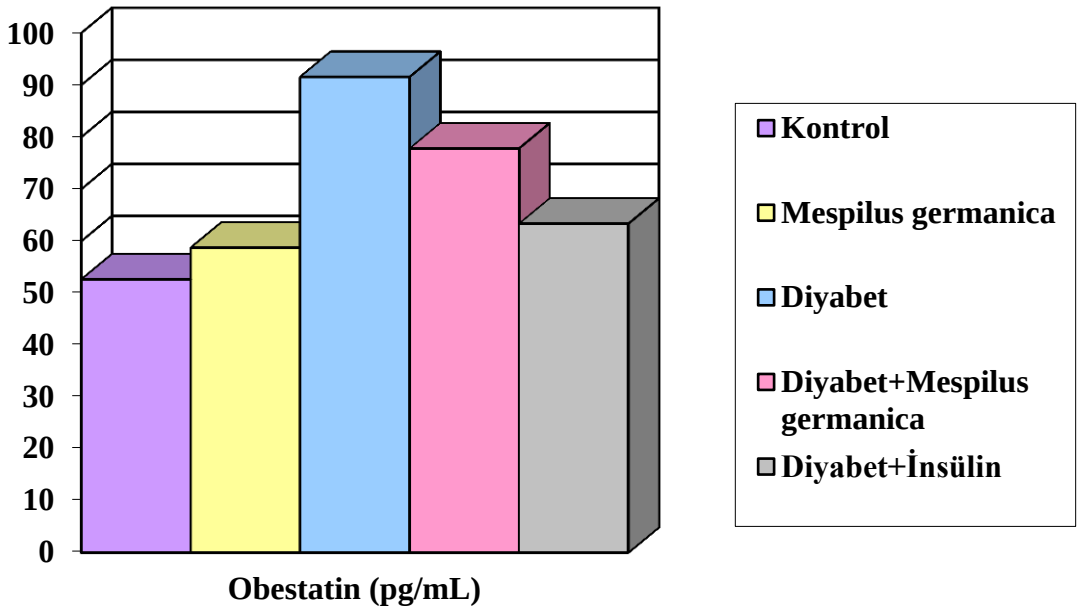
Şekil 4.4 Deneme gruplarındaki ratların Apelin düzeyleri.

Ghrelin düzeyleri; kontrol grubunda ortalama 141,4 pg/mL, *Mespilus germanica* grubunda ortalama 135,6 pg/mL olarak ölçülürken, diyabet grubunda ortalama 108,9 pg/mL, diyabet+*Mespilus germanica* grubunda ortalama 126,4 pg/mL ve diyabet+insülin grubunda ortalama 131 pg/mL olarak ölçülmüştür. Diyabet grubunun Ghrelin sonuçları kontrol grubuna göre düşük ($p<0,01$) bulunmuştur. Diyabet+*Mespilus germanica* ve diyabet+insülin gruplarının Ghrelin sonuçları kontrol ve *Mespilus germanica* gruplarındaki ratlara göre daha düşük ($p<0,05$) bulunmuştur. Diyabet+*Mespilus germanica* ve diyabet+insülin gruplarının Ghrelin sonuçları diyabet grubundan daha yüksek ($p<0,01$) bulunmuştur (Çizelge 4.2, Şekil 4.5).



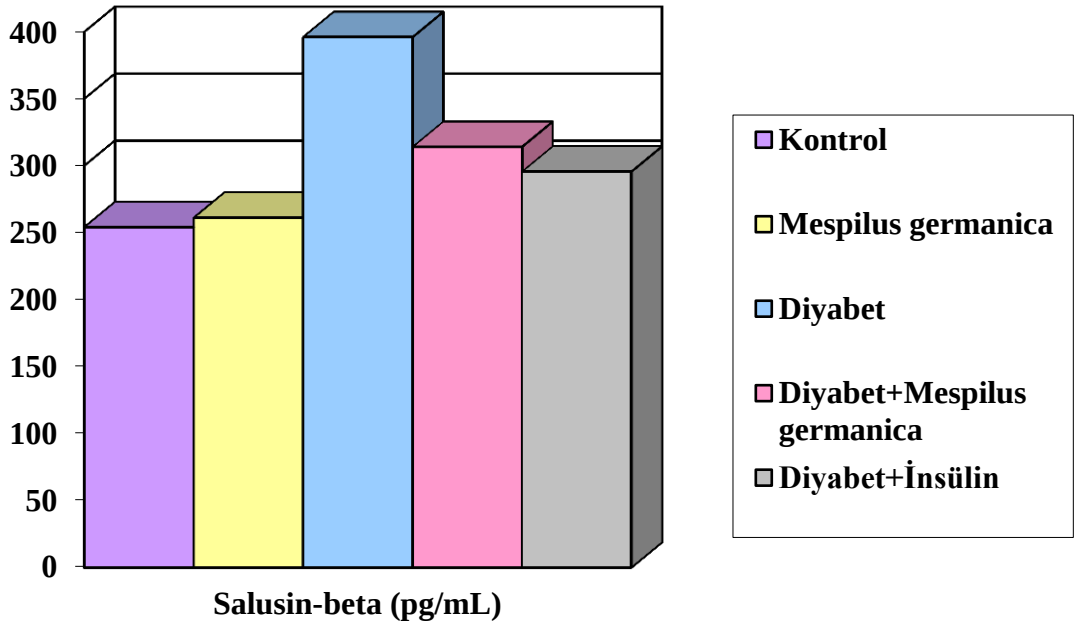
Şekil 4.5 Deneme gruplarındaki ratların Ghrelin düzeyleri.

Obestatin düzeyleri; kontrol grubunda ortalama 52,65 pg/mL, *Mespilus germanica* grubunda ortalama 58,74 pg/mL olarak ölçülürken, diyabet grubunda ortalama 91,55 pg/mL, diyabet+*Mespilus germanica* grubunda ortalama 77,81 pg/mL ve diyabet+insülin grubunda ortalama 63,36 pg/mL olarak ölçülmüştür. Diyabet grubunun Obestatin sonuçları kontrol grubuna göre yüksek ($p<0,01$) bulunmuştur. Diyabet+*Mespilus germanica* ($p<0,01$) ve diyabet+insülin ($p<0,05$) gruplarının Obestatin sonuçları kontrol ve *Mespilus germanica* gruplarındaki ratlara göre daha yüksek bulunmuştur. Diyabet+*Mespilus germanica* ve diyabet+insülin gruplarının Obestatin sonuçları diyabet grubundan daha düşük ($p<0,01$) bulunmuştur (Çizelge 4.2, Şekil 4.6).



Şekil 4.6 Deneme gruplarındaki ratların Obestatin düzeyleri.

Salusin-beta düzeyleri; kontrol grubunda ortalama 254 pg/mL, *Mespilus germanica* grubunda ortalama 261,3 pg/mL olarak ölçülürken, diyabet grubunda ortalama 396,6 pg/mL, diyabet+*Mespilus germanica* grubunda ortalama 314 pg/mL ve diyabet+insülin grubunda ortalama 295,5 pg/mL olarak ölçülmüştür. Diyabet grubunun salusin-beta sonucu kontrol grubuna göre anlamlı derecede ($p<0,01$) yüksek bulunmuştur. Diyabet+*Mespilus germanica* ve diyabet+insülin gruplarının salusin-beta sonuçları kontrol ve *Mespilus germanica* gruplarındaki ratlara göre yüksek ($p<0,01$) bulunmuştur. Diyabet+*Mespilus germanica* ve diyabet+insülin gruplarının salusin-beta sonuçları diyabet grubundan daha düşük ($p<0,01$) bulunmuştur (Çizelge 4.2, Şekil 4.7).



Şekil 4.7 Deneme gruplarındaki ratların Salusin-beta düzeyleri.

5. TARTIŞMA

Diabetes Mellitus (DM) insülin hormon sekresyonu ve etkisinin mutlak veya göreceli eksikliği sonucu karbonhidrat, lipit ve protein metabolizmasında bozukluklara yol açan metabolik bir hastalıktır. Diyabet tedavisinde yeni alternatif ürünlerin belirlenmesine katkıda bulunmak amacı ile yapılan bu çalışmada, streptozotosin ile deneysel olarak diyabet oluşturulan ratlarda *Mespilus germanica* ekstraktının açlık-tokluk hormonları üzerine olan etkisi incelenmiştir.

Çalışmamızda, deney gruplarındaki ratların haftalık beden ağırlıkları 21 günlük deneme süresi sonunda kontrol grubunda artarken, diğer çalışma gruplarında azalmıştır. *Mespilus germanica* ve diyabet grubu arasında benzer şekilde azalma olmuştur. Karaciğer ve kaslardaki glikojen depolarının tüketilmesi ve insülin yetersizliğine bağlı olarak hücrelerin glikozu yeterince kullanamaması ile ilişkilidir (Gannog 1995).

Mespilus germanica ekstraktı verilen diyabetli ratların kan glikoz düzeyi diyabet grubundaki ratlara göre düşük ($p<0,01$), insülin düzeyleri ise yüksek ($p<0,01$) bulunmuştur (Çizelge 4.3). Çalışmada *Mespilus germanica* takviyesi yapılan diyabetli ratlarda serum glikoz ve insülin düzeylerinde belirlenen değişimlerin *Mespilus germanica'*nın glikoz düzeylerini düşürücü etkisinden kaynaklanmaktadır.

Yapılan çalışmalarda *Mespilus germanica'*da yüksek oranda fenol ve flavanoid olduğu ve bu bileşiklerinin anti-diyabetik etkiye sahip olabileceği düşünülmektedir (Shafiee *et al.* 2018). *Mespilus germanica* uygulanan ratların seviyelerindeki değişiklikler, *Mespilus germanica*'dan kaynaklanıyor olabilir.

Leptin, 1994 yılında Zhang ve arkadaşları tarafından keşfedilen bir adipokindir ve 164 aa'den oluşmaktadır (Mishra *et al.* 2017). Haffner *et al.* (1996) insüline bağımlı hastaların diyabetli olmayan hastalara göre leptin konsantrasyonlarının artmadığını bildirmişlerdir. Maahs *et al.* (2009) diyabet tanısında leptinin düzeyinin azaldığı, kontrol grubunda ise normal seviyelerde olduğunu bildirmişlerdir.

Bu sonuçlara karşılık olarak Wannamethee *et al.* (2007) yüksek leptin düzeylerinin, yaş, obezite, T2DM riski ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Malmström *et al*. (1996) T2DM'lu hastalarda uzun süreli insülin uygulanmasının plazma leptin seviyesini arttığını belirlemişlerdir. Bu nedenle insanlarda insülinin leptin üretimini akut olarak uyarmadığı, kronik olarak düzenlenmesinde rolünün olduğunu sonucuna varmışlardır.

Tuominen *et al.* (1997) normal vücut ağırlığına sahip sağlıklı kişilerde hiperinsülineminin serum leptin konsantrasyonlarını arttırdığını bulmuşlardır. Segal *et al.* (1996) ve Kamoda *et al.* (1998) adipoziteden bağımsız insülin direncinin plazma leptin düzeyini arttırdığını ve aynı zamanda kronik olarak yükselmiş plazma insülin konsantrasyonları leptin üretimini uyarırdığını bildirmişlerdir. Bu artışın ob gen ekspresyonunu uyarmasından kaynaklanabileceğini düşünmüşlerdir.

Bu çalışmada leptin seviyeleri diyabetli ratlarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek ($p<0,01$) bulunmuş olup, *Mespilus germanica* ($p<0,01$) ve diyabet+*Mespilus germanica* ($p<0,05$) gruplarında ise diyabetli ratlara göre daha düşük bulunmuştur. Elde edilen sonuç neticesinde artmış leptin seviyesinin, insülin direnci ile alakalı olabilir. Hiperinsülinemi leptin konsantrasyonlarının düzenlenmesinde rol alabilir.

Apelin 1998 yılında Tametao ve arkadaşları tarafından keşfedilmiş olup sığır mide özsuyundan izole edilmiştir ve adipoz doku ailesinin bir üyesidir. G-protein kenetli (APJ) reseptörünün endojen bir ligandıdır ve etkilerini APJ'ye bağlanarak göstermektedir (Sandal ve Tekin 2013). İnsülin salınım eksikliği apelin konsantrasyonunun artışına neden olduğu belirlenmiştir. Hiperinsülinemi ile bağlantılı şeker hastalığı gibi durumlar apelin düzeylerinin artmasına neden olmaktadır (Alipour *et al.* 2017).

Boucher *et al.* (2005) adipositte plazma insülin seviyeleri ve apelin ekspresyonu arasındaki potansiyel bağlantıyı, karakterize edilen streptozotosin ile tedavi edilen farelerde de göstermişlerdir. İnsülin düzeyleri ile apelin düzeylerinin paralel seyrettiğini belirlemişlerdir. Ayrıca Cavallo *et al.* (2012) diyabetli hastalarda serum apelin düzeylerinin önemli ölçüde arttırdığını bildirmişlerdir.

Diyabet ve apelin arasındaki ilişkinin glikoz homeostazındaki değişikliklerin varlığına bağlı olduğunu bildirmişlerdir. Erdem vd. (2008) ve Zhang *et al.* (2009) ise plazma apelin düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla diyabetik grupta anlamlı derecede düştüğünü bulmuşlardır. Sonuçlarımız, adiposit dokusunda insülin tarafından yukarı regüle edilen apelin'in, insülinin glikoz alımı üzerindeki doğrudan etkisinin yanı sıra dolaylı olarak glikoz metabolizmasını da bağımsız olarak etkileyebileceği konusunda olası bir yön gösterici olacaktır.

Bu çalışmada da apelin seviyeleri diyabetli ratlarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük ($p<0,01$) bulunmuş olup, diyabet+*Mespilus germanica* ($p<0,05$) grubunda ise diyabetli ratlara göre daha yüksek bulunmuştur. Elde edilen sonuç neticesinde düşük apelin seviyesinin, insülin salınımının azalması ile ilişkili olduğu kanısına varılmıştır.

Ghrelin insan gastrik mukozasında bulunan endokrin hücrelerden sentezlenen bir hormondur. Ghrelinin plazma glikozunda artışa neden olmak dahil birçok etkisi vardır (Meier and Gressner 2004).

Katsiki *et al.* (2011) diyabetli hastalarda diyabetik olmayan hastalara oranla ghrelin seviyelerini yüksek bulmuşlardır. Artaş ve Kuloğlu (2014) deneysel olarak diyabet oluşturulan sıçan mide dokusunda, kontrol grubuna göre ghrelin pozitif hücrelerde belirgin bir şekilde azalma izlendiğini bulmuşlardır. Ghrelin seviyesindeki bu azalmanın gastropareziden kaynaklı olabileceğini düşünmüşlerdir.

Gauna *et al.* (2005) ve Martos-Moreno *et al.* (2006) yaptıkları çalışmada ghrelinin doğrudan karaciğer üzerinden hareket ederek glikoz metabolizmasını değiştirip düzenlediğini belirlemişlerdir. Purnell *et al.* (2003) ve Pöykkö *et al.* (2003) çalışmalarında, toplam ghrelin açlık plazma konsantrasyonlarının T2DM'lu kişilerle karşılaştırıldığında, T2DM'lu olmayanlara göre daha düşük olduğunu göstermiştir. Buna ek olarak, ghrelin ile insülin konsantrasyonları arasındaki ters bir ilişki olduğunu gözlemişlerdir.

Yapılan çalışmalarla benzer şekilde bu çalışmada da ghrelin seviyeleri diyabetli ratlarda kontrol grubuna göre düşük ($p<0,01$) bulunmuş olup, *Mespilus germanica* ve diyabet+*Mespilus germanica* gruplarında diyabetli ratlara göre yüksek ($p<0,05$) bulunmuştur. Elde edilen sonuç neticesinde azalmış ghrelin seviyesinin, insülin konsantrasyonu ile ters orantılı olan ilişkisinden kaynaklandığını doğrular niteliktedir.

Obestatin, 23 aa'lik bir peptit olup, ghrelin ile aynı gen tarafından kodlanan ve bir dönüştürücü ile bölünerek proghrelin'den üretilen yeni bir hormondur. Sıçan karnından izole edilen obestatin'in biyolojik aktivitesi, karboksil termininde amidasyona bağlıdır (Altaş vd. 2011).

Anderwald-Stadler *et al.* (2007) plazma obestatinin, insülin direnci olan kişilerde değil insüline duyarlı kişilerde azaldığını bulmuşlardır. Ayrıca açlık obestatin seviyesinin düşük olmasının diyabet, bozulmuş glukoz düzenlenmesi ve insülin direnci ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır.

Ma *et al.* (2014) diyabetik kişilerde plazma obestatin seviyeleri normal glikoz toleranslı kişilerin seviyelerinden anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Düşük obestatin seviyesi yeni tanı koyulmuş T2DM'da glikoz ve lipid koşullarını yansıtan belirteç olabilir. Obestatin'in insülin salgısı üzerindeki etkilerine değinen az sayıdaki çalışmanın sonuçları tartışmalıdır ve obestatinin uyarıcı bir etkisi olduğu, insülin üzerinde inhibe edici etkileri veya hiçbir etkisi olmadığı konusunda çelişkili veriler vardır. Annemie *et al.* (2009) obestatinin glikozla uyarılan insülin sekresyonunu inhibe ettiğini gözlemlemişlerdir.

Granata *et al.* (2012) çalışmalarında obestatin'in adiposit fonksiyonunu ve glikoz metabolizmasını düzenlediğini göstermişlerdir. Yüksek yağlı diyet ile beslenen farelerde obestatin *in vitro* olarak lipoliz ve glikoz alımını etkiler, *in vivo* olarak insülin direncini ve sistemik inflamasyonu azaltır. Obestatin'in otokrin/parakrin fonksiyonları bu yönleri ile ilişkili olabilir. Qi *et al.* (2007) açlık plazma obestatin konsantrasyonlarının diyabetli hastalarda normal kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı olarak azaldığını göstermiştir.

Baykus vd. (2012) gebelik dönemindeki obestatin düzeyleri GDM grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Özellikle GDM grubunda postpartum dönemde yüksek obestatin düzeylerinin insülin direncinin sona ermesi ile ilişkili olmalıdır. Xu *et al.* (2016) yapmış oldukları deney sonucunda, plazma obestatin düzeylerinin mide baypasından sonra arttığını bulmuşlar ve bu sonucun insülin sekresyonuyla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir.

Yapılan bu çalışmada da obestatin seviyeleri diyabetli ratlarda kontrol grubuna göre oldukça yüksek ($p<0,01$) bulunmuş olup, diyabet+*Mespilus germanica* ($p<0,05$) gruplarında diyabetli ratlara göre düşüktür. Elde edilen sonucun obestatinin insülin direncine olan hassasiyetinden dolayı olduğunu düşündürmektedir.

Salusin-beta 20 aa'ten oluşan ve köpük hücre oluşumunda yer alan endojen biyoaktif bir peptittir (Aydin vd. 2012). Vasküler endotel disfonksiyonunun gelişimi, artmış insülin direnci ve gebelik diyabeti bulunan bayanlarda kuvvetli etkiler göstermektedir (Celik vd. 2013).

Aydin vd. (2013) GDM'da salusin-beta değerinin sağlıklı kişilere göre maternal serum konsantrasyonlarının anlamlı olarak yüksek olduğunu bulmuştur. Salusin-beta'nın glikoz metabolizmasının kontrolünde endokrin ve/veya parakrin modda hareket ettiğini belirlemişlerdir. Fujimoto *et al.* (2013) belli bir koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık ve diyabet bulguları olan hastalarda salusin-beta düzeylerinin yüksek olduğunu göstermişlerdir. Plazma salusin-beta'nın gelişmiş sistemik aterojenik süreç için bir gösterge olabileceğini düşündürmektedir.

Sun *et al*. (2015) diyabet, koroner arter hastalığı ve serebrovasküler hastalığı olanlarda sağlıklı kontrollerden, plazma salusin-beta düzeyleri belirgin olarak daha yüksek düzeyde bulunmuştur. Salusin-beta'nın müdahalesinin hipertansiyon, ateroskleroz ve diyabette aşırı vasküler proliferasyon ve fibrozisin önlenmesi için bir strateji olabileceğini düşündürmektedir. Zhao *et al.* (2017) şeker hastalarında plazma salusin-beta seviyelerinin arttığı tespit edilmiştir.

Sun *et al.* (2017) dolaşımdaki salusin-beta seviyesi diyabetli hastalarda yüksek bulmuşlardır ve sıçanların kalp kaslarında bozulma meydana geldiğini gözlemişlerdir. Hipergliseminin salusin-beta ekspresyonunun uyarıcısı olabileceğini ve salusin-beta'nın DM'de endotel fonksiyonunda rol oynayabileceğini göstermiştir.

Benzer olarak bu çalışmada da diyabet grubu salusin-beta seviyeleri diyabetli ratlarda kontrol grubuna göre yüksek ($p<0,01$) bulunmuş olup, diyabet+*Mespilus germanica* grubunda ise anlamlı derecede diyabetli ratlara göre yüksek bulunmuştur. Yüksek salusin-beta seviyesinin, glikoz metabolizmasının kontrolünde endokrin ve/veya parakrin şekilde davranmasından kaynaklandığını doğrular niteliktedir.

6. SONUÇ

Binlerce yıldır bitkiler ve türevleri şeker hastalığının tedavisinde kullanılmaktadır. Tıbbi bitkiler ilaç araştırmalarında doğrudan ya da dolaylı olarak her zaman kaynak olmuşlardır. Yaklaşık 700 tarifte yer alan 400'den fazla bitki, diyabetin dünya nüfusunun neredeyse üçte ikisinin tedavisinde kullanılmaktadır. Tıbbi bitkilerin T2DM'da antidiyabetik amaçlı kullanıldığını göstermektedir (Orhan vd. 2012).

''Rosaceae'' ailesi en güçlü hipoglisemik etkilere sahip bitki ailesindendir ve *Mespilus germanica'*da bu aileye mensup bir bitkidir. Tıbbi bitkilerin hipoglisemik özelliklerini pankreatik dokularda insüline hassasiyeti arttırmak ya da glikozun intestinal absorbsiyonunu inhibe etmek suretiyle gösterdikleri düşünülmektedir. Ayrıca, tıbbi bitkilerin taşıdıkları tanen, flavonoid, vitamin C, vitamin E gibi antioksidan etkili bileşiklerle beta hücrelerini ve fonksiyonlarını reaktif oksijen ürünlerine karşı korudukları düşünülmektedir (Patel *et al.* 2012).

Bu çalışma ile diyabette *Mespilus germanica* uygulanmasının anti-diyabetik etki gösterdiği belirlenmiştir. Çalışmadan elde edilen verilerin ışığında; *Mespilıs gemanica'*nın sonraki yıllarda insülin direnci ve diyabet tedavisinde kullanılabileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

Alipour, F.G., Ashoori, M.R. and Zarghami, N. 2017. An Overview on Biological Functions and Emerging Therapeutic Roles of Apelin in Diabetes Mellitus. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews, PII: S1871-4021(17), 30185-6.

Altaş, S., Gürsu, M.F. ve Bulmuş, F.G. 2011. Adipoz Dokudan Salınan Yeni Adipokinler. Fırat Saglık Hizmetleri Dergisi, Cilt:6, Sayı:17, 84-97.

Anderwald-Stadler, M., Krebs, M., Promintzer, M., Mandl, M., Bischof, M.G., Nowotny, P., Ka¨stenbauer, T., Luger, A., Prager, R., and Anderwald, C. 2007. Plasma obestatin is lower at fasting and not suppressed by insülin in insulin-resistant humans. Am J Physiol Endocrinol Metab, 293, 1393-1398.

Annemie, V.D., Debby, V.D., Valentijn, V., Bart, D.S., Walter, L., Liliane, S. and Paul, D.D.P. 2009. Central administration of obestatin fails to show inhibitory effects on food and water intake in mice. Regulatory Peptides, 156, 77-82.

Anonim. 2011. Web sitesi. http://www.temd.org.tr/files/pdf/03_Tip_1_Diyabet.pdf. Erişim Tarihi: 20.02.2018.

Anonymous. 2005a. Web sitesi. https://commons.wikimedia.org/wiki/File:*Mespilus_germanica*_Mispel_bloem.jp. Erişim Tarihi: 25.02.2018.

Anonymous. 2005b. Web sitesi. https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Medlar_pomes_and_leaves.jpg. Erişim Tarihi:25.02.2018.

Artaş, G. ve Kuloglu, T. 2014. Enalaprilin Diyabetik Sıçan Mide Dokusunda Ghrelin Ekspresyonuna Etkileri. Fırat Tıp Derg/Firat Med J., 19(4), 172-176.

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

Aydin, S., Celik, O., Gurates, B., Sahin, İ., Ulas, M., Yilmaz, M., Kalayci, M., Kuloglu, T., Catak Z., Aksoy, A., Ozercan İ.H. ve Kumru S. 2013. Concentrations of preptin, salusins and hepcidins in plasma and milkof lactating women with or without gestational diabetes mellitus. Peptides, 49, 123-130.

Aydin, S., Eren, M.N., Aydin, S., Ozercan, İ.H. ve Dagli, A.F. 2012. The bioactive peptides salusins and apelin-36 are produced in human arterial and venous tissues and the changes of their levels during cardiopulmonary bypass. Peptides, 37, 233-239.

Baykus, Y., Gurates, B., Aydin, S., Celik, H., Kavak, B., Aksoy, A., Sahin, İ., Deniz, R., Gungor, S., Guzel, S.P. ve Minareci. Y. 2012. Changes in serum obestatin, preptin and ghrelins in patients with Gestational Diabetes Mellitus. Clinical Biochemistry, 45, 198-202.

Bayşu Sözbilir, N. 2008. Biyokimya. Güneş Tıp kitabevi, 335-357.

Blüher, M. 2014. Adipokines–removing road blocks to obesity and diabetes therapy. Molecular metabolism, 3, 230-240.

Boles, A., Kandimalla, R., Reddy, P.H. 2017. Dynamics of diabetes and obesity: Epidemiological perspective. Biochimica et Biophysica Acta, 1863, 1026-1036.

Boucher, J., Masri, B., Daviaud, D., Gesta, S., Guigne´, C., Mazzucotelli, A., Castan-Laurell, I., Tack, I., Knibiehler, B., Carpe´ne´, C., Audigier, Y., Saulnier-Blache, J. and Valet, P. 2005. Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obezity. Endocrinol, 146, 1764-71.

Cavallo, M.G., Sentinelli, F., Barchetta, I., Costantino, C., Incani, M., Perra, L., Capoccia, D., Romeo, S., Cossu, E., Leonetti, F., Agati, L. and Baroni, M.G. 2012. Altered glucose homeostasis is associated with increased serum Apelin levels in type 2 diabetes mellitus. Plos One, 7(12), 51236.

Celik, E., Celik, O., Yilmaz, E., Turkcuoglu, I., Karaer, A., Turhan, U. ve Aydin, S. 2013. Association of low maternal levels of salusins with gestational diabetes mellitus and with small-for-gestational-age fetuses. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 167, 29-33.

Chausmer, A.B. 1998. Zinc, insulinanddiabetes. J AmCollNutr, 17, 109-115 pp.

Dubern, B. and Clement, K. 2012. Leptin and leptin receptor-related monogenic obesity. Biochimie, 94, 2111-2115.

Emami, A., Nazem, R. and Hedayati, M. 2014. Is association between thyroid hormones and gut peptides, ghrelin and obestatin, able to suggest new regulatory relation between the HPT axis and gut?. Regulatory Peptides, 189, 17-21.

Erdem, G., Dogru, T., Tasci, I., Sonmez, A. ve Tapan, S. 2008. Low plasma apelin levels in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 116, 289-292.

Erdoğan, G. 2005. Kologlu Endokrinoloji Temel ve Klinik 2. baskı.Exel, EV., Gussekloo, JG., Craen, AJM., Frölich, M., Wiel, ABV. and Westendorp, RGJ. 2002. Low production capacity of interleukin-10 associates with the metabolic syndrome and type 2 diabetes. Diabetes, 51(4), 1088-1092.

Esteghamati, A., Noshad, S., Khalilzadeh, O., Morteza, A., Nazeri, A., Meysamie, A., Esteghamati, A., and Nakhjavani, M. 2011. Contribution of Serum Leptin to Metabolic Syndrome in Obese and Nonobese Subjects. Archives of Medical Research, 42, 244-251.

Farnsworth, N.R., Akerev, O. and Bingel, A.S. 1985. The Bullettin of WHO, 63, 9865-9871.

Fontenot, E., DeVente, J.E. and Seidel, E.R. 2007. Obestatin and ghrelin in obese and in pregnant women. Peptides, 28, 1937-1944.

Fujimoto, K., Hayashi, A., Kamata, Y., Ogawa, A., Watanabe, T., Ichikawa, R., Iso, Y., Koba, S., Kobayashi, Y., Koyama, T. and Shichiri, M. 2013. Circulating levels of human salusinbeta, a potent hemodynamic and atherogenesis regülatör. PLoS One, 8, 76714.

Gannog, W.F. 1995. Tıbbi fizyoloji. Çeviren: Doğan, A. Barış Kitapevi, İstanbul.

Gauna, C., Delhanty, P.J.D., Hofland, L.J., Janssen, J.A.M.J.L., Broglio, F., Ross, R.J.M., Ghigo, E. and van der Lely, A.J. 2005. Ghrelin stimulates, whereas des-octanoyl ghrelin inhibits, glucose output by primary hepatocytes. J. Clin. Endocrinol. Metab, 90, 1055-1060.

Gungor, S., Gurates, B., Aydin, S., Sahin, İ., Kavak, S.B., Kumru, S., Celik, H., Aksoy, A., Yilmaz, M., Catak, Z., Citil, C., Baykus, Y., Deniz, R., Karakaya, F. ve Özdemir, N. 2013. Ghrelins, obestatin, nesfatin-1 and leptin levels in pregnant women with and without hyperemesis gravidarum. Clinical Biochemistry, 46, 828-830.

Gültürk, S. ve Demirkazık, A. 2007. Leptin ve Diyabet. C.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi, 29(1), 35-40.

Granata, R., Gallo, D., Luque, R.M., Baragli, A., Scarlatti, F., Grande, C. et al. 2012. Obestatin regulates adipocyte function and protects against diet-induced insulin resistance and inflammation. Faseb J., 26, 3393-3411.

Haffner, S.M., Stern, M.P., Miettinen, H., Wei, M. and Gingerich, R.L. 1996. Leptin concentrations in diabetic and nondiabetic Mexican- Americans. Diabetes, 45, 822-824.

Hamed, E.A., Zakary, M.M., Ahmed, N.S. and Gamal, R.M. 2011. Circulating leptin and insulin in obese patients with and without type 2 diabetes mellitus: Relation to ghrelin and oxidative stress. Diabetes research and clinical practice, 94, 434-441.

Kalyoncu, I.H., Ersoy, N.. Elidemir, A.Y. and Tolay, I. 2013. Some Physico-Chemical and Nutritional Properties of `Musmula` Medlar (*Mespilus germanica* L.) Grown in Northeast Anatolia. World Academy of Science, Engineering and Technology, 78, 06-20.

Kamoda, T., Saitoh, H., Nakahara, S., Izumi, I., Hirano, T. and Matsui, A. 1998. Serum leptin and insulin concentrations in prepubertal lean, obese and insulin-dependent diabetes mellitus children. Clinical Endocrinology, 49, 385-389.

Karagül, H., Altıntaş, A., Fidancı, U.R. ve Sel, T. 2000. Klinik Biyokimya. Medisan yayınları, 110-117.

Katsiki, N., Mikhailidis, D.P., Gotzamani-Psarrakou, A., Yovos, J.G. and Karamitsos, D. 2011. Effect of various treatments on leptin, adiponectin, ghrelin and neuropeptide Y in patients with type 2 diabetes mellitus. Expert Opin. Ther. Targets, 15(4), 401-420.

Lee, C., Lee, R., Subeq, Y., Wang. C., Fang, T., and Hsu, B. 2008. Fasting Serum Total Ghrelin Level Inversely Correlates with Metabolic Syndrome in Hemodialysis Patients. Archives of Medical Research, 39, 785-790.

Li, J., Lai, H., Chen, S., Zhu, H. and Lai, S. 2017. Interaction of sex steroid hormones and obesity on insulin resistance and type 2 diabetes in men: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Journal of Diabetes and Its Complications, 31, 318-327.

Maahs, D.M., Hamman, R.F., D'Agostino. R.J., Dolan, L.M., Imperatore, G., Lawrence, J.M., Marcovina, S.M., Mayer-Davis, E.J., Pihoker, C. and Dabelea, D. 2009. The association between adiponectin/ leptin ratio and diabetes type: the Search for Diabetes in Youth Study. J Pediatr, 155, 133-135.

Ma, X., Zhao, Y., Wang, Q., *et al.* 2014. Plasma ghrelin concentrations are negatively correlated with urine albumin-to-creatinine ratio in newly diagnosed type 2 diabetes. Am J Med Sci, 348(5), 382-6.

Malmström, R., Taskinen, M.R., Karonen, S.L. and Jarvinen, H.Y. 1996. Insulin increases plasma leptin concentrations in normal subjects and patients with NIDDM. Diabetologia, 39, 993-996.

Martos-Moreno, G.A., Barrios, V., Soriano-Guillen, L. and Argente, J. 2006. Relationship between adiponectin levels, acylated ghrelin levels, and short-term body mass index changes in children with diabetes mellitus type 1 at diagnosis and after insulin therapy. Eur J Endocrinol, 155, 757-61.

Meier, U. and Gressner, A.M. 2004. Endocrine Regulation of Energy Metabolism: Review of Pathobiochemical and Clinical Chemical Aspects of Leptin, Ghrelin, Adiponectin, and Resistin. Clinical Chemistry, 50:9, 1511-1525.

Mishra, S., Gupta, V., Mishra, S., Sachan, R. and Asthana, A. 2017. Serum level of orexin-A, leptin, adiponectin and insulin in north Indian obese women. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews, 11(2), 1041-1043.

Motor, S., Keskin, M.C. ve Dokuyucu, R. 2014. Obezite Ve Adipokinler. Mustafa Kemal Üniv. Tıp Derg., Cilt 5, Sayı 18, Syf, 34-45.

Mumtaz, S., AlSaif, S., Wray, S. and Noble, K. 2015. Inhibitory effect of visfatin and leptin on human and rat myometrial contractility. Life Sciences, 125, 57-62.

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

Müller, T.D., Nogueiras, R., Andermann, M.L., Andrews, Z.B., Anker, S.D., Argente, J., Batterham, R.L., Benoit, S.C., Bowers, C.Y. *et al.* 2015. Ghrelin. Molecular Metabolism, 4, 437-460.

Orhan, N., Aslan, M., Pekcan, M., Deliorman Orhan, D., Bedir, E. ve Ergun, F. 2012. Identification of hypoglycaemic compounds from berries of Juniperus oxycedrus subsp. oxycedrus through bioactivity guided isolation technique. Journal of Ethnopharmacology, 139, 110-118.

Öztürk, A. ve Keskin, A. 2003. Diş hekimliğinde tıbbi sorunlar. Ankara. 6. baskı, 112-120.

Öztürk, F.Y. ve Altuntaş, Y. 2015. Gestasyonel diabetes mellitus. Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni, 49(1), 1-10.

Pamela, C. 1994. Lippincott's Illustrated Review Biochemistry. Ed: Champe and Richard A, Harvey J.B. Lippincott company, PA, 269-277.

Patel, D.K., Prasad, S.K., Kumar, R. and Hemalatha, S. 2012. An overview on antidiabetic medicinal plants having insulin mimetic property. Asian Pac J Trop Biomed, 2(4), 320-330.

Pérez-Pérez, A., Vilariño-García, T., Fernández-Riejos, P., Martín-González, J., Segura-Egea, J.J. and Sánchez-Margalet, V. 2017. Role of leptin as a link between metabolism and the immune system. Cytokine & Growth Factor Reviews, 35, 71-84.

Pöykkö, S.M., Kellokoski, E., Hörkkö, S., Kauma, H., Kesäniemi, Y.A. and Ukkola, O. 2003. Low plasma ghrelin is associated with insulin resistance, hypertension, and the prevalence of type 2 diabetes. Diabetes, 52, 2546-2553.

Purnell, J.Q., Weigle, D.S., Breen, P. and Cummings, D.E. 2003. Ghrelin levels correlate with insulin levels, insulin resistance, and high-density lipoprotein cholesterol, but not with gender, menopausal status, or cortisol levels in humans. J Clin Endocrinol Metab, 88, 5747-5752.

Qi, X., Li, L., Yang, G., Liu, J., Li, K., Tang, Y., Liou, H. and Boden, G. 2007. Circulating obestatin levels in normal subjects and in patients with impaired glucose regulation and type 2 diabetes mellitus. Clinical Endocrinology, 66, 593-597.

Quınn, L. 2002. Mechanism in The Development of Type II Diabetes Mellitus. Journal of Cardiovascular Nursing, 16(2), 1-16 pp.

Rayalam, S., Della-Fera, M.A., Krieg, P.A., Cox, C.M., Robins, A. and Baile, C.A. 2008. A putative role for apelin in the etiology of obesity. Biochemical and Biophysical Research Communications, 368, 815-819.

Rolo, A.P. and Palmeira, C.M. 2006. Diabetes and mitochondrial function: Role of hyperglycemia and oxidative stress. Toxicology and applied pharmacology, 212, 167-178 pp.

Sandal, S. ve Tekin, S. 2013. Adipoz Dokudan Salgılanan Bir Hormon: Apelin. İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 1, 55-62.

Sato, K., Fujimoto, K., Koyama, T. and Shichiri, M. 2010. . Release of salusin-β from human monocytes/macrophages. Regulatory Peptides, 162, 68- 72.

Sáinz, N., Barrenetxei, J., Moreno-Aliaga, M.J. and Martínez, J.A. 2015. Leptin resistance and diet-induced obesity: central and peripheral actions of leptin. Metabolism Clinical And Experimental, 64, 35-46.

Scerif, M., Goldstone, A.P. and Korbonits, M. 2011. Ghrelin in obesity and endocrine diseases. Molecular and Cellular Endocrinology, 340, 15-25.

Schellekens, H., Dinan, T.G. and Cryan, J.F. 2013. Ghrelin At the Interface of Obesity and Reward. Vitamins and Hormones, 91, 286-313.

Segal, K.R., Landt, M. and Klein, S. 1996. Relationship between insülin sensitivity and plasma leptin concentration in lean and obese men. Diabetes, 45, 988–991.

Seim, I., Walpole, C., Amorim, L., Josh, P., Herington, A. and Chopin, L. 2011. The expanding roles of the ghrelin-gene derived peptide obestatin in health and disease. Molecular and Cellular Endocrinology, 340, 111-117.

Sheng-Qiu, T., Qing-Yan, J., Yong-Liang, Z., Xiao-Tong, Z., Gang, S., Ping, G., Ding-Yuan, F., Xiu-Qi, W. and Xiao-Ying, D. 2008. Obestatin: Its physicochemical characteristics and physiological functions. Peptides, 29, 639- 645.

Shafiee, F., Khoshvishkaie, E., Davoodi, A., Kalantar, A.D., Jouybari, H.B. and Ataee, R. 2018. The Determination of Blood Glucose Lowering and Metabolic Effects of *Mespilus germanica* L. Hydroacetonic Extract on Streptozocin-Induced Diabetic Balb/c Mice. Medicines, 5-1.

Sun, H., Chen, D., Wang, P., Wan, M., Zhang, C., Zhang, Z., Lin, W. and Zhang F. 2017. Salusin-β Is Involved in Diabetes Mellitus-Induced Endothelial Dysfunction via Degradation of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma. Hindawi; Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 6905217-14.

Sun, H., Liu, T., Zhang, F., Xiong, X., Wang, J., Chen, Q., Li, Y., Kang, Y., Zhou, Y., Han, Y., Gao, X. and Zhu, G. 2015. Salusin-β contributes to vascular remodeling associated with hypertension via promoting vascular smooth muscle cell proliferation and vascular fibrosis. Biochimica et Biophysica Acta, 1852, 1709-1718.

Szakács, J., Csabafi, K., Lipták, N. And Szabó, G. 2015. The effect of obestatin on anxiety-like behaviour in mice. Behavioural Brain Research, 293, 41-45.

Şahin, E. ve Öncel, M. 2014. Diyabet Tanı ve Takibinde Geleneksel ve Yeni Biyokimyasal Belirteçler. European Journal of Basic Medical Science, 4, 66-73.

Taneja, S.K., Jain, M., Mandal, R. and Megha, K. 2012. Excessive zinc in diet induces leptin resistance in Wistar rat through increased uptake of nutrients at intestinal level. Journal of Trace Elements in Medicine and Biology, 26, 267-272.

Tang, S., Dong, X. and Zhang, W. 2014. Obestatin changes proliferation, differentiation and apoptosis of porcine preadipocytes. Annales d'Endocrinologie, 75, 1-9.

Taskin, M.I., Bulbul, E., Adali, E., Hismiogulları, A.A. ve Inceboz, U. 2015. Circulating levels of obestatin and copeptin in obese and nonobese women with polycystic ovary syndrome. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 189, 19-23.

Than, A., Cheng, Y., Foh, L., Leow, M.K., Lim, SC., Chuah, Y., Kang, Y. and Chen, P. 2012a. Apelin inhibits adipogenesis and lipolysis through distinct molecular pathways. Molecular and Cellular Endocrinology, 362, 227-241.

Than, A., Tee, W.T. and Chen, P. 2012b. Apelin secretion and expression of apelin receptors in 3T3-L1 adipocytes are differentially regulated by angiotensin type 1 and type 2 receptors. Molecular and Cellular Endocrinology, 351, 296-305.

Tinkov, A.A., Filippini, T., Ajsuvakova, O.P., Aaseth, J., Gluhcheva, Y.G. et al. 2017. The role of cadmium in obesity and diabetes. Science of the Total Environment, 601-602, 741-755.

Tuominen, J.A., Ebeling, P., Heiman, M.L., Stephens, T. and Koivisto, V.A. 1997. Leptin and thermogenesis in humans, Acta Physiol Scand, 160, 83-87.

Verrotti, A., Basciani, F., De Sirnone, M., Morgese, G. and Chiarelli, F. 2000. Leptin concentration in non-obese and obese children with type 1 diabetes mellitus. Biomed & Pharmacother, 54, 69-73.

Wannamethee, S.G., Lowe, G.D., Rumley, A., Cherry, L., Whincup, P.H. and Sattar, N. 2007. Adipokines and risk of type 2 diabetes in older men. Diabetes Care, 30, 1200-1205.

Wu, W., Fan, X., Yu, Y. and Wang, Y. 2015. Maternal serum ratio of ghrelin to obestatin decreased in preeclampsia. Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health, 5, 263-266.

Xing, Y.M.M., Yang, L.M.M., Kuang, H.M.D., Gao, X.M.D. and Liu, H.M.D. 2017. Function of obestatin in the digestive system. Nutrition, 34, 21-28.

Xu, X., Wang, J., Li, L., Wang, C., Li, W., Zhang, Q. and Yang, L. 2016. The role of obestatin in Roux-en-Y gastric bypass surgery in the obese, type 2 diabetes Zucker rat. Diabetes research and clinical practice, 119, 57-64.

Yılmaz, A., Gerçekcioğlu, R. ve Atasever, Ö.Ö. 2016. Determination of Pomological and Chemical Properties of Some Medlar (*Mespilus germanica* L.) Genotypes. Journal of New Results in Science, 11, 118-124.

Yu, F., Zhao, J., Yang, J., Gen, B., Wang, S., Feng, X., Tang, C. and Chang, L. 2004. Salusins promote cardiomyocyte growth but does not affect cardiac function in rats. Regulatory Peptides, 122, 191-197.

Zhang, Y., Shen, C., Li, X., Ren, G., Fan, X., et al. 2009. Low plasma apelin in newly diagnosed type 2 diabetes in Chinese people. Diabetes Care, 32, 150.

Zhao, M., Zhou, B., Ling, L., Xiong, X., Zhang, F., Chen, Q., Li, Y., Kang, Y. and Zhu, G. 2017. Salusin-β contributes to oxidative stress and inflammation in diabetic cardiomyopathy. Cell Death and Disease, 8, 2690.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Merve ÇAĞLAR

Doğum Yeri : Kozan/ADANA

Doğum Tarihi : 13.01.1987

Medeni Hali : Evli

Yabancı Dili : İngilizce

Adres : Kırkevler Mahallesi Kastamonu Caddesi Sarıkaya Apartmanı No:46/6 Merkez/ÇANKIRI

Tel : (545)8810767

E-posta : mervee.ekiz@gmail.com

Eğitim Durumu

Lise : Sunar Nuri Çomu Lisesi 2000/2004

Lisans : Çankırı Karatekin Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, 2010/2014

Uluslararası Bildiriler

Çağlar, M., Kontaş Aşkar, T., Demirdöğen, R. E. Determination of Glukoz, Lipid and Bone Metabolism in Diabetic and Obese Diabetic Women Over 40 Years-Old. 1st Internatıonal Congress On Applıed Bıologıcal Scıences. 16-20 September 2015. Skopje, Macedonia. Abstract Book, s111, (Poster sunusu).